TEMEL VE KLİNİK YÖNLERİYLE KARACİĞER

CİLT 1

IKSAD
Publishing House

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. ALİ ASLAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ SEMİH TAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ MUHAMMET DEĞERMENCİ

TEMEL VE KLİNİK YÖNLERİYLE KARACİĞER

CİLT - 1

EDİTÖRLER
Doç. Dr. Ali ASLAN[1]
Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN[2]
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet DEĞİRMENCİ[3]

YAZARLAR
Prof. Dr. Ahmet BAYRAK
Prof. Dr. Özgür ENGİNYURT
Prof. Dr. Tülin BAYRAK
Prof. Dr. Ülkü KARAMAN
Doç. Dr. İdris Buğra ÇERİK
Doç. Dr. Celali KURT
Doç. Dr. Murat CİHAN
Doç. Dr. Mustafa Kerem ÇALGIN
Doç. Dr. Mücahit SEÇME
Dr. Öğr. Üyesi Bestegül ÇORUH AKYOL
Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN
Dr. Öğr. Üyesi Halil YILMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Hatun ÖZTÜRK ÇERİK
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet DEĞERMENCİ
Dr. Öğr. Üyesi Özgen KILIÇ ERKEK
Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN
Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR
Dr. Öğr. Üyesi Yusuf DEMİRTAŞ
Dr. Uğurcan ÇETİNER
Arş. Gö. Dr. Nagihan KILIÇ
Uzm. Dr. Latife Merve YILDIZ
Uzm. Dr. Yunus Emre İBİK
Dr. Rana SOYDEMİR
Dr. Seçil TAN

İKSAD Publishing House

[1] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Ordu, Türkiye, draslan@yahoo.com, ORCİD: 0000-0002-9674-5618
[2] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ordu, Türkiye, semihtan@odu.edu.tr, ORCİD: 0000-0002-5609-9594
[3] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Ordu, Türkiye, mdegermenci@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-4751-6202

Copyright © 2024 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 – 2024©

ISBN: 978-625-367-753-4
Cover Design: Enes KÜÇÜK
July / 2024
Ankara / Türkiye
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……...1

BÖLÜM 1
KARACİĞERİN ANATOMİSİ
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet DEĞERMENCİ.....3

BÖLÜM 2
SAFRA KESESİ VE EKSTRAHEPATİK SAFRA YOLLARI
Dr. Öğr. Üyesi Halil YILMAZ.....17

BÖLÜM 3
KARACİĞER HİSTOLOJİSİ
Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN.....31

BÖLÜM 4
KARACİĞERİN GELİŞİMİNDE ETKİLİ MOLEKÜLER MEKANİZMALAR
Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN.....45

BÖLÜM 5
KARACİĞER FİZYOLOJİSİ
Dr. Öğr. Üyesi Özgen KILIÇ ERKEK.....65

BÖLÜM 6
SİRKADİYEN RİTİM VE KARACİĞER
Doç. Dr. Mücahit SEÇME
Dr. Seçil TAN…….....85

BÖLÜM 7
HEPATOSELÜLER KARSİNOM: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ STRATEJİLERİ
Dr. Seçil TAN
Doç. Dr. Mücahit SEÇME.....105

BÖLÜM 8
VİRAL HEPATİTLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ
Dr. Öğr. Üyesi Yusuf DEMİRTAŞ.....139

BÖLÜM 9
KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA KORUYUCU STRATEJİLER
Uzm. Dr. Latife Merve YILDIZ
Araştırma Görevlisi Dr. Nagihan KILIÇ
Dr. Öğr. Üyesi Bestegül ÇORUH AKYOL
Prof. Dr. Özgür ENGİNYURT.....153

BÖLÜM 10
HEPATİT VİRÜSLERİNİN MİKROBİYOLOJİSİ
Doç. Dr. Mustafa Kerem ÇALGIN
Uzm. Dr. Yunus Emre İBİK.....175

BÖLÜM 11
HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU
Dr. Öğr. Üyesi Hatun ÖZTÜRK ÇERİK
Doç. Dr. İdris Buğra ÇERİK…….....193

BÖLÜM 12
SEPSİSTE KARACİĞER
Doç. Dr. CELALİ KURT
Dr. Rana SOYDEMİR
Dr. Uğurcan ÇETİNER…….....213

BÖLÜM 13
KARACIĞER HASTALIKLARINDA LABORATUVAR TESTLERI
Doç. Dr. Murat CİHAN……...233

BÖLÜM 14
KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN TEŞHİS VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ
Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN…….....247

BÖLÜM 15
DETOKSIFIKASYON VE GLUTATYON METABOLIZMASI
Prof. Dr. Tülin BAYRAK
Prof. Dr. Ahmet BAYRAK.....273

BÖLÜM 16
KARACİĞERE YERLEŞEN ECHİNOCOCCOSİS TÜRLERİ
Prof. Dr. Ülkü KARAMAN
Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR.....287

BÖLÜM 17
KARACİĞER TREMATODLARI
Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR
Prof. Dr. Ülkü KARAMAN.....301

ÖNSÖZ

Modern tıbbın hızla ilerleyen dünyasında, karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisi, hem temel hem de klinik bilimler açısından büyük önem taşımaktadır. "Temel ve Klinik Yönleriyle Karaciğer" başlıklı bu eser, tıp dünyasında karaciğerle ilgili bilgi ve deneyimlerin bir araya getirilerek sunulduğu kapsamlı bir kaynak olarak hazırlanmıştır.

Kitabımız, karaciğerin biyokimyasal süreçlerinden anatomik yapısına, hastalıkların patofizyolojisinden güncel tedavi yöntemlerine kadar geniş bir yelpazede bilgiler sunmaktadır. Bu kapsamda, temel tıp bilimleri, dahili tıp bilimleri ve cerrahi tıp bilimlerinin önemli katkılarıyla zenginleşen içerik, multidisipliner bir bakış açısıyla ele alınmıştır.

Bu eseri oluştururken, karaciğerin karmaşık yapısını ve işlevlerini daha iyi anlayarak, hastalıkların tanı ve tedavisinde en güncel yaklaşımları derlemek hedefiyle yola çıktık. Kitabımızın, tıp öğrencileri, uzmanlık eğitimi gören doktorlar ve karaciğer hastalıkları ile ilgilenen tüm sağlık profesyonelleri için değerli bir kaynak olmasını amaçladık.

Eserin hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlarımıza, editörlerimize ve katkıda bulunan bilim insanlarına teşekkürlerimi sunarım. Kitabımızın, karaciğer hastalıklarının daha iyi anlaşılmasına ve bu alandaki bilimsel çalışmaların ilerlemesine katkı sağlayacağına olan inancım tamdır.

"Temel ve Klinik Yönleriyle Karaciğer" kitabının, okuyucularımıza faydalı olması dileğiyle...

Doç. Dr. Ali ASLAN Temmuz 2024

BÖLÜM 1

KARACİĞERİN ANATOMİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet DEĞERMENCİ[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667656

[1] Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Ordu, TÜRKİYE, mdegermenci@yahoo.com.tr ORCID: 0000-0002-4751-6202

Giriş

Karaciğer, sadece omurgalı canlılarda bulunur ve vücudumuzda deriden sonraki en büyük ikinci organdır. Karın boşluğundaki en büyük organ olup vücudumuzdaki en büyük bezdir. Salgılarını hem direkt kana (organa endocrina) hem de sindirim kanalına (organa exocrina) verir. Fonksiyonelliğinden dolayı vücudumuzdaki en önemli organlardan biridir.

Karaciğer, koyu kırmızımsı kahverengi rengindedir ve asimetrik şekle ve boya sahiptir. En ağır iç organ olup ağırlığı kişiler arasında çok değişebilmektedir. Erkeklerde ortalama 1600gr±200gr, kadınlarda ise 1300gr±100gr ağırlığındadır. Tabanı sağda tepesi solda kama şeklinde olup sağ lobu sol lobundan daha büyüktür. Yaklaşık 25-30 cm uzunluğunda olan karaciğerin sağ lobu ön-arka yönde 14-16 cm, yüksekliği ise 8 cm kadardır (Abdel-Misih, 2010).

Karaciğer içerisinde yaklaşık olarak 1 lt kan bulunur. Sağlam ve elastik bir organ olmasına rağmen darbelerinde kolayca yırtılabilir (laseratio) ve delinebilir (penetratio). İçindeki yoğun kan deposu ve yoğun vasküler yapısı nedeniyle yaralanmalarında şiddetli kanama (haemoragia) görülebilir.

Karaciğer erişkinlerde arteryel ve venöz kanın karıştığı tek organdır. Portal dolaşım ile (vena porta hepatis) beraber venöz kan ve hepatik arterler (arteria hepatica propria) ile beraber arteryel kan karaciğere girer ve burada karışır. Yenidoğanda karaciğerin işlevselliği önemli olduğundan dolayı karaciğerin vücuda oranı erişkinlerden daha fazladır. Bu nedenle yenidoğanların karınları şişkin olarak gözükür (Elhan A, 2020).

Karaciğerin fonksiyonları

Karaciğer kandaki birçok kimyasal düzenlemeyi yapar ve safra salgısı yapar. Safra salgısı, atık ürünlerin karaciğerden bertaraf edilmesine yardımcı olur. Karaciğer portal dolaşım ile alakalı organlardan gelen venöz kanı alır. Karaciğer bu kandaki besinleri parçalar ve işler. Ayrıca ilaçları vücudun kullanımına uygun şekilde toksik olmayan şekle sokar. Yaklaşık 500 civarı fonksiyonu olduğu bilinmekle beraber karaciğer önemli fonksiyonları arasında;

- Safra salgısı üretimi,
- Gerekli proteinlerin sentezi,
- Glikozun glikojene dönüştürülmesi ve glikozun dengelenmesi,
- Aminoasit seviyelerinin düzenlenmesi,

- Hemoglobinin işlenmesi (demir depolanması),
- Üre metabolizması,
- Kandaki toksik maddelerin arındırılması (detoksifikasyon),
- Kan pıhtılaşmasının düzenlenmesi (antikoagülasyon),
- Bağışıklık faktörlerinin üretimi,
- Hormon üretimi (organa endocrina)
- Bilirübinin temizlenmesi gibi birçok biyokimyasal fonksiyon bulunur (Molina DK, 2015; Elhan A, 2020; Abdel-Misih, 2010).

Karaciğerin konumu

Karaciğer, karın boşluğunun (cavitas abdominis) en üst kısmında bulunur. Karaciğerin büyük kısmı karın boşluğunun üst-sağ tarafında (regio hypochondrica dextra) yer alırken küçük bir kısmı üst-sol tarafında (regio hypochondrica sinistra) bulunur. Orta kısmı ise karın boşluğunun üst-orta kısmına (regio epigastrica) yerleşir. Sol ucu linea midclavicularis'e (clavicula'nın tam ortasından geçen vertikal çizgi) kadar uzanır (John Hopkins, 2024).

Karaciğerin yüzleri

Karaciğerin facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüzü bulunur. Facies diaphragmatica, karaciğerin diaphragma'ya komşu yüzüdür ve ön (pars anterior), arka (pars posterior), üst (pars superior) ve sağ (pars dextra) kısımlarını kapsar. Visseral yüz ise organlarla komşu olan alt yüzüdür ve arkaya, aşağıya ve sola doğru meyillidir (Elhan A, 2020).

Diyafragmatik yüzün çoğunluğu komşu organlar ile sürtünmeyi engelleyen peritoneum ile örtülüdür. Sadece arka kısmında area nuda denilen peritonsuz bir bölüm bulunur ve burası gevşek bağ dokusu ile diaphragma'ya bağlıdır. Karaciğeri örten peritoneum, altında yer alan karaciğerin kapsülüne (Glisson kapsülü) sıkıca yapışıktır. Diyafragmatik yüzden bakıldığında karaciğerin sadece sağ ve sol lobu görülmektedir. Bu yüzün ön kısmı, sağda 6.-10. kıkırdak kaburgalar (cartilago costalis) ile solda ise 7.-8. kıkırdak kaburgalar ile komşudur. Arka kısım, sağ tarafta geniş solda ise dardır. Ortada omur gövdeleri (corpus vertebrae) ile komşuluk yapar. Büyük bölümü peritonsuz olup birçok organa ait izler yer alır. Vena (v.) cava inferior'un

oturduğu sulcus venae cavae, ligamentum (lig.) venosum'un yerleştiği fissura ligamenti venosi, glandula (gl.) suprarenalis dextra'nın oturduğu impressio suprarenalis ve oesophagus'un abdominal parçasının impressio oesophagi denilen izi bu kısımda yer alır. Bu izler karaciğerin visseral yüzüne doğru uzanır (Skandalakis LJ, 2009; Moore K, 2018).

Üst kısım, diaphragma aracılığı ile sağda sağ akciğer (pulmo dexter) ve pleura ile sol tarafta ise pericardium, kalp (cor) ve sol akciğer (pulmo sinister) ile komşudur. Kalbin yerleştiği orta kısmındaki hafif çukurluğa impressio cardiaca denilir. Sağ kısım, diaphragma aracılığıyla kaburgalarla komşudur. Karaciğer biyopsisi özellikle bu kısımdan yapılmaktadır (Arifoğlu, 2016).

Visseral yüz, porta hepatis ve etraf yapıları hariç periton ile örtülüdür. İç organlar ile komşu olduğundan dolayı bu yüzde organ izleri bulunur. Karaciğerin 4 lobu da bu yüzden gözükmektedir. Bu yüzün ortasında karaciğere giren çıkan yapıların bulunduğu porta hepatis denilen bir geçit bulunur.

Porta hepatis, enine uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda derin bir yarık şeklinde bir geçittir. Bu geçit içerisinde önden arkaya doğru ductus hepaticus communis, arteria hepatica propria, v. porta hepatis (portal triad) ve ayrıca plexus hepaticus ve lenf damarları bulunur. Bu yapılardan arter, ven, sinir ve lenf damarları karaciğere girerken safra kanalları karaciğerden çıkar. Porta hepatis'e giren ve çıkan bu yapılar lig. hepatoduodenale içerisinde uzanmaktadır. Bu nedenle karaciğer ameliyatlarında bu ligamente baskı uygulanarak (Pringle manevrası) kanama kontrol altında alınabilir (Man K, 1997; Elhan A).

Porta hepatis'in sağ tarafında sulcus sagittalis dexter denilen bir oluk ve sol tarafında ise fissura sagittalis sinistra denilen bir yarık bulunur. Bu yarıklar ve porta hepatis ile beraber visseral yüzün ortalarında "H" harfi şeklinde bir yapı oluşur. Bu yapı visseral yüzdeki lobları birbirinden ayırır. Sağdaki oluğu önde fossa vesicae biliaris (safra kesesi oturur) arkada ise sulcus venae cavae (v. cava inferior oturur) oluşturur. Soldaki yarığı ise önde fissura ligamenti teretis (lig. teres hepatis oturur) arkada ise fissura ligamenti venosi (lig. venosum oturur). Visseral yüz 'H' harfini oluşturan bu yapılar hariç tamamen peritoneum ile örtülüdür (Elhan A; Moore K, 2018; Arifoğlu Y, 2016).

Karaciğerin lobları

Karaciğerin lobus hepatis dexter, lobus hepatis sinister, lobus caudatus ve lobus quadratus olmak üzere 4 lobu bulunur. Diyafragmatik yüzden bakıldığında sadece sağ ve sol lobu görülebilir. Sağ ve sol lobu bu yüzde karaciğerin ortasında yer alan lig. falciforme hepatis denilen peritoneal bir bağ ayırır. Sağ lob karaciğerin 5/6'sını oluşturur. Sağ lob, sağ hipokondrik bölgede yer alırken sol lobun bir kısmı epigastrik bölgede bir kısmı da sol hipokondrik bölgeye doğru uzanır. Sol lobun ucunda appendix fibrosae hepatis denilen bir bağ bulunur ve diaphragma'ya tutunur (Renz JF, 2014; Elhan A, 2020).

Visseral yüzden bakıldığında karaciğerin 4 lobu da görülür. Visseral yüzdeki sağdaki oluğun sağında sağ lob, solda yarığın solunda ise sol lob bulunur. Porta hepatis'in önünde dörtgen şeklinde lobus quadratus yer alırken arkasında ise lobus caudatus bulunur.

Karaciğer elastik bir organ olduğundan dolayı komşu olduğu organlar karaciğer üzerinde izler meydana getirir. Bu izle özellikle visseral yüzde bulunurlar. Karaciğerin diyafragmatik yüzünün ortalarında kalbin oturduğu impressio cardiaca denilen çok belirgin olmayan bir iz bulunur. Visseral yüzde sağ lob üzerinde önden arkaya doğru impressio colica (flexura coli dextra=*sağdaki kalın bağırsak kıvrımı* oluşturur), impressio renalis (ren dexter=*sağ böbrek* oluşturur) ve impressio suprarenalis (gl. suprarenalis dextra'nın=*sağ böbreküstü bezi'nin* bir kısmı oluşturur) bulunur. Sağ böbreğin izinin solunda impressio duodenalis (duodenum'un=*onikiparmak bağırsağı'nın* üst bölümü oluşturur) denilen bir iz yer alır (Elhan A, 2020; Arifoğlu Y, 2016; Moore K, 2018).

Visseral yüzde sol lob üzerinde büyük bir şekilde mide'nin oturduğu impressio gastrica bulunur. Visseral yüzün arka tarafında ise üst kısma yakın yerde impressio oesophagi denilen yemek borusu'nun abdominal parçasının oturduğu iz yer alır.

Karaciğerin peritoneum ile ilişkisi ve bağları

Karaciğer, intraperitoneal bir organ olup büyük bölümü periton ile kaplıdır. Karaciğerin peritonsuz yerleri;

- Area nuda (en büyük peritonsuz bölgedir)
- Porta hepatis

- Fissura sagittalis sinistra (fissura ligamenti teretis ve fissura ligamenti venosi)
- Sulcus sagittalis dexter (sulcus venae cavae ve fossa vesica biliaris)

Karaciğeri saran peritoneum karaciğerin etrafında bağlar meydana getirir. Ayrıca karaciğerin visseral yüzünde prenatal olarak bulunan bazı yapıların postnatal kapanarak oluşturduğu bağlar da bulunur (Elhan A, 2020). Peritoneal bağlar;

Lig. falciforme hepatis, orak şeklinde karaciğerin ön yüzünde bulunan geniş, ince ve iki yapraktan oluşan peritoneal bir bağdır. Diyafragmatik yüzün ön kısmında yer alan bağ lobus hepatis dexter ve sinister'i birbirinden ayırır. Orta hattın (linea mediana anterior) biraz sağ tarafında oblik olarak yer alan bağ karın ön duvarına ve diaphragma'ya tutunur. Bağ, diyafragmanın alt kenarından göbek deliğine (umbilicus) uzanır. Bağın umbilicus'a uzanan alt ucunda lig. teres hepatis denilen bir bağ bulunur. Bu bağın içerisinde vv. paraumbilicales denilen venler bulunur ve göbek etrafındaki epigastrik venlerle anastomoz yaparak porta-caval anastomozu oluştururlar (Skandalakis LJ, 2009; Elhan A, 2020).

Karaciğerin ön yüzünü örten lig. falciforme hepatis'in yaprakları yukarı uzanır. Karaciğerin visseral yüzünü örten periton ise arkaya doğru uzanır ve karaciğerin üst kısmına gelir. Bu ön ve arka yapraklar karaciğerin üst yüzünde birleşerek lig. coronarium hepatis'i oluşturur. Bu bağ area nuda'yı sınırlar.

İki yapraklı lig. coronarium, karaciğerin sağ ve sol lobuna doğru ikiye ayrılarak uzanır. Sağ loba uzanan parçasına lig. triangulare dextrum, sol loba uzanan parçasına ise lig. triangulare sinistrum denir. Bu bağlar, area nuda'nın sağ ve sol ön sınırını oluşturur ve karaciğeri diyafragmaya bağlar. Lig. triangulare sinistrum'un ucunda appendix fibrosae hepatis denilen fibröz bir bağ bulunur ve bu bağ aracılığıyla diyafragmaya tutunur (Dorlands, 2012; Arifoğlu Y, 2016; Molina DK, 2015).

Lig. coronarium'un arka yaprağı sağ tarafta sağ böbrek ve sağ böbreküstü bezine uzanır. Bursa omentalis'in sağ sınırını oluşturan bu peritoneal yapıya lig. hepatorenale denir (Elhan A, 2020).

Omentum minus, karaciğerin visseral yüzü ile midenin curvatura minor'u ve duodenum arasında uzanan iki yapraklı ince bir peritoneal yapıdır. Karaciğer ile duodenum'un üst kısmı arasındaki parçasına lig. hepatoduodenale, karaciğer ile mide arasındaki parçasına ise lig. hepatogastricum denir. Lig. hepatoduodenale içerisinde a. hepatica propria, ductus choledochus ve vena porta hepatis bulunur. Omentum minus'un arkasında bursa omentalis (küçük periton boşluğu) bulunur (Weiglein AH, 1996; Moore K, 2018; Skandalakis LJ, 2009).

Karaciğerin visseral yüzünde intrauterin hayatta işlevsel olan ancak postnatal olarak kapanan bazı yapılar bulunur. Lig. teres hepatis, fissura sagittalis sinistra'nın alt kısmını (fissura ligamenti teretis) oluşturur ve lig. falciforme hepatis'in içerisinde umbilicus'a uzanır. Intrauterin hayatta göbek kordonu içerisinde yer alan ve placenta ile fetüs arasındaki arteryel aktarımı sağlayan v. umbilicalis'in embriyolojik kalıntısıdır (Singh I, 2008; Renz JF, 2014).

Lig. venosum, fissura ligamenti venosi içerisinde yer alır. Fetal dolaşımda göbek kordonundan v. umbilicalis ile gelen arteryel kanın karaciğere uğramadan direkt v. cava inferior'a iletilmesini sağlayan ductus venosus'un kalıntısıdır (Singh I, 2008; Renz JF, 2014).

Karaciğerin pozisyonu

Karaciğerin pozisyonu, karın iç organlarının durumuna, vücut yapısına, ayakta ya da yatar durumda olmaya ve nefes alıp vermeye göre değişebilmektedir. Soluk alma ile (inspiratio-inhalatio) birlikte ~ 3cm aşağı, soluk verme ile (expiratio-exhalatio) de ~ 3cm yukarı çıkar (Elhan A, 2020).

Karaciğerin margo inferior (alt) ve margo posterior (arka) olmak üzere iki kenarı bulunur. En belirgin kenarı olan alt kenarı visseral yüz ve diyafragmatik yüz arasındadır. Bu kenar üzerinde safra kesesinin ve lig. teres hepatis'e ait çentikler bulunur. Daha belirgin olan çentikte safra kesesinin fundus kısmı bulunur ve klinikte bu noktaya Murphy noktası nedir. Bu nokta sağ linea midclavicularis'in arcus costarum'u kestiği noktaya uyar. Alt kenar, sol tarafta 5. interkostal aralıktan başlar ve aşağı ve sağa uzanır. Sağ arcus costarum'u 9.-10. kıkırdak kaburgaların birleşim yerinden keser ve arkaya

uzanır ve 11. kaburga hizasında arka kenar ile birleşir (Elhan A; Moore K, 2018; Arifoğlu Y, 2016).

Karaciğerin üst sınırı solunuma göre değişmektedir. Karaciğerin sağ lobu soldan daha büyük olduğundan üst sınırı daha yukarıdadır. Karaciğerin üst sınırı sağda 4. interkostal aralığa kadar çıkmaktadır. Üst sınırı sola ve aşağı doğru devam eder ve processus xiphoideus hizasından geçerek orta hattın 7-8 cm soluna kadar uzanır. Karaciğer, processus xiphoideus'un aşağısında (angulus infrasternalis) karın ön duvarı ile temas halindedir ve klinikte bu nokta perküsyon noktasıdır (Dorlands, 2012; Arifoğlu Y, 2016; Molina DK, 2015).

Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, zorlu bir ekspirasyon sonrası linea axillaris media üzerinde 8. veya 9. interkostal aralıktan girilerek yapılır. Bu esnada, yüzeyelden derine doğru, cutis (deri), fascia superficialis, fascia profunda, interkostal kaslar, fascia endoabdominalis, peritoneum parietale, diaphragma ve peritoneum viscerale geçilerek karaciğere girilir.

Karaciğerin konumunu koruyan faktörler

Karaciğer, karın içinde bulunan en büyük ve en ağır organ olması nedeniyle yerinde kalmasını sağlayan birçok faktör vardır:

- Peritoneal yapılar ve area nuda aracılığıyla diaphragma'ya tutunur.
- Vv. hepaticae ve v. cava inferior karaciğeri karın arka duvarına yaslar.
- Intraabdominal negatif hava basıncı
- Colon, ren ve gaster gibi organların üzerine yerleşmesi
- Karın kaslarının tonusu gibi faktörler karaciğeri yerinde tutmaktadır (Elhan A).

Karaciğerin beslenmesi

Karaciğeri besleyen arter a. hepatica propria'dır. Truncus coeliacus'tan ayrılan a. hepatica communis, kısa bir mesafe sonrası a. hepatica propria ve a. gastroduodenalis dallarını verir. A. hepatica propria, lig. hepatoduodenale içinde ductus choledochus ve vena porta hepatis (portal triad) ile beraber karaciğere ilerler. Porta hepatis'e geldiğinde ramus (r.) dexter (sağ lobu besler) ve r. sinister (sol lobu besler) dallarına ayrılır. Bazen de r. intermedius denilen

orta dalını verebilir. Varyasyonel olarak mideyi besleyen a. gastrica dextra a. hepatica propria'dan çıkabilir. Safra kesesini besleyen a. cystica ise r. dexter'den ayrılır. A. hepatica propria'nın internal dalları karaciğer içerisinde anastomoz yapmaz (segmental) (Elhan A; Moore K, 2018; Arifoğlu Y, 2016).

Karaciğerin venöz drenajı

Karaciğerin venöz drenajını vv. hepaticae yapar. Karaciğere giren v. porta hepatis, karın içindeki tek organların (safra kesesi, mide, bağırsaklar, dalak, pancreas ve oesophagus) venöz kanını drene eder. Yaklaşık 8 cm uzunluğunda olan v. porta hepatis, sindirilmiş içeriklerden çıkarılan besinleri ve toksinler içerir. Karaciğerdeki toplam kan akımının % 75'i v. porta hepatis ile geri kalanı ise a. hepatica propria ile gelir. V. porta hepatis, a. lienalis (splenica) ve a. mesenterica superior'un pancreas'ın arkasında birleşmesi ile oluşur. Daha sonra lig. hepatoduodenale içerisinde porta hepatis'e uzanır. Porta hepatis içerisinde sağ ve sol dallarına ayrılarak karaciğer içerisine girer ve segmental olarak uzanır. Karaciğer içerisine dağılan portal venler, karaciğer içerisindeki v. centralis'e drene olur. Vv. centrales, birleşerek vv. hepaticae oluşur. Vv. hepaticae ise v. cava inferior'a drene olur. Vv. hepaticae segmental dağılıma uymaz (Elhan A; Moore K, 2018; Arifoğlu Y, 2016).

Karaciğerin lenfatik drenajı

Karaciğerin iç kısmından kaynaklanan lenf damarları, porta hepatis içerisindeki nodi lymphatici hepatici'ye açılır. Buradan çıkan efferent lenf damarları arterleri takip ederek nodi lymphatici coeliaci'ye drene olur. Buradan çıkan lenf damarları ductus thoracicus'a açılır. Vv. hepaticae'yi takip eden lenf damarları ise foramen venae cavae'den geçerek diyafragma'nın üst kısmındaki lenf nodüllerine ve mediastinal lenf nodüllerine drene olur (Elhan A; Moore K, 2018; Arifoğlu Y, 2016).

Karaciğerin innervasyonu

Karaciğerin simpatik lifleri nn. splanchnici parasimpatik lifleri ise n. vagus aracılığıyla gelir. Bu lifler truncus coeliacus'un etrafındaki plexus coeliacus'u oluşturduktan sonra a. hepatica propria ve v. porta hepatis'in etrafında porta hepatis'e ulaşırlar. Porta hepatis'deki bu liflere plexus hepaticus denir.

Karaciğerin afferent sensitif lifleri ise 8.-11. medulla spinalis segmentlerine gider. Bu nedenle karaciğere ait ağrı duyusu bu segmentlerin duyusu aldığı dermatom sahalarında (10. interkostal aralık, epigastrik bölge) hissedilir. Karaciğerin üst yüzünü örten peritondan (peritoneum parietale) duyusu sağ n. phrenicus alır. Bu nedenle bu bölgeden kaynaklanan ağrılar sağ sırt ve sağ omuz bölgesine aksedebilir (Elhan A; Moore K, 2018; Arifoğlu Y, 2016).

Karaciğerin segmentasyonu

Segmental yapı, birbirinden fonksiyonel olarak bağımsız bölümlerden oluşur. Her segmentin vasküler girişi, çıkışı ve safra kanalı farklıdır. Her segmentin merkezinde bir portal ven, bir hepatik arter ve bir safra kanalı bulunur. Segmental yapının avantajı, karaciğer rezeksiyonlarında bir segmentin herhangi bir tümör vb. nedenlerle çıkarılması gerektiğinde diğer segmentlere zarar gelmemesi ve kanama olasılığını azaltmasıdır (Kapoor VK, 2017; Elhan A, 2020).

Karaciğerde 8 adet segment bulunmaktadır. Bu segmentler lobus caudatus'tan başlar ve saat yönünde ilerleyerek devam eder. Bu segmentler sulcus sagittalis dextra'ya göre pars dextra hepatis ve pars sinistra hepatis olmak üzere 4'er segmente ayrılır:

Pars sinistra hepatis

1) Segmentum posterius (I); Lobus caudatus'a denk gelir.
2) Segmentum laterale (II); Lobus hepatis sinister'in üst yarısına denk gelir.
3) Segmentum anterius laterale (III); Lobus hepatis sinister'in alt (ön) yarısına denk gelir.
4) Segmentum mediale (IV); superior medial (IV_a) ve inferior medial (IV_b) olarak ikiye ayrılır. Inferomedial segment aynı zamanda lobus quadratus'a denk gelir. Lateral segmentler ile aralarında lig. falciforme hepatis bulunur. Bu nedenle lobus hepatis dexter'de bulunur. Segmentin sağ tarafındaki hayali çizgisel hatta Cantlie's çizgisi denir. V. cava inferior'un projeksiyonuna uyan bu yapı hepatectomia için uygun bir çizgidir.

Pars dextra hepatis

5) Segmentum anterius mediale (V); Lobus hepatis dexter'in inferomedialinde yer alır.
6) Segmentum anterius laterale (VI); Lobus hepatis dexter'in inferolateralinde yer alır.
7) Segmentum posterius laterale (VII); Lobus hepatis dexter'in superolateralinde yer alır.
8) Segmentum posterius mediale (VIII); Lobus hepatis dexter'in superomedialinde yer alır (Strunk H, 2003; Elhan A, 2020; Arifoğlu Y, 2016).

Karaciğer internal yapısı

Her bir karaciğer lobu, lobuli hepatis denilen lobçuklardan oluşur. Bu lobçuklar birleşerek segmentleri meydana getirir. Bu lobçuklar altıgen şeklindedir ve ortalarında v. centralis denilen merkezi bir ven bulunur. Histolojik olarak bakıldığında lobçukların her bir köşesinde üçlü şeklinde portal ven, hepatik arter ve ortak safra kanalının bağ dokusu içerisine gömülü olduğu (Mickey mouse sign) görülmektedir. Bu yapılara portal triad veya portal alan denir. Bu yapıların bulunduğu aralığa spatium interlobulare hepatis (Kiermann aralığı) denir ve portal alanın etrafı hepatositler ile çevrilidir. Lobçuklar içerisinde v. centralis'lerden portal triad'a uzanan sinusoid yapıları ve hepatositler bulunmaktadır. V. centralis'ler birleşerek v. hepatica'ları oluşturur ve hepatik venler de v. cava inferior'a açılır (Elhan A; Moore K, 2018; Arifoğlu Y, 2016).

Intrahepatik safra yolları

Lobuli hepatis içerisindeki hepatositler tarafından safra salınımı yapılır. Safra salgısı salgılandıktan sonra intrahepatik ve ekstrahepatik kanal sistemi aracılığıyla vesica biliaris'e (vesica fellae) geçer. Burada depolandıktan ve kıvamını aldıktan sonra gerektiğinde safra kesesinden atılarak duodenum'a geçer. Intrahepatik safra yolları;

- Canaliculus biliferi; Safra salgısı hepatositlerden salgılandıktan sonra doğrudan karaciğer lobçuğu içerisindeki safra kapilleri olarak bilinen canaliculus biliferi'ye geçer.

- Hering kanalı; Canaliculus biliferi'lerin açıldığı uzun bir kanaldır ve portal triad içerisindeki safra kanallarına açılır.
- Ductus biliferi; Portal triad içerisindeki (intrahepatik) safra kanalıdır.
- Ductus interlobularis biliferi; Safra salgısı portal triad içerisindeki kanaldan geçtikten sonra lobçuklar arasındaki (spatium interlobulare hepatis – Kiernann aralığı) safra kanalına drene olur.
- Segmental kanallar; Safra kanalları daha sonra karaciğerin segmental yapısına uyarak segmental dallarına ayrılır.
- Ductus hepaticus dexter ve sinister; Porta hepatis'e yaklaşan safra kanalları birleşerek karaciğerin sağ lobunda ductus hepaticus dexter sol lobunda ise ductus hepaticus sinister'i oluşturur. Ductus hepaticus dexter ve sinister porta hepatis içerisinde birleşerek ductus hepaticus communis'i oluşturur ve ekstrahepatik yollar olarak devam eder (Castaing D, 2008; Moore K, 2018) .

KAYNAKLAR

Elhan A, Arıncı K. Anatomi, Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevi, 2020

Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi. İstanbul Tıp Kitabevi, 2016.

Abdel-Misih, Sherif RZ, Bloomston M. "Liver Anatomy". Surgical Clinics of North America 2010; 90 (4): 643–653.

Molina DK, Dimaio, Vincent JM. "Normal Organ Weights in Women". The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2015; 36 (3): 182-187.

Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. "Liver". Surgical Anatomy and Technique 2009. pp.497-531.

Moore K. Clinically oriented anatomy (8th ed.) Wolters Kluwer. 2018, p. 494-501.

John Hopkins Medicine. https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/liver-anatomy-and-functions. Erişim Tarihi: 02.02.2024.

Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. Annals of Surgery. 1997; 226 (6): 704–713.

Renz JF, Kinkhabwala M. Surgical Anatomy of the Liver. In Busuttil, Ronald W.; Klintmalm GB. (eds.). Transplantation of the Liver. Elsevier. 2014, pp 23-39.

Dorland's illustrated medical dictionary (32nd ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2012.

Weiglein AH. Variations and topography of the arteries in the lesser omentum in humans. *Clinical Anatomy*. 1996; 9(3): 143–150.

Singh I. "The Liver Pancreas and Spleen". Textbook of Anatomy with Colour Atlas. Jaypee Brothers. 2008, pp. 592–606.

Kapoor VK. Liver Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy. Medscape, 2017

Strunk H, Stuckmann G, Textor J, Willinek W. Limitations and pitfalls of Couinaud's segmentation of the liver in transaxial Imaging. European Radiology. 2003; **13** (11): 2472–82

Castaing D. Surgical anatomy of the biliary tract. HPB 2008; 10: 72-76

BÖLÜM 2

SAFRA KESESİ VE EKSTRAHEPATİK SAFRA YOLLARI

Dr. Öğr. Üyesi Halil YILMAZ[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667682

[1] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye
halilyilmaz@odu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8234-4901

SAFRA KESESİ

Sindirim sisteminin hayati bir bileşeni olan safra kesesi, insan vücudunda stratejik bir konuma sahiptir. Karnın sağ üst kadranında karaciğerin altında yer alır ve karaciğerin sağ lobunun alt yüzeyine sıkıca oturur. Bu yerleşim, önemli bir sindirim sıvısı olan safrayı işlemek ve depolamak için birlikte çalışan safra kesesi ve karaciğer arasında etkili bir koordinasyon sağlar (Informed Health, 2006). Safra, sindirim sırasında yağların parçalanması için gereklidir. Safra kesesinin karaciğere yakınlığı, karaciğer tarafından üretilen safranın depolanmak ve konsantre edilmek üzere safra kesesine aktarılmasını kolaylaştırır ve gerektiğinde sindirim sistemine salınmaya hazır hale getirir (Hundt ve ark., 2024). Safra kesesinin göğüs kafesi tarafından korunan konumu, onu dış travmalardan korurken, gerektiğinde cerrahi müdahale için erişime izin verir. Genel olarak, safra kesesinin stratejik konumu sindirim sürecindeki öneminin altını çizer ve karın boşluğu içindeki organların karmaşık etkileşimini vurgular. Safra kesesinin arkasında duodenum'un üst kısmı, hepatik fleksura ve proksimal transvers kolon bulunur. Safra kesesi küçük, içi boş, intraperitoneal bir organdır. Karaciğerin visseral yüzeyinde, sağ ve sol hepatik loblar arasında yer alır. Duodenumun üst kısmı, hepatik fleksura ve proksimal transvers kolon posteriorundadır (Hundt ve ark., 2023).

Terminolojik olarak vesica fellae veya vesica biliaris olarak bilinen safra kesesi karaciğerin alt yüzünde bulunan fossa vesicae biliaris'te bulunmaktadır. Normal hacmi 30-50 cm^3 kadar olup duvarlarının genişlemeye elvermesi nedeniyle 6-7 katına kadar genişleyebilir. Anatomik olarak 3 bölümden oluşur. Taban kısmına fundus vesicae biliaris, gövde kısmına corpus vesicae biliaris ve boyun kısmına ise collum vesicae biliaris denilir (Jones et al., 2023).

Fundus vesicae biliaris: Safra kesesinin fundusu ya da geniş ucu aşağıya, öne ve sağa doğru yönelir ve karaciğerin ön sınırının ötesine taşar. Fundus periton tarafından tamamen sarılmıştır; önde dokuzuncu kostal kıkırdağın hemen altında karın ön duvarı ile ilişkilidir; arkada transvers kolon ile ilişkilidir.

Collum vesicae biliaris: Safra kesesi gövdesi ve safra kesesi kanalı arası kalan bölgedir. Safra kesesinin gövdesi ve boynu sola doğru yukarı ve geriye bakar. Üstte karaciğerle, altta transvers kolonun başlangıcıyla ve arkada duodenumun inen kısmının üst ucuyla, bazen duodenumun üst kısmıyla veya midenin pilorik ucuyla ilişkilidir.

Corpus vesicae biliaris: Safra kesesinin en büyük bölümü olup daha fazla elastik doku içerir ve safra kesesinin en büyük depolama alanıdır.

Ductus cysticus isimli kanalı boyun kısmından başlar ve karaciğerden gelen ductus hepaticus communis ile birleşerek ductus choledochus'u oluşturur. Safra kesesinin taban kısmı (fundus vesicae biliaris) Murphy noktası ile tespit edilir. Murphy noktası; sağ linea midclavicularis ile 9. Kostanın kesiştirilmesi ile tespit edilir. Alternatif olarak ise göbek deliğini (umbilicus) sağ linea axillaris anterior ile kesiştirmesi ile tespit edilir (Rastogi ve ark., 2018). Murphy noktası klinik olarak akut kolesistiti tespit etmek ve koledokolitiazis, piyelonefrit ve yükselen kolanjitten ayırt etmek için kullanılır (Bree, 1995). Murphy bulgusu John Benjamin Murphy tarafından literatüre kazandırılmıştır. Murphy Manevrası; Murphy belirtisini kontrol etmenin klasik yolu sırtüstü karın muayenesi yapmak, hastadan nefes vermesini istemek ve ardından elinizi sağ tarafta midklaviküler seviyede (safranın bulunduğu yer) göğüs kafesinin altına hafifçe yerleştirmektir. Ardından hastaya soluma talimatları verilir (Musana ve Yale, 2005). Normalde, soluma sırasında diyafram aşağı doğru hareket ettikçe (ve akciğerler genişledikçe), karın içeriği aşağı doğru itilir. Hasta nefes almayı durdurursa (çünkü safra kesesi hassastır ve aşağı doğru hareket ederken muayene eden kişinin parmaklarına temas eder) ve bir "yakalama" ile irkilirse, test pozitiftir. Testin pozitif kabul edilmesi için aynı manevranın sol tarafta yapıldığında ağrıya neden olmaması gerekir. Murphy belirtisi yüksek oranda duyarlı ve negatif prediktiftir, ancak özgüllüğü çok iyi değildir (Singer ve ark., 1996), ancak duyarlılık yaşlılarda önemli ölçüde azalır; yaşlılarda negatif Murphy belirtisi, diğer testler ve klinik öykü tanıyı düşündürüyorsa kolesistitin dışlanmasında yardımcı olmaz (Adedeji and McAdam, 1996).

Safra kesesinin alt yüzü serbesttir ve karaciğeri saran periton, safra kesesinin alt yüzünü örterek geçer. Safra kesesi tabaka olarak incelendiğinde içten dışa doğru; tunica mucosa, tunica muscularis ve tunica serosa olmak üzere 3 bölümdür.

Tunica mucosa: Safra kesesinin iç yüzünü saran müköz tabaka olup tek katlı prizmatik epitelden oluşmaktadır. iç yüzünde plicae mucosae ismi verilen katlantılar bulunur. Bu iç tabaka su ve elektrolitleri emen epitel hücreler ihtiva eder. Böylelikle karaciğerden gelen safranın yoğunlaşmasını sağlar. Bu plikalar safra kesesinin boyun bölgesinde kıvrıntılı yapıya bürünür. Anatomik olarak plica spiralis ismi verilen bu kıvrımlı plikalar klinikte Heister plikaları olarak bilinmektedir.

Tunica muscularis: Oblik ve transvers olarak düzenlenmiş 2 katlı düz kas tabakasıdır. Bu kas tabakasının görevi safra kesesinin kasılarak safranın sistik kanala geçmesini sağlar.

Tunica serosa: Karın boşluğunu saran periton ile devamlılık gösteren kalın bir tabakadır. Seröz tabaka kan damarları ve sinirler ihtiva eder.

Safra kesesinin görevi

Safra kesesinin birincil görevi karaciğerin ürettiği ve yağların parçalanmasında rol alan safra sıvısının depolanmasını ve konsantre hal getirilmesini sağlamaktır. Safra; esas olarak safra tuzları, fosfolipidler, kolesterol, konjuge bilirubin, elektrolitler ve sudan oluşmaktadır. Yağ ihtiva eden besinler duodenum'a girdiğinde hormonal sinyaller vasıtasıyla safra kesesinin kas tabakası kasılarak safrayı önce sistik kanala (ductus cysticus) oradan da koledok kanalına (ductus choledochus) geçmesini sağlar (Jones ve ark. 2023).

Kolesistokinin sırasıyla pankreas ve safra kesesinden sindirim enzimlerinin ve safranın salınmasına neden olur ve ayrıca açlık bastırıcı olarak işlev görür. Safra kesesi ise kolesistokinine yanıt vererek boşalan safra depolarını yeniden doldurulmasını sağlar (Schjoldager, 1994).

Safra kesesi anatomik varyasyonları

Safra kesesi agenezisi: safra kesesinin konjenital olarak yokluğudur.

Çift safra kesesi görülmesi: Tek ortak kanal veya iki ayrı kanal şeklinde görülebilir.

Frigya başlığı: Safra kesesinin en yaygın konjenital anatomik varyasyonudur (%4) ve fundus anormalliğini içerir. Tıbbi olarak safra taşı zannedilmesi ihtimali bir olumsuz durumu bulunmamaktadır (Meilstrup ve ark., 1991; van Kamp ve ark., 2013).

Yaygın safra kesesi rahatsızlıkları arasında safra kesesi enfeksiyonu, safra taşı, safra kesesi iltihaplanması veya safra kesesinin tıkanması bulunmaktadır.

Safra Taşı (Kolelitiazis)

Safra kesesi taşları, safra kesesinde birikebilen sertleşmiş safra birikintileridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın sindirim sistemi hastalıklarından biri safra taşı veya kolelitiazistir. Gelişmiş toplumların bir hastalığı olarak görülmesine rağmen tüm dünyada mevcuttur. Hem kronik bir hastalık sürecinin sonucudur hem de pankreas, safra kanalları, karaciğer ve gastrointestinal sistemde sonradan ortaya çıkan akut bozuklukların nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 ila 74 yaşları arasında 6,3 milyondan fazla kadın ve 14,2 milyon erkekte safra taşı bulunmaktadır. Safra kesesi taşı olan hastaların çoğunluğu asemptomatiktir, ancak hastaların yüzde 10'unda beş yıl içinde semptomlar gelişir ve hastaların yüzde 20'sinde safra kesesi taşı tanısı

konulduktan sonraki 20 yıl içinde semptomlar gelişir. Yaşla birlikte safra taşı prevalansı da artar. Altmış yaşın üzerindeki kadınların dörtte birinden fazlasında safra taşı vardır. Safra taşlarının farklı bileşimleri ve etiyolojileri vardır (Tsai ve ark., 2018).

Başlangıçta çoğu safra taşı herhangi bir belirtiye neden olmaz. Ancak safra taşları büyüdüğünde veya safra kanallarını tıkamaya başladığında semptomlar veya "ataklar" ortaya çıkmaya başlar. Safra taşı ataklarının yüksek yağlı bir yemekten sonra ve geceleri ortaya çıkması muhtemeldir. Aşağıda safra taşı hastalığının en yaygın belirtileri yer almaktadır. Ancak belirtiler her kişi için farklı olabilir. Belirtiler şunları içerebilir:

Karnın üst kısmında hızla artan ve 30 dakikadan birkaç saate kadar sürebilen sürekli, şiddetli ağrı

Kürek kemikleri arasında sırtta ağrı
Sağ omuzda ağrı
Mide bulantısı
Kusma
Ateş
Üşüme
Sarılık. Cildin veya gözlerin sararması.
Karın şişkinliği
Yağlı gıdalara karşı intolerans
Geğirme veya gaz
Hazımsızlık (https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/gallstones)

Safra kesesi enfeksiyonu (kolesistit)

Kolesistit safra kesesinin iltihaplanmasıdır. Karnın sağ üst kadranında ağrı, sağ omuzda ağrı, bulantı, kusma ve bazen ateş ile karakterizedir. Akut kolesistitten önce genellikle safra kesesi ağrısı (biliyer kolik) görülür. Kolesistitin ağrısı tipik bir safra kesesi krizinden daha uzundur. Uygun tedavi olmaksızın tekrarlayan kolesistit atakları yaygındır. Safra taşı pankreatiti, ortak safra kanalında taşlar veya ortak safra kanalının iltihaplanması akut kolesistitin komplikasyonlarıdır (Strasberg, 2008).

Safra kesesi kanserleri

Safra kesesi kanseri, safra kesesi dokularında başlayan nadir bir kanser türüdür (2/100.000) (Henley ve ark., 2015). Sarılık, kil renginde dışkı, kola renginde idrar ve kaşıntı kansere bağlı biliyer obstrüksiyonda ortaya çıkabilir. Mirizzi sendromunun (safra kesesi boynuna dıştan bası yapan bir taş nedeniyle ortak hepatik kanal tıkanıklığı) da safra kesesi kanseri ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Başlangıçta rezeke edilemediği için prognozu kötüdür (Prasad ve ark., 2006).Safra kesesi kanserinin erken tespiti ve teşhisi zor olabilir. Safra kesesi kanserini bulmak, teşhis etmek ve evrelendirmek için safra kesesini ve yakındaki organları inceleyen bir test. Prognozu (iyileşme şansı) ve tedavi seçeneklerini etkileyen belirli faktörler vardır.

EKSTRAHEPATİK SAFRA YOLLARI

Ductus hepaticus dexter: Ön ve arka olmak üzere iki sektörel kanalın birleşmesinden oluşur. Sağ anterior sektörel kanal (RASD) dikey yönelimlidir ve anterior hepatik segmentleri (V ve VIII) drene eder. Sağ posterior sektörel kanal (RPSD) yatay yönelimlidir ve posterior hepatik segmentleri (VI ve VII) drene eder. Bu iki sektörel kanalın birleşmesinden oluşur (Ramesh ve Sarma, 2014).

Ductus hepaticus sinister: lateral (ramus lateralis ductus hepatici sinistri) ve medial (ramus medialis ductus hepatici sinistri) dalların birleşmesinden oluşur. Segment II ve III'ten safra alan sol segmental kanallar birleşerek sol hepatik kanalın lateral dalını oluşturur. Segment IV'ten safra alan sol segmental kanallar birleşerek sol hepatik kanalın medial dalını oluşturur. Bazen, segment IV doğrudan segment II veya III kanallarına, sağ hepatik kanalın ön dalına veya hatta ortak hepatik kanala boşalabilir (Russell ve ark., 1990).

Ductus hepaticus communis: Ortak hepatik kanal, sağ hepatik kanal (karaciğerin sağ fonksiyonel lobundan safrayı boşaltır) ve sol hepatik kanalın (sol fonksiyonel lobdan safrayı boşaltır) birleşmesiyle oluşan kanaldır. Boyutları neredeyse eşit olan iki ana kanal, biri sağ lobdan diğeri sol lobdan olmak üzere portal vende karaciğerden çıkar. Birleşerek hepatik kanalı oluştururlar; bu kanal aşağıya ve sağa doğru, küçük omentum katmanları arasında yaklaşık 4 cm boyunca uzanır ve burada kistik kanalla dar bir açıyla birleşerek ortak safra kanalını oluşturur. Hepatik kanala hepatik arter ve portal ven eşlik eder (Hundt ve ark., 2024).

Ductus cysticus (sistik kanal): Sistik kanal tipik olarak 2-4 cm uzunluğunda (0,5 cm ila 9 cm arasında değişebildiği rapor edilmiştir) ve 2-3 mm çapındadır. Genellikle kıvrımlıdır. Safra kesesi boynunun distal devamını temsil eder ve burada sola doğru yönelir (bu durum bireylerin yarısında görülür). Safra kesesi boynunun distal devamıdır ve buradan inferoposterior ve sol/mediale döner. Kistik kanalın iç kısmını kaplayan mukoza zarı, safra kesesinin boynunda bulunanlara benzer şekilde, sayıları beş ila on iki arasında değişen bir dizi hilal kıvrımına (plicae spiralis) ayrılır. Bu kıvrımlar düzenli bir şekilde kanalın içine doğru uzanır ve tüpün etrafına eğik bir şekilde yönelerek

sürekli bir spiral kapakçık görüntüsü verir. Kanal şiştiğinde, kıvrımlar arasındaki boşluklar genişler ve böylece dış kısmına bükülmüş bir görünüm verir. Tipik olarak safra kanalını oluşturmak üzere ortak hepatik kanalla birleşerek sonlanır (genellikle sağ hepatik arterin anteriorunda) ve genellikle ortak safra kanalına sağ lateral taraftan (ikisi arasında oblik bir açı oluşturarak) ve safra kanalının ortak hepatik kanaldan iki kat daha uzun olduğu bir mesafede birleşir. Genellikle değişken bir mesafeden sonra ortak hepatik kanala girmeden önce onunla birleşir (Pina ve ark., 2015).

Ductus choledochus (koledok kanalı): Yaklaşık 7,5 cm uzunluğunda ve bir kaz tüyü çapındaki ortak safra kanalı, kistik kanal ile hepatik kanalın birleşmesiyle oluşur. Küçük omentumun sağ sınırı boyunca duodenumun üst kısmının arkasında, portal venin önünde ve hepatik arterin sağında iner; daha sonra pankreas başının arka yüzeyinin sağ sınırına yakın bir olukta ilerler; burada inferior vena kava'nın önünde uzanır ve bazen tamamen pankreatik maddenin içine gömülür. Sonunda pankreas kanalının terminal kısmının sağ tarafında kısa bir mesafe boyunca uzanır ve mukoza ile kas katları arasından eğik bir şekilde geçer. İki kanal birleşir ve duodenumun inen kısmının medial tarafında, ortasının biraz altında ve pilor'dan yaklaşık 7 ila 10 cm. uzaklıkta bulunan duodenal papillanın tepesindeki ortak bir delikten açılır. İki kanalın birleşmesiyle oluşan kısa tüpten bir ampulla, Vater ampullası gelişir (Güitrón ve ark. 1996). Bunun dışında görülen anatomik varyasyonlar ise:

1- Koledok kanalı ile pankreas kanalı birleşir fakat ampulla oluşturmaması

2- İki kanal yakın komşulukta seyredip ortak deliğe açılması

3- İki kanal yakın komşulukta seyredip ve iki farklı deliğe açılmasıdır (Gray's Anatomy, 220).

Safra kesesi damarlanması

A. cystica (sistik arter): Sağ hepatik arterin bir dalı olan bu arter, safra kesesinin birincil kan kaynağıdır. Tipik olarak çölyak arterin bir dalı olan ortak hepatik arterden çıkar. Bununla birlikte, anatomik varyasyonlar yaygındır. Sistik arterden kan aldıktan sonra safra kesesi, sonunda portal vene veya doğrudan karaciğere boşalan sistik venlere boşalır (Gray's Anatomy, 2020).

Calot üçgeni: İçerisinde a. cystica (sistik arter) in bulunduğu bu üçgeni karaciğer ductus cysticus (sistik kanal), ductus hepaticus communis (ortak hepatik kanal) ile sınırlandırır (Connor ve ark., 2014).

Safra kesesi innervasyonu

Safra kesesi otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Safra kesesine giden sempatik innervasyon çölyak pleksustan (plexus coeliacus) kaynaklanır ve sistik arter boyunca ilerler. Bu sinirler safra kesesinin kasılmasını düzenler ve safra salınımını etkiler. Safra kesesinin parasempatik innervasyonu vagus sinirinden (CN X: n. vagus) gelir. Bu sinirler safra kesesinin kasılmasını uyarır ve safranın sindirim sistemine salınmasını teşvik eder. Hem sempatik hem de parasempatik sinirlerin koordineli aktivitesi, gıda alımı gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak safranın depolanması ve salınması da dahil olmak üzere safra kesesi işlevini düzenler. Safra kesesinin sensitif innervasyonu frenik sinirden (n. phrenicus) gelmesi nedeniyle vuran ağrının hissedildiği dermatom sahası sağ omuz ve iki scapula arasındadır (Songur ve ark., 2009).

Safra kesesinin lenf drenajı

Safra kesesinin lenfleri nodus cysticus->nodus hepaticus>nodus coeliaci yolu ile drene edilir (Songur ve ark., 2009).

Safra kesesinin dolma ve boşalma mekanizması

Safra kesesi, karaciğerin altında bulunan küçük, armut biçimli bir organdır. Birincil işlevi, karaciğer tarafından üretilen bir sindirim sıvısı olan safrayı depolamak ve konsantre etmek ve yağların sindirimine yardımcı olmak için ince bağırsağa salmaktır. Safra kesesinin dolma ve boşalma mekanizmaları birkaç adım içerir ve hormonal ve sinirsel sinyallerle düzenlenir.

Safra kesesinin doldurulması

1. Karaciğer tarafından safra üretimi:

- Safra, karaciğer tarafından sürekli olarak üretilir ve safra tuzları, kolesterol, bilirubin ve diğer maddeleri içerir.

2. Safra kesesine taşınması:

- Safra karaciğerden hepatik kanallar yoluyla taşınır ve daha sonra ortak safra kanalına akar.

- Sindirim gerçekleşmediğinde, ortak safra kanalının ucundaki Oddi sfinkteri (kaslı bir kapakçık) kapalı kalır. Bu da safranın sistik kanala geri dönmesine ve safra kesesini doldurmasına neden olur.

3. Safra konsantrasyonu:

- Safra kesesi içinde safra, safra kesesi duvarından su ve elektrolitlerin emilmesiyle konsantre edilir. Bu da safrayı sindirim için daha güçlü hale getirir.

Safra kesesinin boşaltılması

1. Gıda alımı ile başlatılır:

- Yiyecekler, özellikle de yağlı yiyecekler mideye ve ince bağırsağa girdiğinde, ince bağırsak tarafından üretilen bir hormon olan kolesistokinin (CCK) salınımını uyarır.

2. Hormonal ve sinirsel sinyaller:

- CCK safra kesesine etki ederek kasılmasına neden olur.

- Aynı zamanda CCK, Oddi sfinkterinin gevşemesine neden olarak safranın duodenuma (ince bağırsağın ilk kısmı) akmasına izin verir.

3. Safra salınımı:

- Safra kesesinin kasılması konsantre safrayı kistik kanaldan ortak safra kanalına ve son olarak on iki parmak bağırsağına iter.

- Safra ince bağırsakta yiyeceklerle karışarak yağların ve yağda çözünen vitaminlerin sindirimine ve emilimine yardımcı olur.

Düzenleyici Mekanizmalar

- Kolesistokinin (CCK):

- Birincil hormon olarak CCK, safra kesesi boşalmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. İnce bağırsaktaki yağlara ve amino asitlere yanıt olarak salınır.

- Sinirsel düzenleme:

- Otonom sinir sistemi de safra kesesi fonksiyonunun düzenlenmesine yardımcı olur. Parasempatik sinir sistemi (vagus siniri aracılığıyla) safra kesesini kasılması için uyarabilirken, sempatik sinir sistemi genellikle safra kesesinin kasılmasını engeller.

- Oddi sfinkterinin düzenlenmesi:

- Safra kesesinin kasılması ve Oddi sfinkterinin gevşemesi arasındaki koordinasyon, safranın ince bağırsağa etkili bir şekilde iletilmesini sağlar.

Biliyer Diskinezi: Anormal kas fonksiyonu veya Oddi sfinkteri ile ilgili sorunlar nedeniyle safra kesesinin düzgün boşalmadığı bir durumdur.

Safra Kesesi Girişimleri

Kolesistektomi olarak bilinen bir prosedür olan safra kesesinin alınması, safra kesesi sorunları için en yaygın cerrahi prosedürdür. Kolesistektomi yapmak için iki ana yaklaşım vardır:

Laparoskopik kolesistektomi: Bu en yaygın yaklaşımdır ve en az invaziv olanıdır. Cerrah, bir endoskop (kameralı ince, esnek tüp) ve cerrahi aletler yerleştirmek için karında birkaç küçük kesi yapar. Cerrah karnın içini görüntülemek için laparoskopu kullanır ve safra kesesini çıkarmak için özel aletler kullanır. Geleneksel açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, laparoskopik kolesistektomi genellikle daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha hızlı iyileşme ile sonuçlanır (Hassler ve ark., 2023).

Açık kolesistektomi: Bazı durumlarda, özellikle komplikasyonlar varsa veya safra kesesi laparoskopik teknikler kullanılarak güvenli bir şekilde çıkarılamıyorsa, açık kolesistektomi yapılması gerekebilir. Bu, karında daha büyük bir kesi yapılmasını içerir. Daha sonra safra kesesine doğrudan erişilir ve çıkarılır. Açık kolesistektomi, çok fazla iltihaplanma veya yara izi olması veya hastanın daha önce karın bölgesinde ameliyat geçirmiş olması gibi belirli durumlarda tercih edilebilir (Jones ve ark., 2023).

Safra kesesi taşları, akut veya kronik kolesistit, safra kesesi polipleri ve safra kesesi kanseri gibi safra kesesi rahatsızlıklarının tedavisinde hem laparoskopik hem de açık kolesistektomi etkili prosedürlerdir. Cerrahi prosedürün seçimi hastanın genel sağlık durumu, durumun ciddiyeti ve cerrahın uzmanlığı gibi faktörlere bağlıdır.

Safra kesesi alındıktan sonra, çoğu insan önemli diyet kısıtlamaları olmadan normal bir yaşam sürdürebilir. Bununla birlikte, bazı kişiler özellikle yağlı yiyecekler yerken sindirimde değişiklikler yaşayabilir.

KAYNAKÇA

Adedeji, O. A., & McAdam, W. A. Murphy's sign, acute cholecystitis and elderly people. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh 1996; 41(2), 88–89.

Bree R. L. Further observations on the usefulness of the sonographic Murphy sign in the evaluation of suspected acute cholecystitis. Journal of clinical ultrasound : JCU 1995; 23(3), 169–172. https://doi.org/10.1002/jcu.1870230304

Connor, S. J., Perry, W., Nathanson, L., Hugh, T. B., & Hugh, T. J. Using a standardized method for laparoscopic cholecystectomy to create a concept operation-specific checklist. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 2014; 16(5), 422–429. https://doi.org/10.1111/hpb.12161

Güitrón, A., Adalid, R., Nares, J., & Albores Manzo, A. Esfinterotomía de precorte en coledocolitiasis impactada en el ampula de vater [Precut sphincterotomy in impacted choledocholithiasis at the Vater's ampulla]. Revista de gastroenterologia de Mexico 1996; 61(4), 338–341.

Hassler KR, Collins JT, Philip K, et al. Laparoscopic Cholecystectomy. [Updated 2023 Jan 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448145/

Henley, S. J., Weir, H. K., Jim, M. A., Watson, M., & Richardson, L. C. Gallbladder Cancer Incidence and Mortality, United States 1999-2011. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2015; 24(9), 1319–1326. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0199

https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/gallstones. Erişim tarihi: 27.04.2024

Hundt, M., Wu, C. Y., & Young, M. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Biliary Ducts. In StatPearls. StatPearls Publishing. 2023

Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470209/

InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. In brief: How does the gallbladder work? [Updated 2021 Apr 27]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279386/

Jones MW, Guay E, Deppen JG. Open Cholecystectomy. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448176/

Jones, M. W., Small, K., Kashyap, S., & Deppen, J. G. Physiology, Gallbladder. In StatPearls. StatPearls Publishing. 2023

Meilstrup, J. W., Hopper, K. D., & Thieme, G. A. Imaging of gallbladder variants. AJR. American journal of roentgenology 1991; 157(6), 1205–1208. https://doi.org/10.2214/ajr.157.6.1950867

Musana, K., & Yale, S. H. John Benjamin Murphy (1857 - 1916). Clinical medicine & research 2005; 3(2), 110–112. https://doi.org/10.3121/cmr.3.2.110

Pina, L. N., Samoilovich, F., Urrutia, S., Rodríguez, A., Alle, L., & Ferreres, A. R. Surgical Considerations of the Cystic Duct and Heister Valves. Surgery journal (New York, N.Y.) 2015; 1(1), e23–e27. https://doi.org/10.1055/s-0035-1567879

Prasad, T. L., Kumar, A., Sikora, S. S., Saxena, R., & Kapoor, V. K. Mirizzi syndrome and gallbladder cancer. Journal of hepato-biliary-pancreatic Surgery 2006; 13(4), 323–326. https://doi.org/10.1007/s00534-005-1072-2

Ramesh Babu, C. S., & Sharma, M. Biliary tract anatomy and its relationship with venous drainage. Journal of clinical and experimental hepatology 2014; 4: S18–S26. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.05.002

Rastogi, V., Singh, D., Tekiner, H., Ye, F., Kirchenko, N., Mazza, J. J., & Yale, S. H. Abdominal Physical Signs and Medical Eponyms: Physical Examination of Palpation Part 1, 1876-1907. Clinical medicine & research 2018; 16(3-4), 83–91. https://doi.org/10.3121/cmr.2018.1423

Russell, E., Yrizzary, J. M., Montalvo, B. M., Guerra, J. J., Jr, & al-Refai, F. Left hepatic duct anatomy: implications. Radiology 1990; 174(2): 353–356. https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296644

Schjoldager B. T. Role of CCK in gallbladder function. Annals of the New York Academy of Sciences 1994; 713, 207–218. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb44067.x

Singer, A. J., McCracken, G., Henry, M. C., Thode, H. C., Jr, & Cabahug, C. J. Correlation among clinical, laboratory, and hepatobiliary scanning findings in patients with suspected acute cholecystitis. Annals of emergency medicine 1996; 28(3), 267–272. https://doi.org/10.1016/s0196-0644(96)70024-0

Songur A, Çağlar V, Gönül Y & Özen OA. Gallbladder and bılıary tract anatomy. J Surg Arts 2009; 2(2):12-9.

Strasberg S. M. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. The New England journal of medicine, 2008; 358(26), 2804–2811. https://doi.org/10.1056/NEJMcp0800929

Standring, Susan (2020). Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice (42nd ed.). New York. p. 1219. ISBN 978-0-7020-7707-4. OCLC 1201341621

Standring, Susan (2020). Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice (42th ed.). New York. pp. 1219–1220. ISBN 978-0-7020-7707-4. OCLC 1201341621

Tsai, T. J., Chan, H. H., Lai, K. H, et al. Gallbladder function predicts subsequent biliary complications in patients with common bile duct stones after endoscopic treatment? BMC gastroenterology 2018; 18(1), 32. https://doi.org/10.1186/s12876-018-0762-6

van Kamp, M. J., Bouman, D. E., Steenvoorde, P., & Klaase, J. M. A phrygian cap. Case reports in gastroenterology 2013; 7(2), 347–351. https://doi.org/10.1159/000354789

BÖLÜM 3

KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667735

[1] Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, ORDU, TÜRKİYE
semihtan@odu.edu.tr , ORCİD: 0000-0002-5609-9594

GİRİŞ

Karaciğerin histolojik yapısı, karaciğerin işlevinde ve sağlığında hayati bir rol oynayan hücrelerin ve dokuların karmaşık ve organize bir düzenlemesidir. Karaciğer, hepatositler, Kupffer hücreleri, stellat hücreleri ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinden oluşur ve her biri karaciğerin genel yapısına ve işlevine katkıda bulunur (Rockey ve ark., 2008).

Hepatositler karaciğerdeki baskın hücre tipidir ve metabolizma, detoksifikasyon ve protein sentezi gibi birçok temel işlevden sorumludur. Bu hücreler, merkezi bir damarı çevreleyen altıgen yapılar olan lobüller halinde düzenlenmiştir. Lobüller içindeki hepatositler, merkezi damardan dışarıya doğru yayılan plakalar halinde düzenlenerek etkin besin alışverişine ve metabolik faaliyetlere olanak sağlar (Rockey ve ark., 2008).

Karaciğerin sinüzoidlerinde bulunan özelleşmiş makrofajlar olan Kupffer hücreleri, bağışıklık tepkilerinde ve kandaki patojenlerin ve artıkların temizlenmesinde önemli bir rol oynar. Stellat hücreler, karaciğer fibrozisi ve karaciğer rejenerasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan karaciğerdeki bir diğer önemli hücre tipidir. Bu hücreler A vitamini depolar ve karaciğer hasarına yanıt olarak aktive olarak hücre dışı matris proteinlerinin üretimine yol açabilir (Rockey ve ark., 2008).

Karaciğerin histolojik yapısı ayrıca karaciğer hücrelerine oksijen ve besin sağlayan ve atık ürünlerin uzaklaştırılmasını kolaylaştıran bir kan damarları ağı içerir. Karaciğer iki ana kaynaktan kan alır: oksijenli kanı taşıyan hepatik arter ve sindirim sisteminden besin açısından zengin kanı taşıyan portal ven. Bu kan damarları, hepatosit plakaları arasında çalışan ve kan ile karaciğer hücreleri arasında madde alışverişine izin veren sinüzoid adı verilen daha küçük damarlara dallanır (Rockey ve ark., 2008).

Histolojik olarak karaciğer, farklı yapıları ve bileşenleri görselleştirmek için çeşitli boyama teknikleri kullanılarak incelenebilir. Örneğin, Masson'un trikrom boyası fibrozisin göstergesi olan kolajen birikimini vurgulayabilirken, hematoksilen ve eozin boyaması karaciğer dokusunun genel mimarisi hakkında bilgi sağlayabilir. Bu histolojik analizler karaciğer hastalıklarının teşhisi, karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi ve tedavi yanıtlarının izlenmesi için gereklidir (Rockey ve ark., 2008).

1. KARACİĞERİN GENEL YAPISI

1.1. Hepatositler: Yapısı ve Fonksiyonu

Hepatositler aslında karaciğerin birincil fonksiyonel hücreleridir ve karaciğer yapısının ve fonksiyonunun korunmasında çok önemli bir rol

oynarlar. Bu hücreler son derece özelleşmiş olup genel sağlık için gerekli olan çok çeşitli metabolik, sentetik ve detoksifikasyon işlevlerinden sorumludur. Hepatositlerin histolojik yapısı, karaciğer içindeki çeşitli işlevlerini desteklemek için karmaşık bir şekilde düzenlenmiştir (Michalopoulos ve ark., 2001; Michalopoulos ve ark., 2002).

Hepatositlerin yapısı, iyi tanımlanmış hücre sınırlarına ve merkezi olarak konumlandırılmış bir çekirdeğe sahip poligonal bir şekil ile karakterize edilir. Bu hücreler, yüksek metabolik aktivitelerini yansıtan mitokondri, endoplazmik retikulum, Golgi aparatı ve lizozomlar dahil olmak üzere organeller bakımından zengindir. Hepatositler ayrıca sırasıyla lipid metabolizması, enerji depolanması ve safra salgılanması için gerekli olan çok sayıda lipid damlacıkları, glikojen granülleri ve safra kanalikülleri içerir (Michalopoulos ve ark., 2001; Michalopoulos ve ark., 2002).

Hepatositler, karaciğerin fonksiyonel birimleri olan karaciğer lobülleri içinde plakalar veya kordonlar halinde düzenlenmiştir. Hepatosit plakaları, hepatik arter, portal ven ve safra kanalının dallarının bulunduğu portal triadlara doğru merkezi venden dışarıya doğru yayılır. Bu yapısal düzenleme karaciğer lobülleri içinde etkin besin alışverişi, metabolik faaliyetler ve safra salgılanmasına olanak sağlar (Michalopoulos ve ark., 2001; Michalopoulos ve ark., 2002).

Hepatositlerin işlevleri çeşitlidir ve genel sağlığın korunması için gereklidir. Bu işlevler arasında protein sentezi, glikoz metabolizması, lipid metabolizması, zararlı maddelerin detoksifikasyonu ve safra üretimi yer alır. Hepatositler ayrıca vitamin, mineral ve glikojen depolanmasının yanı sıra pıhtılaşma faktörleri ve plazma proteinlerinin sentezinde de rol oynar (Michalopoulos ve ark., 2001; Michalopoulos ve ark., 2002).

Hepatositler, yaralanma sonrası karaciğer rejenerasyonu ve onarımında çok önemli bir rol oynar. Bu hücreler, hasara yanıt olarak karaciğer dokusunu çoğaltma ve yenileme konusunda dikkate değer bir kapasiteye sahiptir. Hepatosit proliferasyonu, uygun doku onarımını ve karaciğer fonksiyonunun sürdürülmesini sağlamak için çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve sinyal yolları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (Crary ve Albrecht, 1998; Freeman ve ark., 2003).

1.2. Snuzoidler ve Kupffer Hücreleri

Sinüzoidler ve Kupffer hücreleri karaciğerin histolojik yapısının ayrılmaz bileşenleridir ve karaciğer fonksiyonu ve sağlığında önemli roller oynarlar. Sinüzoidler, karaciğer lobülleri içinde bir ağ oluşturan ve kan ile

hepatositler arasında besin, oksijen ve atık ürün alışverişini kolaylaştıran özelleşmiş kan damarlarıdır. Kupffer hücreleri ise sinüzoidler içinde yer alan karaciğerde yerleşik makrofajlardır ve burada bağışıklık tepkileri, patojen temizleme ve doku homeostazında kritik işlevler yerine getirirler (Park ve ark., 2016).

Sinüzoidler, kan ve karaciğer dokusu arasında moleküllerin ve hücrelerin geçişine izin veren, fenestrasyonlu özelleşmiş endotel hücreleri ile kaplıdır. Bu endotel hücreleri, patojenler, toksinler ve yabancı partiküller için kanı izlemek üzere stratejik olarak konumlandırılmış Kupffer hücreleri ile serpiştirilmiştir. Kupffer hücreleri fagositoz, antijen sunumu ve karaciğer içindeki enflamatuar yanıtların düzenlenmesinde kilit rol oynar (Park ve ark., 2016).

Sinüzoidler ve Kupffer hücreleri arasındaki etkileşim, karaciğer homeostazının korunması ve enfeksiyonlar, toksinler ve enflamasyon gibi çeşitli zorluklara yanıt verilmesi için çok önemlidir. Sinüzoidler, karaciğerden kan akışı için bir kanal sağlayarak etkili besin iletimi ve atık giderimi sağlar. Kupffer hücreleri, karaciğer sağlığını korumak için patojenleri ve hücresel kalıntıları tespit edip yutarak nöbetçi görevi görür (Park ve ark., 2016).

Kupffer hücreleri, bağışıklık fonksiyonlarına ek olarak karaciğer iltihabı, fibrozis ve rejenerasyonun modüle edilmesinde de rol oynar. Bu hücreler karaciğer hasarına yanıt olarak sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri üretebilir, yerel mikro çevreyi ve diğer karaciğer hücre tiplerinin aktivasyonunu etkileyebilir. Kupffer hücreleri ayrıca yaşlı veya hasarlı kırmızı kan hücrelerinin temizlenmesinde ve karaciğerdeki demir metabolizmasının düzenlenmesinde de rol oynar (Park ve ark., 2016).

1.3. Portal Alan

Portal triad, portal yol veya portal alan olarak da bilinir, karaciğerde bulunan ve karaciğer fonksiyonu ve fizyolojisinde çok önemli bir rol oynayan ayırt edici bir anatomik yapıdır. Portal triad üç ana yapıdan oluşur: hepatik arterin bir dalı, portal venin bir dalı ve safra kanalı. Bu yapılar bağ dokusu ile çevrilidir ve tipik olarak karaciğer lobüllerinin köşelerinde bulunurlar ve karaciğerin metabolik ve boşaltım işlevleri için temel destek sağlarlar (Akiyoshi & Inoue, 2004).

Hepatik arter karaciğere oksijenli kan sağlarken, portal ven besin açısından zengin kanı gastrointestinal sistemden işlenmek üzere karaciğere taşır. Safra kanalı, hepatositler tarafından üretilen safranın sindirim için safra kesesine veya duodenuma taşınmasından sorumludur. Portal triad kan, besinler ve safranın karaciğer lobüllerine girişi için bir geçit görevi görür ve burada bu

maddeler hepatositler tarafından işlenir, metabolize edilir ve detoksifiye edilir (Akiyoshi & Inoue, 2004).

Histolojik olarak portal triad, bu üç yapının karaciğer dokusu içinde yakın mesafede bulunmasıyla tanımlanabilir. Portal ven tipik olarak portal triaddaki en büyük yapıdır, bunu hepatik arter ve safra kanalı takip eder. Portal triad, yapısal destek sağlayan ve sinirleri, lenfatikleri ve hepatik pleksusun küçük dallarını barındıran portal trakt olarak bilinen bağ dokusu ile çevrilidir (Akiyoshi & Inoue, 2004).

Portal triad, karaciğer içindeki kan, besin ve safra akışını düzenlediği için karaciğer homeostazını korumak için gereklidir. Portal triadın bozulması karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya, enflamasyona ve fibrozise yol açabilir. Portal triad, hepatositlerin çoğalması ve hasarlı dokuyu onarması için gerekli kaynakları sağladığı için karaciğer rejenerasyonunda da rol oynar (Akiyoshi & Inoue, 2004).

1.4. Safra Kanalları Sistemi

Karaciğerdeki safra sistemi, safranın üretimi, taşınması ve atılmasında çok önemli bir rol oynayan karmaşık bir kanal ve yapı ağıdır. Safra, hepatositler tarafından üretilen ve bağırsaktaki yağların sindirimine ve emilimine yardımcı olan bir sıvıdır. Safra sistemi, safra kanalikülleri, safra kanalları ve safra kesesi gibi çeşitli bileşenlerden oluşur ve bunların hepsi karaciğer ve sindirim sisteminin düzgün çalışmasını sağlamak için birlikte çalışır (Kolli ve ark., 2018).

Safra sistemi, safranın hepatositler tarafından safra kanalikülleri adı verilen küçük kanallara salgılanmasıyla başlar. Bu kanaliküller birleşerek küçük safra kanallarını oluşturur ve bu kanallar sonunda sağ ve sol hepatik kanallar olarak bilinen daha büyük kanallara dönüşür. Bu kanallar daha sonra birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur ve bu kanal safra kesesinden gelen kistik kanalla birleşerek ortak safra kanalını oluşturur. Ortak safra kanalı daha sonra safrayı duodenuma taşır ve burada yağların sindirimine yardımcı olur (Kolli ve ark., 2018).

Karaciğerin altında bulunan küçük bir organ olan safra kesesi, safra için bir rezervuar görevi görür. Yiyecek tüketildiğinde, safra kesesi kasılır ve safrayı ortak safra kanalı yoluyla duodenuma bırakır. Bu süreç, ince bağırsaktaki yağların varlığına yanıt olarak salınan kolesistokinin hormonu tarafından düzenlenir (Kolli ve ark., 2018).

Safra sistemi, kırmızı kan hücresi parçalanmasının bir yan ürünü olan bilirubin de dahil olmak üzere atık ürünlerin ortadan kaldırılması için

gereklidir. Bilirubin safra ile atılır ve dışkıya karakteristik kahverengi rengini verir. Safra sisteminin bozulması, safra akışının bozulduğu kolestaz gibi durumlara yol açarak sarılık, kaşıntı ve diğer semptomlara neden olabilir (Nakanishi & Saxena, 2015).

Safra sistemi ayrıca safra taşı, safra darlığı, kolanjit ve safra yolu kanserleri gibi çeşitli hastalık ve durumlara karşı da hassastır. Ultrason, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) gibi tanı araçları safra sistemini değerlendirmek ve safra bozukluklarını teşhis etmek için kullanılır (Nakanishi & Saxena, 2015).

1.5. Bağ ve Destek Dokusu Yapıları

Hücre dışı matriks (ECM), fibroblastlar ve mezenkimal stromal hücreler (MSC'ler) dahil olmak üzere karaciğerin bağ ve destek dokusu, organın yapısal bütünlüğünü, işlevini ve rejenerasyonunu korumak için çok önemlidir. Proteinler, glikoproteinler ve polisakkaritlerden oluşan ECM, karaciğer hücrelerine yapısal destek sağlar ve hücre sinyalizasyonunda, doku onarımında ve rejenerasyonunda rol oynar (Uygun ve ark., 2010; . Karaciğerdeki fibroblastlar kolajen ve diğer ECM bileşenlerini üreterek fibrozis olarak bilinen bir süreç olan karaciğer hasarı veya enflamasyonuna yanıt olarak skar dokusu oluşumuna katkıda bulunur (Ji ve ark., 2018). MSC'lerin makrofaj polarizasyonunu modüle ederek ve doku hasarı bölgelerini hedefleyerek karaciğer rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Nickel et al., 2021).

Karaciğerin bağ dokusunun önemli bir bileşeni olan hücresizleştirilmiş karaciğer matrisi, nakledilebilir karaciğer greftleri ve biyomühendislik ürünü karaciğer yapıları geliştirmek için doku mühendisliğinde kullanılmıştır (Uygun ve ark., 2010; Lee ve ark., 2015). Hücresizleştirilmiş karaciğer matrisinden türetilen hidrojeller, hepatositler için destekleyici bir ortam sağlayarak ve karaciğer yapılarında neovaskülarizasyonu teşvik ederek doku mühendisliği uygulamalarında umut vaat ettiğini göstermiştir (Agarwal ve ark., 2017).

Genel olarak, karaciğerdeki bağ dokusu bileşenlerinin rolünü anlamak, karaciğer doku mühendisliği, rejeneratif tıp ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar geliştirmek için gereklidir. ECM proteinlerinin aşırı birikimi ile karakterize edilen karaciğer fibrozisi, karaciğer hasarına karşı bir yara iyileşme yanıtı olarak kabul edilir (Ji ve ark., 2018). Ortotopik karaciğer nakli, organ yetersizliği ile sınırlı olan ciddi karaciğer yetmezliği için birincil tedavi olmaya devam etmektedir (Uygun ve ark., 2010; Lee ve ark., 2015).

2. HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER

Karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler, çeşitli koşullar, hastalıklar veya dış faktörlerden kaynaklanabilen karaciğer dokusu yapısındaki değişikliklerin bir spektrumunu kapsar. Bu değişiklikler genellikle altta yatan patolojiyi anlamak ve tanı ve tedaviye rehberlik etmek için mikroskobik olarak incelenir. İşte karaciğer dokusunda gözlenen bazı önemli histopatolojik değişiklikler:

1. Steatoz: Steatoz veya yağlı karaciğer hastalığı, hepatositler içinde yağ birikimi ile karakterizedir. Bu durum, hafif yağ birikiminden, enflamasyona ve karaciğer hasarına yol açabilen şiddetli steatoza kadar değişebilir Díaz ve diğerleri (2020).
2. Fibrozis: Karaciğer fibrozu, karaciğer hasarı veya enflamasyonuna yanıt olarak kolajen gibi hücre dışı matris proteinlerinin aşırı birikimidir. Tedavi edilmediği takdirde siroza kadar ilerleyebilen bir yara iyileştirme tepkisini temsil eder (Palma ve ark., 2018).
3. İnflamasyon: Karaciğer iltihabı, bağışıklık hücrelerinin karaciğer dokusuna sızması ile karakterize edilen lobüler veya portal iltihap olarak ortaya çıkabilir. Kronik enflamasyon doku hasarına ve skarlaşmaya yol açabilir (Chu ve ark., 2021).
4. Nekroz: Hepatoselüler nekroz, çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilen karaciğer hücrelerinin ölümünü ifade eder.

Bu değişiklikler, farklı hastalık süreçlerini ve hakaretleri yansıtan hafif değişikliklerden ciddi hasara kadar değişebilir. Çalışmalar, karaciğer nakli, viral enfeksiyonlar, toksik maruziyetler ve metabolik bozukluklar gibi farklı koşullar altında karaciğer dokularındaki histolojik anormallikleri kapsamlı bir şekilde belgelemiştir.

Karaciğer nakli bağlamında, araştırmalar karaciğer allogreftlerinde, özellikle de pediatrik vakalarda ilerleyici histolojik hasarı vurgulamıştır (Evans ve ark., 2006). Bu vakalardaki histopatolojik bulgular genellikle inflamasyon, fibrozis ve greft reddi veya işlev bozukluğunun göstergesi olan diğer değişiklikleri içermektedir. Benzer şekilde, transplantasyon sonrası hepatit C virüsü enfeksiyonları üzerine yapılan çalışmalar, histolojik hepatitin yaygın bir özellik olduğu yüksek oranda allograft sirozu göstermiştir (Prieto ve ark., 1999).

Sipermetrin gibi pestisitler gibi toksik maruziyetler, vakuolar dejenerasyon, sinüzoidal genişleme ve hepatoselüler dejenerasyon dahil olmak

üzere karaciğerde spesifik histopatolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Yavaşoğlu ve ark., 2006). Ayrıca, florür toksisitesi ve bunun borik asit ile iyileştirilmesi üzerine yapılan çalışmalar, karaciğer dokularında azalmış inflamasyon ve tıkanıklık gibi histopatolojik iyileşmeler göstermiş ve uygun müdahalelerle histolojik iyileşme potansiyelini vurgulamıştır (Alabbasi & Alabdaly, 2021).

Konjenital glikozilasyon bozuklukları gibi metabolik bozukluklar, histolojik olarak steatoz ve hepatositlerin köpüklü dejenerasyonu olarak ortaya çıkabilir (Lipiński ve ark., 2021). Ayrıca, meşrubat tüketiminin kronik etkileri üzerine yapılan araştırmalar, karaciğerde orta derecede dejeneratif histopatolojik değişiklikler ortaya çıkarmış ve diyet faktörlerinin karaciğer sağlığı üzerindeki etkisini vurgulamıştır (Alkhedaide ve ark., 2016).

Histopatolojik incelemeler, gebe sıçanlarda florokinolon uygulamasına ilişkin çalışmalarda görüldüğü gibi, ilaca bağlı karaciğer hasarlarının değerlendirilmesinde de etkili olmuştur (AJ Al-Miahy, 2014). Bu incelemeler, santral ve portal venlerde dilatasyon, sinüzoidal konjesyon ve hepatoselüler dejenerasyon gibi dikkate değer değişiklikler ortaya koymuş ve histolojinin ilaca bağlı karaciğer hasarını tespit etmedeki öneminin altını çizmiştir.

Özetle, karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler, karaciğerle ilgili çeşitli durumlarda kritik tanı ve prognostik araçlar olarak hizmet eder. Bu değişiklikler altta yatan patofizyolojiyi yansıtır ve karaciğer fonksiyonunu korumayı ve hastalığın ilerlemesini önlemeyi amaçlayan tedavi stratejilerine ve müdahalelere rehberlik edebilir.

3. KARACİĞER ARAŞTIRMALARINDAKİ SON GELİŞMELER

Karaciğer araştırmaları, karaciğer hastalıklarının patobiyolojisine ve potansiyel terapötik hedeflere ışık tutarak çeşitli alanlarda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Son çalışmalar, kolanjiyosit patobiyolojisi ve uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA'lar) karaciğer fibrozundaki rolü de dahil olmak üzere karaciğer sağlığının farklı yönlerine odaklanmıştır.

Bir tür karaciğer hücresi olan kolanjiyositler, karaciğer rejenerasyonu, inflamasyon ve fibrozise dahil olmaları nedeniyle karaciğer araştırmalarında ilgi çeken bir konu olmuştur (Bañales ve ark., 2019). Kolanjiyositlerin fonksiyonel ve biyokimyasal heterojenliğinin anlaşılması, karaciğer patolojisindeki rolleri ve bu hücreleri hedef alan potansiyel terapötik müdahaleler hakkında içgörü sağlamıştır.

Ayrıca, uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) üzerine yapılan araştırmalar, karaciğer fibrozu bağlamında mikroRNA'lar (miRNA'lar) ile

etkileşimlerini ortaya çıkarmıştır (Bian ve ark., 2018). Bu moleküler mekanizmaların araştırılması, karaciğer sirozunun patogenezine ilişkin anlayışımızı genişletmiş ve yeni biyobelirteçlerin ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi için yollar açmıştır.

Karaciğer kollajeninin bilgisayar destekli görüntü analizi gibi karaciğer görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, karaciğer fibrozunun değerlendirilmesini ve klinik sonuçlarla korelasyonunu geliştirmiştir (Calvaruso ve ark., 2008). Bu teknolojik gelişmeler, özellikle kronik viral hepatit ve alkolik olmayan steatohepatit bağlamında karaciğer fibroz evrelemesinin doğruluğunu artırmıştır.

Ayrıca, araştırmalar erken karaciğer sirozuna genetik yatkınlığı araştırmış ve karaciğer hastalığının ilerlemesinde genetik faktörlerin önemini vurgulamıştır (Scorza ve ark., 2014). Genetik karaciğer bozukluğu olan bireylerdeki histolojik bulgular, karaciğer fibrozu ve sirozunun altında yatan mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sağlamıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının karaciğer sağlığındaki rolünü vurgulayarak bağırsak-karaciğer eksenini ve bunun karaciğer iltihabı, fibrozis ve kanser üzerindeki etkisini de araştırmıştır (Ohtani & Kawada, 2019). Bağırsak mikrobiyal bileşenleri, metabolitler ve karaciğer patofizyolojisi arasındaki etkileşimin anlaşılması, bağırsak-karaciğer eksenini hedef alan yeni terapötik yaklaşımların önünü açmıştır.

Sonuç olarak, mevcut karaciğer araştırmaları, karaciğer hastalıklarının moleküler mekanizmalarından bağırsak mikrobiyotasının karaciğer sağlığı üzerindeki etkisine kadar çok çeşitli konuları kapsamaktadır. Bu çalışmalar karaciğer patobiyolojisine dair anlayışımızı derinleştirmiş ve karaciğer hastalıklarıyla mücadelede yenilikçi tanı araçları ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesi için umut vaat etmiştir.

KAYNAKLAR

- Agarwal, T., Narayan, R., Maji, S., Ghosh, S., & Maiti, T. (2017). Decellularized caprine liver extracellular matrix as a 2d substrate coating and 3d hydrogel platform for vascularized liver tissue engineering. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 12(3). https://doi.org/10.1002/term.2594
- AJ Al-Miahy (2014). Some biochemical and histopathological changes in liver of pregnant female rats following fluoroquinolones administration., 32-38. https://doi.org/10.32792/utq/utjsci/vol4/2/5
- Akiyoshi, H. and Inoue, A. (2004). Comparative histological study of teleost livers in relation to phylogeny. Zoological Science, 21(8), 841-850. https://doi.org/10.2108/zsj.21.841
- Alabbasi, E. and Alabdaly, Y. (2021). Effect of boric acid on sodium fluoride toxicity in chicks. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 36(1), 123-131. https://doi.org/10.33899/ijvs.2021.129497.1653
- Alkhedaide, A., Soliman, M., Salah-Eldin, A., Ismail, T., Alshehiri, Z., & Attia, H. (2016). Chronic effects of soft drink consumption on the health state of wistar rats: a biochemical, genetic and histopathological study. Molecular Medicine Reports, 13(6), 5109-5117. https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5199
- Bañales, J., Huebert, R., Karlsen, T., Strazzabosco, M., LaRusso, N., & Gores, G. (2019). Cholangiocyte pathobiology. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 16(5), 269-281. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0125-y
- Bian, E., Xiong, Z., & Li, J. (2018). New advances of lncrnas in liver fibrosis, with specific focus on lncrna–mirna interactions. Journal of Cellular Physiology, 234(3), 2194-2203. https://doi.org/10.1002/jcp.27069
- Calvaruso, V., Burroughs, A., Standish, R., Manousou, P., Grillo, F., Leandro, G., … & Dhillon, A. (2008). Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. Hepatology, 49(4), 1236-1244. https://doi.org/10.1002/hep.22745
- Chu, H., Li, P., Hu, L., Zhu, Y., Zhao, J., Su, H., … & Hou, X. (2021). Liver histopathological analysis of 24 postmortem findings of patients with

covid-19 in china. Frontiers in Medicine, 8. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749318

- Crary, G. and Albrecht, J. (1998). Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in human liver. Hepatology, 28(3), 738-743. https://doi.org/10.1002/hep.510280320
- Díaz, L., Idalsoaga, F., Cannistra, M., Cândia, R., Cabrera, D., Barrera, F., … & Arab, J. (2020). High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in covid-19: a systematic review and meta-analysis of autopsy data. World Journal of Gastroenterology, 26(48), 7693-7706. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i48.7693
- Evans, H., Kelly, D., McKiernan, P., & Hübscher, S. (2006). Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. Hepatology, 43(5), 1109-1117. https://doi.org/10.1002/hep.21152
- Freeman, A., Salehiniya, H., Morris, L., Vowler, S., Rushbrook, S., Wight, D., … & Alexander, G. (2003). Improved detection of hepatocyte proliferation using antibody to the pre-replication complex: an association with hepatic fibrosis and viral replication in chronic hepatitis c virus infection. Journal of Viral Hepatitis, 10(5), 345-350. https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00454.x
- Ji, D., Chen, G., Wang, J., Cao, L., Lu, F., Mu, X., … & Lu, X. (2018). Identification of taf1, hnf4a, and calm2 as potential therapeutic target genes for liver fibrosis. Journal of Cellular Physiology, 234(6), 9045-9051. https://doi.org/10.1002/jcp.27579
- Kim, C. (2010). Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. Journal of Blood Medicine, 13. https://doi.org/10.2147/jbm.s7224
- Kolli, S., Etienne, D., Reddy, M., & Shahzad, G. (2018). A review of double common bile duct and its sequelae. Gastroenterology Research, 11(1), 1-4. https://doi.org/10.14740/gr950w
- Lee, S., Kim, H., & Choi, D. (2015). Cell sources, liver support systems and liver tissue engineering: alternatives to liver transplantation. International Journal of Stem Cells, 8(1), 36-47. https://doi.org/10.15283/ijsc.2015.8.1.36
- Lipiński, P., Cielecka-Kuszyk, J., Czarnowska, E., Bogdańska, A., Socha, P., & Tylki-Szymańska, A. (2021). Congenital disorders of glycosylation in children – histopathological and ultrastructural changes in the liver.

Pediatrics & Neonatology, 62(3), 278-283. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.01.017

- Michalopoulos, G., Bowen, W., Mulé, K., & Stolz, D. (2001). Histological organization in hepatocyte organoid cultures. American Journal of Pathology, 159(5), 1877-1887. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63034-9
- Michalopoulos, G., Bowen, W., Mulé, K., López-Talavera, J., & Mars, W. (2002). Hepatocytes undergo phenotypic transformation to biliary epithelium in organoid cultures. Hepatology, 36(2), 278-283. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34858
- Nakanishi, Y. and Saxena, R. (2015). Pathophysiology and diseases of the proximal pathways of the biliary system. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 139(7), 858-866. https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0229-ra
- Nickel, S., Vlaic, S., Christ, M., Schubert, K., Henschler, R., Tautenhahn, F., … & Christ, B. (2021). Mesenchymal stromal cells mitigate liver damage after extended resection in the pig by modulating thrombospondin-1/tgf-β. NPJ Regenerative Medicine, 6(1). https://doi.org/10.1038/s41536-021-00194-4
- Ohtani, N. and Kawada, N. (2019). Role of the gut–liver axis in liver inflammation, fibrosis, and cancer: a special focus on the gut microbiota relationship. Hepatology Communications, 3(4), 456-470. https://doi.org/10.1002/hep4.1331
- Palma, E., Doornebal, E., & Chokshi, S. (2018). Precision-cut liver slices: a versatile tool to advance liver research. Hepatology International, 13(1), 51-57. https://doi.org/10.1007/s12072-018-9913-7
- Park, J., Utsumi, T., Seo, Y., Deng, Y., Satoh, A., Saltzman, W., … & Iwakiri, Y. (2016). Cellular distribution of injected plga-nanoparticles in the liver. Nanomedicine Nanotechnology Biology and Medicine, 12(5), 1365-1374. https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.01.013
- Prieto, M., Berenguer, M., Rayón, J., Córdoba, J., Argüello, L., Carrasco, D., … & Berenguer, J. (1999). High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis c virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. Hepatology, 29(1), 250-256. https://doi.org/10.1002/hep.510290122
- Scorza, M., Elce, A., Zarrilli, F., Liguori, R., Amato, F., & Castaldo, G. (2014). Genetic diseases that predispose to early liver cirrhosis.

International Journal of Hepatology, 2014, 1-11. https://doi.org/10.1155/2014/713754

- Uygun, B., Soto-Gutiérrez, A., Yagi, H., Izamis, M., Guzzardi, M., Shulman, C., … & Uygun, K. (2010). Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. Nature Medicine, 16(7), 814-820. https://doi.org/10.1038/nm.2170
- Yavaşoğlu, A., Sayim, F., Uyanıkgil, Y., Turgut, M., & Karabay-Yavasoglu, N. (2006). The pyrethroid cypermethrin-induced biochemical and histological alterations in rat liver. Journal of Health Science, 52(6), 774-780. https://doi.org/10.1248/jhs.52.774

BÖLÜM 4

KARACİĞERİN GELİŞİMİNDE ETKİLİ MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667884

[1] Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, ORDU, TÜRKİYE
semihtan@odu.edu.tr , ORCİD: 0000-0002-5609-9594

GİRİŞ

Gelişim sırasında karaciğer hepatosit oluşumu, çeşitli sinyal yollarını ve etkileşimleri içeren karmaşık bir süreçtir. Araştırmalar fetal karaciğer gelişiminin gp130 sinyal dönüştürücüsü aracılığıyla onkostatin M'nin (OSM) parakrin etkisini gerektirdiğini göstermiştir; fetal karaciğerde geçici olarak genişleyen kan hücreleri in vivo hepatosit gelişimini desteklemek için OSM üretmektedir (Kamiya ve ark.,1999). Bu parakrin mekanizma, fetal gelişim sırasında hepatogenezin düzenlenmesinde sitokinlerin öneminin altını çizmektedir.

Çalışmalar, telomeraz eksprese eden hepatositlerin homeostaz ve yaralanma sırasında karaciğeri yeniden doldurabildiğini, tüm lobüler bölgelerde hepatositleri yenileyebildiğini, kendini yenileyebildiğini ve sonunda karaciğere hakim olan genişleyen hepatosit klonları üretmek için farklılaşabildiğini göstermiştir (Lin ve ark., 2018). Bu süreç, karaciğer fonksiyonunun sürdürülmesinde hepatositlerin rejeneratif kapasitesini vurgular.

Safra asitleri, bir cAMP-Epac-MEK-LKB1-AMPK yolu aracılığıyla gelişim sırasında hepatosit polarizasyonunun önemli düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır (Fu ve ark., 2011). Ek olarak, Notch inhibisyonunun zebra balığında sox9b'yi baskılayarak karaciğer progenitör hücrelerinin hepatositlere farklılaşmasını arttırdığı bulunmuştur, bu da Notch sinyalinin hepatosit farklılaşmasındaki kritik rolünü göstermektedir (Russell ve ark., 2019).

Ayrıca, embriyonik ve fetal gelişim sırasında, organ rejenerasyonunun, karaciğer hücrelerinin plastisitesini vurgulayarak, biliyer ve hepatositik bipotansiyelliğe sahip epitelyal karaciğer kök veya progenitör hücrelerinin bir kompartmanından kaynaklandığına inanılmaktadır (Allain ve ark., 2002). Hepatosit nükleer faktör 4α'nın ifadesi, fetal karaciğer gelişimi sırasında pregnan X reseptörünün kontrolünde rol oynayarak hematopoetik kök hücrelerin genişlemesine katkıda bulunur (Kamiya, 2003).

1. HEPATİK DİVERTİKÜLÜN GELİŞİMİ

Karaciğer hepatik divertikülünün gelişimi, embriyonik gelişimde karaciğer oluşumunun başlangıcını işaret eden çok önemli bir süreçtir. Hepatik divertikül, “divertikül hepatikum” olarak bilinen ön bağırsağın kaudal kısmından gebeliğin üçüncü haftasının ortası ve dördüncü haftasının başında ortaya çıkar (Eşrefoğlu ve ark., 2016). Bu yapı karaciğer, safra kesesi ve safra kanallarını meydana getirerek hepatobiliyer sistemin kurulmasında temel bir rol oynar.

Karaciğer gelişimi sırasında, hepatoblastlar, hepatositler, endotel hücreleri ve stellat hücreleri arasındaki hücresel etkileşimler normal karaciğer gelişimi için çok önemlidir. Bu etkileşimleri yöneten moleküler mekanizmalar, özellikle hepatoblast/hepatosit-endotel hücre ve stellat hücre-endotel hücre etkileşimleri, aktif araştırma alanları olmaya devam etmektedir (Sugiyama ve ark., 2014).

Hepatik divertikül, karaciğer parankiminin, ekstrahepatik kanalların ve ilişkili venöz kanalların oluşumuna yol açan bir dizi farklılaşma olayına maruz kalır. Parankimal kordonlar divertikülün sefalik ucundan dallanırken yapı, gelişmekte olan karaciğer parankimi ile sürekli kalan ortak hepatik kanalı oluşturmak üzere küçülür (Severn, 1972).

Ayrıca, duktus hepatikus olarak bilinen hepatik kanal, hepatik divertikülün kraniyal kısmından gelişir (Roskams & Desmet, 2008). Bu süreç, hepatik yapıların uygun şekilde farklılaşmasını ve olgunlaşmasını sağlamak için karmaşık sinyal yollarını ve genetik düzenlemeyi içerir.

Hepatik divertikül ayrıca safra kesesi, sistik kanal ve ventral pankreasın gelişimi için de gereklidir (Sreekanth ve ark., 2016). Divertikül, septum transversuma doğru hızla çoğalarak gelişen organizmada sindirim ve metabolik işlevler için hayati önem taşıyan farklı yapıların ortaya çıkmasına neden olur.

2. HÜCRESEL FARKLILAŞMA VE ÇOĞALMA

Hepatoselüler farklılaşma ve proliferasyon, karaciğer gelişiminde çok önemli süreçlerdir ve karaciğer fonksiyonu için gerekli olan fonksiyonel hepatositlerin oluşumu için gereklidir. Embriyonik gelişim sırasında, hepatositlerin öncü hücreleri olan hepatoblastlar farklılaşarak karaciğer parankimini ve ilişkili yapıları oluşturur. Hepatoblastlar hepatik divertikülden köken alır, çoğalır ve septum transversuma göç ederek karaciğer tomurcuğunu meydana getirir (Godlewski vd., 1992; Yamashita vd., 2009).

Transkripsiyon faktörü HNF-4α, karaciğer gelişimi sırasında hepatosit farklılaşmasının önemli bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. Araştırmalar, HNF-4α'nın hepatosit farklılaşması, metabolik düzenleme ve karaciğer fonksiyonu için hayati öneme sahip olduğunu göstermektedir (Li ve ark., 2000). Ek olarak, homeobox geni Hex, uygun hepatoblast farklılaşması ve safra kanalı morfogenezi için gereklidir ve karaciğer gelişimindeki öneminin altını çizer (Hunter ve ark., 2007).

Hepatoselüler proliferasyon, uygun organ büyümesini ve işlevini sağlamak için karaciğer gelişimi sırasında titizlikle kontrol edilir. Çalışmalar, bozulmuş hepatoselüler glukokortikoid sinyalini bozulmuş hepatik adipogenez

ve baskılanmış hepatoselüler proliferasyonla ilişkilendirerek sinyal yollarının hepatosit proliferasyonunu düzenlemedeki rolünü vurgulamıştır (Shteyer ve ark., 2004). Ayrıca, nükleer reseptör PPARα hepatoselüler proliferasyonun modüle edilmesinde rol oynar ve PPARα ekspresyonunun azalması hepatosit proliferasyonunun azalmasıyla ilişkilidir (Cheung ve ark., 2004).

Ayrıca, miR-122 gibi mikroRNA'lar karaciğerin farklılaşma durumunu korumak için çok önemlidir. miR-122 kaybı, oval ve safra kanalı hücrelerinin artan proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir ve mikroRNA'ların hepatoselüler farklılaşma ve proliferasyonu düzenlemedeki önemini vurgulamaktadır (Hsu & Ghoshal, 2013).

3. VASKULARİZASYON VE HEMATOPOEZ

Karaciğer gelişimi sırasında, vaskülarizasyon ve hematopoez, fonksiyonel karaciğer yapısının oluşturulmasına katkıda bulunan ve kan hücresi oluşumunu destekleyen çok önemli süreçlerdir. Fetal hematopoez iki ana aşamadan oluşur: embriyonik gelişimin erken dönemlerinde yolk kesesinde geçici olarak meydana gelen ilkel hematopoez ve aort-gonad-mezonefroz (AGM) bölgesinden karaciğere ve nihayetinde kemik iliğine geçiş yapan kesin hematopoez (Nakamura ve ark., 2021). De novo hematopoietik kök hücreler (HSC'ler) E11-12 civarında fetal karaciğer ve plasentayı kolonize eder ve doğum sonrası hematopoezi desteklemek için genişler (Lewis ve ark., 2021).

Karaciğer, fetal gelişim sırasında hematopoetik bir organ olarak görev yapar ve yolk kesesi, aort-gonad-mezonefroz bölgesi, lenf düğümleri, fetal karaciğer ve dalak farklı aşamalarda hematopoeze katkıda bulunur (McGrath ve ark., 2015; Cenariu ve ark., 2021). Karaciğerin hematopoetik mikro çevresi, embriyonik gelişim sırasında dinamik değişikliklere uğrar ve hücreler hematopoezi desteklemek için çeşitli organlara göç eder (Ayres-Silva ve ark., 2011). Karaciğer, memeli prenatal gelişimi sırasında hematopoezde hayati bir rol oynar ve gebeliğin sonuna kadar hematopoezin birincil bölgesi olarak hizmet eder (Payushina, 2012; Chagraoui ve ark., 2003).

Vaskülarizasyon karaciğer gelişimi için gereklidir ve karaciğer dokularının biyomühendisliğinde zorluklar yaratmıştır (Guo ve ark., 2020). Karaciğerin vasküler yapısı, hematopoezi desteklemek ve organ içinde uygun kan akışını sağlamak için kritik öneme sahiptir. İntegrinler α6 ve α4, fetal karaciğer hematopoetik kök ve progenitör hücrelerinin dalak ve kemik iliğine göç etmesine rehberlik eder (Qian ve ark., 2007). Karaciğerin vasküler ağı hematopoetik süreçlerle karmaşık bir şekilde bağlantılıdır ve hematopoez için gerekli besin ve oksijen alışverişini kolaylaştırır.

Kemik iliği dışında meydana gelen hematopoez olarak tanımlanan ekstramedüller hematopoez, fetal gelişim sırasında ve çeşitli patolojik durumlarda yaygın bir olgudur (Kim, 2010). Karaciğerin stroması, epitelden mezenkimal geçişe uğrayan hücreleri içerir ve fetal karaciğerdeki hematopoetik mikro çevreye katkıda bulunur (Chagraoui ve ark., 2003). Karaciğerin hematopoetik bir bölgeden metabolik bir organa geçişi, hepatoblastların olgun hepatositlere olgunlaşması ile işaretlenir ve karaciğer fonksiyonunda hematopoezden metabolizmaya bir kayma anlamına gelir (Li ve ark., 2009).

4. KARACİĞER GELİŞİMİNDE ETKİLİ MOLEKÜLER YOLAKLAR

Karaciğer gelişimi, karaciğer fonksiyonu için çok önemli olan çeşitli hücre tiplerinin farklılaşmasını düzenleyen bir moleküler yol ağı içeren karmaşık bir süreçtir. Hippo sinyal yolu, özellikle olgun hepatositlerde karaciğer hücre kaderini kontrol etmede önemli bir rol oynar ve bu hücreler içinde fenotipik plastisite gösterir (Yimlamai ve ark., 2014). Bu plastisite, karaciğer rejenerasyonu ve karaciğer homeostazının korunması için gereklidir. Hippo yolu kinazları MST1/2 ve LATS1/2, YAP ve TAZ'ın aktivasyonunu düzenleyerek karaciğer hücresi proliferasyonunu, farklılaşmasını ve malign transformasyonunu etkiler (Yi ve ark., 2016).

Bipotent progenitör hücrelerin hepatositlere ve biliyer epitel hücrelerine farklılaşması karaciğer gelişimi için çok önemlidir. Östrojen, östrojen reseptörü 2b aracılığıyla, omurgalı gelişimi sırasında hepatobiliyer kaderi düzenleyerek fonksiyonel bir karaciğer oluşumunu sağlar (Chaturantabut ve ark., 2020). GITRL gibi faktörler, karaciğer progenitör hücreleri tarafından hepatosit repopülasyonunu bozabilir, Wnt/β-katenin yolunu inhibe ederek inflamasyonu ve fibrozu şiddetlendirebilir (Li, 2024).

İnsan hepatik progenitör hücre farklılaşması sırasında hepatosit polaritesinin kurulmasını yöneten moleküler mekanizmalar araştırılmış ve fonksiyonel bir hepatosit benzeri fenotipe geçişte yer alan karmaşık süreçlere ışık tutulmuştur (Hua ve ark., 2012). Büyük tümör baskılayıcı homologlar 1 ve 2, YAP ve TAZ koaktivatörlerini antagonize ederek fare karaciğer progenitör hücre proliferasyonunu ve olgunlaşmasını düzenler (Yi ve ark., 2016). miR-122 gibi mikroRNA'lar, karaciğer gelişimi sırasında Hippo yolunu olumlu yönde düzenleyerek hepatosit terminal farklılaşmasına katkıda bulunur (Zhang ve ark., 2021).

Hepatosit farklılaşmasında çeşitli sinyal yolakları önemli bir rol oynamaktadır. MAPK sinyal yolu, insan embriyonik kök hücrelerinden

hepatosit farklılaşmasını artırarak erken karaciğer gelişimini ve hepatik farklılaşmayı etkiler (Chen ve ark., 2016). Etanol, MAPK/ERK sinyal yolunu inhibe ederek insan embriyonik kök hücrelerinin hepatik farklılaşmasını olumsuz yönde düzenler (Gao ve ark., 2014).

Wnt/β-katenin sinyal yolu, embriyogenez, karaciğer rejenerasyonu ve hepatik homeostazın korunması gibi çeşitli süreçlerde merkezi bir rol oynayan, karaciğer gelişiminin önemli bir düzenleyicisidir (Mavila & Thundimadathil, 2019). Bu yolağın embriyonik gelişim sırasında progenitör/kök hücreleri aktive ettiği ve genişlettiği, karaciğer rejenerasyonunu kolaylaştırdığı ve hepatik homeostazı sağladığı bilinmektedir (Mavila & Thundimadathil, 2019). Kanonik Wnt sinyali, β-katenin'in nükleer translokasyonunu tetikleyerek Wnt hedef genlerinin ekspresyonuna yol açar (Chew ve ark., 2011). Karaciğer gelişiminde, Wnt/β-katenin yolu hem embriyonik gelişimde hem de yetişkin doku homeostazında hücre kaderini, çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını belirlemede rol oynar (Larue & Delmas, 2006). Kanonik Wnt yolunun önemli bir bileşeni olan beta-katenin, karaciğer rejenerasyonu, gelişimi ve karsinogenezinin düzenlenmesinde rol oynar (Lade & Monga, 2010). Çalışmalar Wnt/β-katenin yolunun erken postnatal karaciğer büyümesi, morfogenez ve organogenez için kritik olduğunu göstermiştir (Apte ve ark., 2007). Ayrıca, Wnt/β-katenin sinyalizasyonunun aktivasyonu hepatosit proliferasyonu, embriyonik gelişim ve karaciğer homeostazının korunması için gereklidir (Zhao ve ark., 2021). Wnt/β-katenin yolağının karaciğer gelişimi ve fizyolojisindeki rolü giderek daha fazla kabul görmektedir (Chafey ve ark., 2009). Karaciğer kanserinde, Wnt/β-katenin yolağı hepatokarsinogenezde önemli bir rol oynar. Bu yolun aşırı aktivasyonu, karaciğer gelişimini ve hepatosit farklılaşmasını düzensizleştirerek hepatoblastomun ilerlemesine neden olabilir (Indersie ve ark., 2017). Ayrıca, Wnt/β-katenin yolağı mide kanserinde anjiyogenezin teşvik edilmesinde rol oynayarak tümör progresyonundaki rolünü vurgulamıştır (Liu ve ark., 2016). Kolorektal kanserde, Wnt/β-katenin sinyal yolunun tümör oluşumunu ve ilerlemesini etkileyen bir ana düzenleyici olduğu gösterilmiştir (Ni ve ark., 2014). Wnt/β-katenin sinyali ile diğer yolaklar arasındaki etkileşim çeşitli bağlamlarda incelenmiştir. Örneğin, amiyotrofik lateral sklerozda, PPAR Gama ile kanonik Wnt/β-katenin yolağı arasında zıt bir etkileşim vardır ve bu da hastalık patogenezinde karmaşık düzenleyici mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir (Lecarpentier & Vallée, 2016). Meme kanserinde, mikroRNA'lar ve Wnt/β-katenin sinyal yolağı arasındaki etkileşimler araştırılmış ve bu yolağın tümör gelişimindeki önemi ortaya çıkarılmıştır (Ni

ve ark., 2014). Ayrıca, prostat kanserinde, Wnt/β-katenin yolağı, hücre kaderini belirlemedeki rolünü göstererek, soy spesifikasyonu için gereklidir (Simons ve ark., 2012).

NF-kappaB ve STAT3 sinyal yolakları karaciğer gelişimi ve homeostazında önemli roller oynamaktadır. NF-kappaB, enflamasyon, bağışıklık ve hücre sağkalımı dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan kilit bir transkripsiyon faktörüdür. Karaciğer gelişiminde, NF-kappaB'nin hem fizyoloji hem de patolojide önemli işlevleri düzenlediği gösterilmiştir Tacke ve diğerleri (2008). Çalışmalar, NF-kappaB sinyalinin karaciğer rejenerasyonu sırasında erken aktive olduğunu göstermiş ve bu süreçteki önemini vurgulamıştır (Marquez ve ark., 2010). Ek olarak, NF-kappaB karaciğer hasarı ve hepatokarsinogenezde rol oynamaktadır ve burada düzensizliği hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir (Zhang ve ark., 2019). Öte yandan STAT3, karaciğer gelişimi ve rejenerasyonunda kritik bir rol oynayan bir sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörüdür. STAT3 sinyali, karaciğer gelişimi sırasında hepatosit proliferasyonu, hayatta kalma ve farklılaşma için gereklidir (Chen ve ark., 2011). Çalışmalar, STAT3 aktivasyonunun yaralanma sonrası karaciğer rejenerasyonu için çok önemli olduğunu ve karaciğer fonksiyonunun restorasyonunu teşvik ettiğini göstermiştir (Jing ve ark., 2017). Dahası, STAT3 sinyali karaciğer tümörlerinin agresifliği ile bağlantılıdır ve hepatoselüler karsinom progresyonuna dahil olduğunu gösterir (Fraunberger ve ark., 2017). Karaciğer gelişiminde NF-kappaB ve STAT3 sinyal yolakları arasındaki etkileşim karmaşık ve birbiriyle bağlantılıdır. Her iki yolak da karaciğer gelişimi ve rejenerasyonunda temel süreçler olan enflamatuar yanıtların, hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar. NF-kappaB ve STAT3'ün çeşitli hücresel bağlamlarda etkileşime girerek gen ifadesini ve hücre kaderi kararlarını etkilediği gösterilmiştir (Tareen & Emerman, 2011). Karaciğer hastalıklarında, NF-kappaB ve STAT3 sinyalinin düzensizliği kronik inflamasyon, fibrozis ve hepatokarsinogeneze yol açabilir (Widera ve ark., 2006). Ayrıca, NF-kappaB ve STAT3 sinyal yolakları karaciğerde inflamasyon ve kanser arasındaki çapraz ilişkide rol oynamaktadır. NF-kappaB ve STAT3'ün kronik aktivasyonu, pro-enflamatuar sitokinleri ve anti-apoptotik faktörleri indükleyerek tümör büyümesini ve metastazı teşvik edebilir (Ahn ve ark., 2005). Hepatoselüler karsinomda, NF-kappaB ve STAT3'ün anormal aktivasyonu tümör ilerlemesi ve tedaviye direnç ile ilişkilendirilmiştir (Yau ve ark., 2008). Bu yolakların hedeflenmesi, karaciğer kanseri ve diğer karaciğer

hastalıklarının tedavisi için potansiyel bir strateji olarak ortaya çıkmıştır (Jiang ve ark., 2012).

Transforming Growth Factor-beta (TGF-β) sinyalizasyonu karaciğer gelişimi, rejenerasyonu ve hastalık ilerlemesinde çok önemlidir. TGF-β, karaciğerde farklılaşma, apoptoz, inflamasyon, fibrogenez ve karsinogenez gibi çeşitli hücresel süreçlerin kritik bir düzenleyicisi olarak hizmet eder (Fabregat ve ark., 2016). Karaciğer gelişimi sırasında, TGF-β hepatositlerde sitostatik ve apoptotik etkiler göstererek embriyogenezde karaciğer farklılaşmasına ve fizyolojik karaciğer rejenerasyonuna yardımcı olur (Fabregat ve ark., 2016). TGF-β yolu, ilk karaciğer hasarından hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar karaciğer hastalığının ilerlemesinin tüm aşamalarında ayrılmaz bir bütündür (Gonzalez-Sanchez ve ark., 2021). Yaralı karaciğerde TGF-β/Smad sinyali, fibrojenik yeniden şekillenme süreçlerinin merkezi bir aracısı olarak hareket ederek hepatik stellat hücrelerinin miyofibroblastlara transdiferansiyasyonuna katkıda bulunur (Breitkopf ve ark., 2006). TGF-β, hücre döngüsü kontrolü, erken gelişimin düzenlenmesi, farklılaşma, hücre dışı matris oluşumu, anjiyogenez, kemotaksis, bağışıklık fonksiyonları ve apoptozun indüklenmesi gibi çeşitli aktivitelere sahip çok işlevli bir sitokindir (Schuster & Krieglstein, 2002). Ayrıca, TGF-β apoptozun güçlü bir indükleyicisi ve proliferasyonun negatif bir düzenleyicisidir ve karaciğer biyolojisindeki çeşitli rolünün altını çizer (Schuster & Krieglstein, 2002). Araştırmalar, TGF-β sinyalinin karaciğer fibrozunda rol oynadığını ve burada hepatik stellat hücre aktivasyonuna ve hücre dışı matris protein üretimine katkıda bulunan merkezi bir fibrojenik sinyal görevi gördüğünü göstermektedir (Gressner ve ark., 2002). TGF-β sinyalizasyonu, düzensizliğinin aktive fibroblast birikimine ve fibrotik karaciğer hastalığı ilerlemesine yol açtığı karaciğer sirozu ile de ilişkilidir (Pinzani ve ark., 1989). Ek olarak, TGF-β sinyalizasyonu HCC gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ve önemli bir TGF-β sinyalizasyon dönüştürücüsü olan Smad3'ün deneysel modellerde HCC'ye yatkınlığı azalttığı bildirilmiştir (Yang ve ark., 2006). TGF-β yolu, karaciğerdeki çeşitli sinyal kaskadlarıyla etkileşime girerek hücre kaderi kararlarını ve hastalığın ilerlemesini etkiler. TGF-β sinyali Smad2 ve Smad3'ün fosforilasyonunu içerir, bunlar çekirdeğe translokasyon yapar ve TGF-β hedef genlerinin ekspresyonunu düzenler (Weinstein ve ark., 2001). TGF-β sinyalinin bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü A (VEGFA) ekspresyonunu etkileyerek karaciğerde anjiyogenez ve fibrozisi etkilediği gösterilmiştir (Tang ve ark., 2012). Ayrıca, TGF-β sinyali hepatik stellat hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayarak karaciğer fibrojenezine katkıda bulunur (Yoshida ve ark., 2005).

Karaciğer fibrozunda, TGF-β sinyali hücre dışı matris proteinlerinin ekspresyonunu indükleyerek fibrojenezi ve siroz gelişimini teşvik eder (Xiang ve ark., 2022). TGF-β sinyalizasyonu, HCC gelişimi için kritik olarak tanımlanan değişmiş TGF-β ve interlökin-6 sinyal yolakları ile hepatik kök hücre regülasyonunda da yer almaktadır (Samanta & Datta, 2012). Asiatik asit gibi bazı bileşiklerin antifibrotik etkileri, TGF-β/Smad sinyalizasyonunu inhibe etme yeteneklerine atfedilmekte ve karaciğer fibrozunda bu yolu hedeflemenin terapötik potansiyelini vurgulamaktadır (Geng ve ark., 2013).

Tek hücreli transkriptomik analiz, hepatoblast farklılaşmasının altında yatan kesin yolları ve düzenleyici mekanizmaları aydınlatarak in vivo hepatosit ve kolanjiyosit gelişimi için farklı yolları ortaya çıkarmıştır (Yang ve ark., 2017). Notch sinyal yolu, zebra balığında sox9b'yi baskılayarak hepatositlere farklılaşmayı teşvik eden karaciğer progenitör hücre proliferasyonu ve olgunlaşmasının önemli bir düzenleyicisidir (Russell ve ark., 2019). Notch inhibisyonu, sox9b'yi baskılayarak karaciğer progenitör hücrelerinin hepatositlere farklılaşmasını indükler (Russell ve ark., 2019). PI3K/AKT yolu, insan embriyonik kök hücrelerinden hepatosit farklılaşmasını artırır (Magner ve ark., 2013).

Sonuç olarak, karaciğer gelişiminin moleküler yolları karmaşıktır ve sıkı bir şekilde düzenlenir; hücre kaderi kararlarını, çoğalmasını ve farklılaşmasını yöneten bir sinyal kaskadları ağını içerir. Bu yolların anlaşılması, karaciğer biyolojisi, rejenerasyonu ve hastalık patogenezinin karmaşıklıklarının çözülmesi için çok önemlidir ve karaciğer bozukluklarını hedefleyen ve karaciğer rejenerasyonunu teşvik eden yeni terapötik müdahalelerin yolunu açar.

5. GELİŞİMSEL ANOMALİLER

Karaciğerin gelişimsel anormallikleri, karaciğerin yapısını, işlevini ve genel sağlığını etkileyebilen çok çeşitli koşulları kapsar. Bu anormallikler embriyonik gelişim sırasında ortaya çıkabilir ve konjenital malformasyonlar, genetik bozukluklar veya edinilmiş durumlar olarak kendini gösterebilir. İşte karaciğerin bazı önemli gelişimsel anormallikleri:

1. Konjenital Portosistemik Venöz Şant: Bu durum, portal ven ile sistemik venler arasındaki anormal bağlantıları içerir ve kan akışının yön değiştirmesine yol açar. Karaciğer ve sistemik venöz vasküler embriyogenez sırasında ortaya çıkar ve diğer konjenital anormalliklerle ilişkilidir (Papamichail ve ark., 2017).

2. Alagille Sendromu: Bu otozomal dominant bozukluk, karaciğer, kalp, iskelet, göz, yüz ve daha az sıklıkla böbreğin anormal gelişimi ile karakterizedir. Notch sinyal yolunu etkileyen Jagged1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (Li ve ark., 1997).
3. Ektopik Karaciğer Dokusu: Ektopik karaciğer dokusu, ana karaciğer ile iletişimi olmayan ekstra-hepatik bölgelerde gelişen karaciğer dokusunu ifade eder. Düşük oranda bildirilen nadir bir konjenital gelişimsel anormalliktir (Tanka ve ark., 2020).
4. Pediatrik Karaciğerin Vasküler Anomalileri: Bu kategori normal vasküler varyantlar, konjenital anomaliler (örn. preduodenal portal ven), edinilmiş trombozlar, inflamatuar vasküler durumlar ve hepatik venöz çıkış bozuklukları gibi çeşitli anomalileri içerir (Albers & Khanna, 2019).
5. Hepatik Hemanjiyomlar: Bunlar, karaciğerin konjenital vasküler anomalileri olarak ortaya çıkabilen proliferatif tümörlerdir. Karaciğerdeki kan damarlarının anormal büyümesi ile karakterize edilirler (Shresth ve ark., 2019).
6. Portal Venin Doğuştan Yokluğu: Bu durum, hepatik tümörler ve kardiyak malformasyonlar gibi diğer tıbbi komplikasyonlarla ilişkilidir. Portal veni etkileyen nadir bir malformasyondur (Zhang ve ark., 2014).
7. Aksesuar Karaciğer Lobu: Aksesuar karaciğer lobu, embriyonik heteroplazi nedeniyle hepatik dokunun konjenital bir anomalisidir. Hepatoselüler karsinom gelişimine yol açabilir (Dettmer ve ark., 2011).
8. Konjenital Ekstrahepatik Portosistemik Şant (Abernethy Malformasyonu): Bu nadir malformasyon, portal venin yokluğunu içerir ve hepatik tümörler ve kardiyak malformasyonlar gibi diğer konjenital lezyonlarla ilişkili olabilir (Wang ve ark., 2023).

Karaciğerin bu gelişimsel anormallikleri karaciğer fonksiyonu, sağlık ve genel refah üzerinde çeşitli etkilere sahip olabilir. Bu durumların anlaşılması, doğru tanı, uygun yönetim ve her bir anormallikle ilişkili spesifik zorlukları ele almak için potansiyel tedavi müdahaleleri için gereklidir.

KAYNAKLAR

- Ahn, D., Crawley, S., Hokari, R., Kato, S., Yang, S., Li, J., … & Kim, Y. (2005). Tnf-alpha activates muc2 transcription via nf-kappab but inhibits via jnk activation. Cellular Physiology and Biochemistry, 15(1-4), 029-040. https://doi.org/10.1159/000083636
- Albers, B. and Khanna, G. (2019). Vascular anomalies of the pediatric liver. Radiographics, 39(3), 842-856. https://doi.org/10.1148/rg.2019180146
- Allain, J., Dagher, I., Michelet, D., Loux, N., Andreoletti, M., Westerman, K., … & Weber, A. (2002). Immortalization of a primate bipotent epithelial liver stem cell. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(6), 3639-3644. https://doi.org/10.1073/pnas.062038599
- Apte, U., Zeng, G., Thompson, M., Müller, P., Micsenyi, A., Cieply, B., … & Monga, S. (2007). B-catenin is critical for early postnatal liver growth. Ajp Gastrointestinal and Liver Physiology, 292(6), G1578-G1585. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00359.2006
- Ayres-Silva, J., Manso, P., Madeira, M., Pelajo-Machado, M., & Lenzi, H. (2011). Sequential morphological characteristics of murine fetal liver hematopoietic microenvironment in swiss webster mice. Cell and Tissue Research, 344(3), 455-469. https://doi.org/10.1007/s00441-011-1170-1
- Breitkopf, K., Godoy, P., Ciuclan, L., Singer, M., & Dooley, S. (2006). Tgf-β/smad signaling in the injured liver. Zeitschrift Für Gastroenterologie, 44(01), 57-66. https://doi.org/10.1055/s-2005-858989
- Cenariu, D., Iluta, S., Zimța, A., Petrushev, B., Qian, L., Dîrzu, N., … & Zaharie, F. (2021). Extramedullary hematopoiesis of the liver and spleen. Journal of Clinical Medicine, 10(24), 5831. https://doi.org/10.3390/jcm10245831
- Chafey, P., Finzi, L., Boisgard, R., Caüzac, M., Clary, G., Broussard, C., … & Perret, C. (2009). Proteomic analysis of β-catenin activation in mouse liver by dige analysis identifies glucose metabolism as a new target of the wnt pathway. Proteomics, 9(15), 3889-3900. https://doi.org/10.1002/pmic.200800609
- Chagraoui, J., Lepage-Noll, A., Anjo, A., Uzan, G., & Charbord, P. (2003). Fetal liver stroma consists of cells in epithelial-to-mesenchymal transition. Blood, 101(8), 2973-2982. https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1341
- Chaturantabut, S., Shwartz, A., Garnaas, M., LaBella, K., Li, C., Carroll, K., … & Goessling, W. (2020). Estrogen acts through estrogen receptor 2b to regulate hepatobiliary fate during vertebrate development. Hepatology, 72(5), 1786-1799. https://doi.org/10.1002/hep.31184

- Chen, J., Gao, W., Zhou, P., Ma, X., Tschudy-Seney, B., Liu, C., … & Duan, Y. (2016). Enhancement of hepatocyte differentiation from human embryonic stem cells by chinese medicine fuzhenghuayu. Scientific Reports, 6(1). https://doi.org/10.1038/srep18841
- Chen, W., Li, Z., Bai, L., & Lin, Y. (2011). Nf-kappab in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target. Frontiers in Bioscience-Elite, 16(1), 1172. https://doi.org/10.2741/3782
- Cheung, C., Akiyama, T., Ward, J., Nicol, C., Feigenbaum, L., Vinson, C., … & Gonzalez, F. (2004). Diminished hepatocellular proliferation in mice humanized for the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor α. Cancer Research, 64(11), 3849-3854. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0322
- Chew, L., Shen, W., Ming, X., Senatorov, V., Chen, H., Cheng, Y., … & Gallo, V. (2011). Sry-box containing gene 17 regulates the wnt/β-catenin signaling pathway in oligodendrocyte progenitor cells. Journal of Neuroscience, 31(39), 13921-13935. https://doi.org/10.1523/jneurosci.3343-11.2011
- Dettmer, M., Itin, P., Miny, P., Gandhi, M., Cathomas, G., & Willi, N. (2011). Giant ectopic liver, hepatocellular carcinoma and pachydermia-a rare genetic syndrome?. Diagnostic Pathology, 6(1). https://doi.org/10.1186/1746-1596-6-75
- Eşrefoğlu, M., Taşlıdere, E., & Çetin, A. (2016). Development of liver and pancreas. Bezmialem Science, 5(1), 30-35. https://doi.org/10.14235/bs.2016.841
- Fabregat, I., Moreno-Càceres, J., Sánchez, A., Dooley, S., Dewidar, B., Giannelli, G., … & Dijke, P. (2016). tgf-β signalling and liver disease. Febs Journal, 283(12), 2219-2232. https://doi.org/10.1111/febs.13665
- Fraunberger, P., Gröne, E., Gröne, H., Drexel, H., & Walli, A. (2017). Ezetimibe reduces cholesterol content and nf-kappab activation in liver but not in intestinal tissue in guinea pigs. Journal of Inflammation, 14(1). https://doi.org/10.1186/s12950-017-0150-y
- Fu, D., Wakabayashi, Y., Lippincott-Schwartz, J., & Arias, I. (2011). Bile acid stimulates hepatocyte polarization through a camp-epac-mek-lkb1-ampk pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(4), 1403-1408. https://doi.org/10.1073/pnas.1018376108
- Gao, W., Zhou, P., Ma, X., Tschudy-Seney, B., Chen, J., Magner, N., … & Duan, Y. (2014). Ethanol negatively regulates hepatic differentiation of hesc by inhibition of the mapk/erk signaling pathway in vitro. Plos One, 9(11), e112698. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112698
- Geng, L., Chaudhuri, A., Talmon, G., Wisecarver, J., & Wang, J. (2013). Tgf-beta suppresses vegfa-mediated angiogenesis in colon cancer

metastasis. Plos One, 8(3), e59918. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059918

- Godlewski, G., Gaubert-Cristol, R., & Rouy, S. (1992). Liver development in rats during the embryonic period (carnegie stages 11–14). Cells Tissues Organs, 144(1), 45-50. https://doi.org/10.1159/000147284
- Gonzalez-Sanchez, E., Vaquero, J., Fernández-Barrena, M., Lasarte, J., Avila, M., Sarobe, P., … & Fabregat, I. (2021). The tgf-β pathway: a pharmacological target in hepatocellular carcinoma?. Cancers, 13(13), 3248. https://doi.org/10.3390/cancers13133248
- Gressner, A., Weiskirchen, R., Breitkopf, K., & Dooley, S. (2002). Roles of tgf-beta in hepatic fibrosis. Frontiers in Bioscience-Elite, 7(4), d793-807. https://doi.org/10.2741/a812
- Guo, B., Zhou, Q., Jiang, J., Chen, J., Liang, X., Xin, J., … & Jun, L. (2020). Functionalized vascular structure in bioengineered liver identified with proteomics. Acs Biomaterials Science & Engineering, 6(11), 6394-6404. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01353
- Hsu, S. and Ghoshal, K. (2013). Micrornas in liver health and disease. Current Pathobiology Reports, 1(1), 53-62. https://doi.org/10.1007/s40139-012-0005-4
- Hua, M., Zhang, W., Li, W., Li, X., Liu, B., Lu, X., … & Zhang, H. (2012). Molecular mechanisms regulating the establishment of hepatocyte polarity during human hepatic progenitor cell differentiation into a functional hepatocyte-like phenotype. Journal of Cell Science, 125(23), 5800-5810. https://doi.org/10.1242/jcs.110551
- Hunter, M., Wilson, C., Jiang, X., Cong, R., Vasavada, H., Kaestner, K., … & Bogue, C. (2007). The homeobox gene hhex is essential for proper hepatoblast differentiation and bile duct morphogenesis. Developmental Biology, 308(2), 355-367. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.05.028
- Indersie, E., Lesjean, S., Hooks, K., Sagliocco, F., Ernault, T., Cairo, S., … & Grosset, C. (2017). Microrna therapy inhibits hepatoblastoma growth in vivo by targeting β-catenin and wnt signaling. Hepatology Communications, 1(2), 168-183. https://doi.org/10.1002/hep4.1029
- Jiang, L., Wu, J., Yang, Y., Liu, L., Song, L., Li, J., … & Li, M. (2012). Bmi-1 promotes the aggressiveness of glioma via activating the nf-kappab/mmp-9 signaling pathway. BMC Cancer, 12(1). https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-406
- Jing, S., Gao, X., Yu, B., & Qiao, H. (2017). Raf kinase inhibitor protein (rkip) inhibits tumor necrosis factor-α (tnf-α) induced adhesion molecules expression in vascular smooth muscle bells by suppressing (nuclear transcription factor-κb (nf-kappab) pathway. Medical Science Monitor, 23, 4789-4797. https://doi.org/10.12659/msm.903661

- Kamiya, A. (2003). Role of the hepatocyte nuclear factor 4α in control of the pregnane x receptor during fetal liver development. Hepatology, 37(6), 1375-1384. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50212
- Kamiya, A., Kinoshita, T., Ito, Y., Matsui, T., Morikawa, Y., Senba, E., … & Miyajima, A. (1999). Fetal liver development requires a paracrine action of oncostatin m through the gp130 signal transducer. The Embo Journal, 18(8), 2127-2136. https://doi.org/10.1093/emboj/18.8.2127
- Lade, A. and Monga, S. (2010). Beta-catenin signaling in hepatic development and progenitors: which way does the wnt blow?. Developmental Dynamics, 240(3), 486-500. https://doi.org/10.1002/dvdy.22522
- Larue, L. and Delmas, V. (2006). The wnt/beta-catenin pathway in melanoma. Frontiers in Bioscience-Elite, 11(1), 733. https://doi.org/10.2741/1831
- Lecarpentier, Y. and Vallée, A. (2016). Opposite interplay between ppar gamma and canonical wnt/beta-catenin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. Frontiers in Neurology, 7. https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00100
- Lewis, K., Yoshimoto, M., & Takebe, T. (2021). Fetal liver hematopoiesis: from development to delivery. Stem Cell Research & Therapy, 12(1). https://doi.org/10.1186/s13287-021-02189-w
- Li, J., Ning, G., & Duncan, S. (2000). Mammalian hepatocyte differentiation requires the transcription factor hnf-4α. Genes & Development, 14(4), 464-474. https://doi.org/10.1101/gad.14.4.464
- Li, L. (2024). Gitrl impairs hepatocyte repopulation by liver progenitor cells to aggravate inflammation and fibrosis by gitr+cd8+ t lymphocytes in cde mice. Cell Death and Disease, 15(2). https://doi.org/10.1038/s41419-024-06506-y
- Li, L., Krantz, I., Deng, Y., Genin, A., Banta, A., Collins, C., … & Spinner, N. (1997). Alagille syndrome is caused by mutations in human jagged1, which encodes a ligand for notch1. Nature Genetics, 16(3), 243-251. https://doi.org/10.1038/ng0797-243
- Li, T., Huang, J., Jiang, Y., Zeng, Y., He, F., Zhang, M., … & Zhang, X. (2009). Multi-stage analysis of gene expression and transcription regulation in c57/b6 mouse liver development. Genomics, 93(3), 235-242. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2008.10.006
- Lin, S., Nascimento, E., Gajera, C., Chen, L., Neuhöfer, P., Garbuzov, A., … & Artandi, S. (2018). Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury. Nature, 556(7700), 244-248. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0004-7

- Liu, N., Zhou, N., Chai, N., Liu, X., Jiang, H., Wu, Q., … & Li, Q. (2016). Helicobacter pylori promotes angiogenesis depending on wnt/beta-catenin-mediated vascular endothelial growth factor via the cyclooxygenase-2 pathway in gastric cancer. BMC Cancer, 16(1). https://doi.org/10.1186/s12885-016-2351-9
- Magner, N., Jung, Y., Wu, J., Nolta, J., Zern, M., & Zhou, P. (2013). Insulin and igfs enhance hepatocyte differentiation from human embryonic stem cells via the pi3k/akt pathway. The International Journal of Cell Cloning, 31(10), 2095-2103. https://doi.org/10.1002/stem.1478
- Marquez, R., Wendlandt, E., Galle, C., Keck, K., & McCaffrey, A. (2010). Microrna-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targetspellino-1, and inhibits nf-κb signaling. Ajp Gastrointestinal and Liver Physiology, 298(4), G535-G541. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00338.2009
- Mavila, N. and Thundimadathil, J. (2019). The emerging roles of cancer stem cells and wnt/beta-catenin signaling in hepatoblastoma. Cancers, 11(10), 1406. https://doi.org/10.3390/cancers11101406
- McGrath, K., Frame, J., & Palis, J. (2015). Early hematopoiesis and macrophage development. Seminars in Immunology, 27(6), 379-387. https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.013
- Nakamura, S., Sugimoto, N., & Eto, K. (2021). Development of platelet replacement therapy using human induced pluripotent stem cells. Embryologia, 63(2), 178-186. https://doi.org/10.1111/dgd.12711
- Ni, Y., Wang, B., Quan, Z., Pan, H., Zhang, M., & Yan, Q. (2014). The research progress of the interactions between mirna and wnt/beta-catenin signaling pathway in breast cancer of human and mice. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 15(3), 1075-1079. https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.3.1075
- Papamichail, M., Pizanias, M., & Heaton, N. (2017). Congenital portosystemic venous shunt. European Journal of Pediatrics, 177(3), 285-294. https://doi.org/10.1007/s00431-017-3058-x
- Payushina, O. (2012). Hematopoietic microenvironment in the fetal liver: roles of different cell populations. Isrn Cell Biology, 2012, 1-7. https://doi.org/10.5402/2012/979480
- Pinzani, M., Gesualdo, L., Sabbah, G., & Abboud, H. (1989). Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on dna synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells.. Journal of Clinical Investigation, 84(6), 1786-1793. https://doi.org/10.1172/jci114363
- Qian, H., Georges-Labouesse, E., Nyström, A., Domogatskaya, A., Tryggvason, K., Jacobsen, S., … & Ekblom, M. (2007). Distinct roles of

integrins α6 and α4 in homing of fetal liver hematopoietic stem and progenitor cells. Blood, 110(7), 2399-2407. https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051276

- Roskams, T. and Desmet, V. (2008). Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. The Anatomical Record, 291(6), 628-635. https://doi.org/10.1002/ar.20710
- Russell, J., Ko, S., Monga, S., & Shin, D. (2019). Notch inhibition promotes differentiation of liver progenitor cells into hepatocytes via sox9b repression in zebrafish. Stem Cells International, 2019, 1-11. https://doi.org/10.1155/2019/8451282

- Russell, J., Ko, S., Monga, S., & Shin, D. (2019). Notch inhibition promotes differentiation of liver progenitor cells into hepatocytes via sox9b repression in zebrafish. Stem Cells International, 2019, 1-11. https://doi.org/10.1155/2019/8451282

- Samanta, D. and Datta, P. (2012). Alterations in the smad pathway in human cancers. Frontiers in Bioscience-Elite, 17(1), 1281. https://doi.org/10.2741/3986
- Schuster, N. and Krieglstein, K. (2002). Mechanisms of tgf-β-mediated apoptosis. Cell and Tissue Research, 307(1), 1-14. https://doi.org/10.1007/s00441-001-0479-6
- Severn, C. (1972). A morphological study of the development of the human liver. ii. establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts and associated venous channels. American Journal of Anatomy, 133(1), 85-107. https://doi.org/10.1002/aja.1001330106
- Shresth, M., Bajracharya, N., Parajuli, A., Gorkhali, A., Shrestha, A., & Dangal, G. (2019). Fetal hepatic hemangioma: a case report. Journal of Chitwan Medical College, 9(1), 74-77. https://doi.org/10.3126/jcmc.v9i1.23790
- Shteyer, E., Liao, Y., Muglia, L., Hruz, P., & Rudnick, D. (2004). Disruption of hepatic adipogenesis is associated with impaired liver regeneration in mice. Hepatology, 40(6), 1322-1332. https://doi.org/10.1002/hep.20462
- Simons, B., Hurley, P., Huang, Z., Ross, A., Miller, R., Marchionni, L., … & Schaeffer, E. (2012). Wnt signaling though beta-catenin is required for prostate lineage specification. Developmental Biology, 371(2), 246-255. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.08.016
- Sreekanth, C., Kumari, M., & Hema, L. (2016). Variations in the external morphology of gall bladder: a cadaveric study in south coastal population.. Iosr Journal of Dental and Medical Sciences, 15(09), 14-20. https://doi.org/10.9790/0853-1509091420

- Sugiyama, Y., Takabe, Y., Yagi, S., Koike, T., & Shiojiri, N. (2014). Immunomagnetic exclusion of pecam-1-positive endothelial cells in fetal mouse liver cell cultures causes impaired growth and gene expression of hepatoblasts and stellate cells. Biomedical Research, 35(4), 271-283. https://doi.org/10.2220/biomedres.35.271
- Tacke, F., Luedde, T., & Trautwein, C. (2008). Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 36(1), 4-12. https://doi.org/10.1007/s12016-008-8091-0
- Tang, L., He, R., Yang, G., Jia-ju, T., Zhou, L., Meng, X., … & Lan, H. (2012). Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking tgf-beta/smad signaling in vivo and in vitro. Plos One, 7(2), e31350. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031350
- Tanka, M., Kristo, A., & Leka, N. (2020). Ectopic liver tissue in the left hypocondrium: a case report and a literature review. International Journal of Morphology, 38(1), 35-37. https://doi.org/10.4067/s0717-95022020000100035
- Tareen, S. and Emerman, M. (2011). Human trim5α has additional activities that are uncoupled from retroviral capsid recognition. Virology, 409(1), 113-120. https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.09.018
- Wang, C., Yan, Y., Yang, Y., Ma, S., & Tao, R. (2023). Fnh in a child with congenital extrahepatic portosystemic shunt (abernethy malformation) : a case report.. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2391963/v1
- Weinstein, M., Monga, S., Liu, Y., Brodie, S., Tang, Y., Li, C., … & Deng, C. (2001). Smad proteins and hepatocyte growth factor control parallel regulatory pathways that converge on β1-integrin to promote normal liver development. Molecular and Cellular Biology, 21(15), 5122-5131. https://doi.org/10.1128/mcb.21.15.5122-5131.2001
- Widera, D., Mikenberg, I., Kaltschmidt, B., & Kaltschmidt, C. (2006). Potential role of nf-κb in adult neural stem cells: the underrated steersman?. International Journal of Developmental Neuroscience, 24(2-3), 91-102. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.11.017
- Xiang, X., Ohshiro, K., Zaidi, S., Yang, X., Bhowmick, K., Vegesna, A., … & Mishra, L. (2022). Impaired reciprocal regulation between sirt6 and tgf-β signaling in fatty liver. The Faseb Journal, 36(6). https://doi.org/10.1096/fj.202101518r
- Yamashita, R., Takegawa, Y., Sakumoto, M., Nakahara, M., Kawazu, H., Hoshii, T., … & Yamamura, K. (2009). Defective development of the gall bladder and cystic duct in lgr4- hypomorphic mice. Developmental Dynamics, 238(4), 993-1000. https://doi.org/10.1002/dvdy.21900

- Yang, L., Wang, W., Qiu, W., Guo, Z., Bi, E., & Xu, C. (2017). A single-cell transcriptomic analysis reveals precise pathways and regulatory mechanisms underlying hepatoblast differentiation. Hepatology, 66(5), 1387-1401. https://doi.org/10.1002/hep.29353
- Yang, Y., Zhang, G., Feigenbaum, L., & Zhang, Y. (2006). Smad3 reduces susceptibility to hepatocarcinoma by sensitizing hepatocytes to apoptosis through downregulation of bcl-2. Cancer Cell, 9(6), 445-457. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.04.025
- Yau, T., Chan, C., Lam, S., Ching, Y., Jin, D., Sham, M., … & Ng, I. (2008). Hepatocyte-specific activation of nf-κb does not aggravate chemical hepatocarcinogenesis in transgenic mice. The Journal of Pathology, 217(3), 353-361. https://doi.org/10.1002/path.2451
- Yi, J., Lu, L., Yanger, K., Wang, W., Sohn, B., Stanger, B., … & Johnson, R. (2016). Large tumor suppressor homologs 1 and 2 regulate mouse liver progenitor cell proliferation and maturation through antagonism of the coactivators yap and taz. Hepatology, 64(5), 1757-1772. https://doi.org/10.1002/hep.28768
- Yimlamai, D., Christodoulou, C., Galli, G., Yanger, K., Pepe-Mooney, B., Gurung, B., … & Camargo, F. (2014). Hippo pathway activity influences liver cell fate. Cell, 157(6), 1324-1338. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.060
- Yoshida, K., Matsuzaki, K., Mori, S., Tahashi, Y., Yamagata, H., Furukawa, F., … & Okazaki, K. (2005). Transforming growth factor-β and platelet-derived growth factor signal via c-jun n-terminal kinase-dependent smad2/3 phosphorylation in rat hepatic stellate cells after acute liver injury. American Journal of Pathology, 166(4), 1029-1039. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)62324-3
- Zhang, H., Ji, L., Yang, Y., Wei, Y., Zhang, X., Ye, G., … & Bai, L. (2019). The therapeutic effects of treadmill exercise on osteoarthritis in rats by inhibiting the hdac3/nf-kappab pathway in vivo and in vitro. Frontiers in Physiology, 10. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01060
- Zhang, K., Wang, Q., Wang, H., Ye, H., Guo, A., & Duan, W. (2014). Computed tomography and magnetic resonance imaging of multiple focal nodular hyperplasias of the liver with congenital absence of the portal vein in a chinese girl: case report and review of the literature. European Journal of Medical Research, 19(1). https://doi.org/10.1186/s40001-014-0063-7
- Zhang, Y., Tan, Y., Chen, P., Xu, H., Xie, S., Xu, S., … & Qu, L. (2021). Genome-wide identification of microrna targets reveals positive regulation of the hippo pathway by mir-122 during liver development.

Cell Death and Disease, 12(12). https://doi.org/10.1038/s41419-021-04436-7

- Zhao, L., Gong, Y., Wang, Y., Liu, B., Chu, Y., Gui, S., … & Chen, X. (2021). Sirt1 promotes the restoration of hepatic progenitor cell (hpc)-mediated liver fatty injury in nafld through activating the wnt/β-catenin signal pathway. Frontiers in Nutrition, 8. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.791861

BÖLÜM 5

KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Özgen KILIÇ ERKEK[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667891

[1] Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye.
oerkek@pau.edu.tr , Orcid ID: 0000-0001-8037-099X

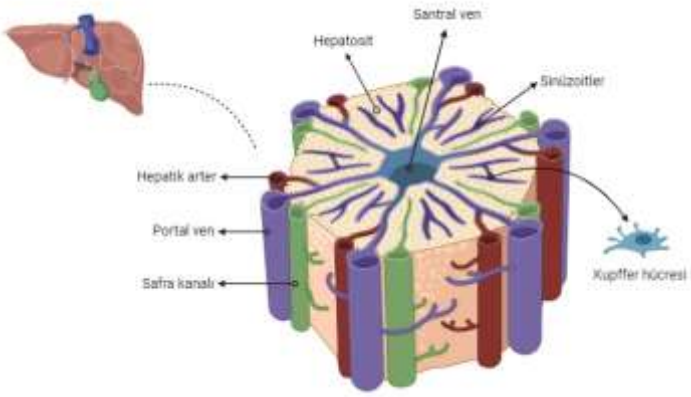
Karaciğerin yapısal özellikleri ve dolaşımı

Karaciğer vücuttaki birçok organın ve sistemin normal fizyolojisi için gereklidir. Karaciğer vücudun en büyük iç organıdır ve bir yetişkinin vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturur. Bu organın toplam kan hacmi ortalama olarak 450 mililitredir. Böylece ihtiyaç duyulan zamanda kanın depolandığı yer olarak görev alabilmektedir. Dinlenim esnasında kalp debisinin %25'ini karaciğer hepatik arter ve hepatik ven aracılığıyla alır. Karaciğer karın boşluğunda bulunan bir organ olup, kendisine gastrointestinal sitemden, mide, ince bağırsak, kolon, dalak, pankreas gibi organlardan portal ven aracılığıyla venöz kan ulaşır (Vollmar ve Menger, 2009). Portal ven ile gelen kan, tüm karaciğere ulaşan kanın yaklaşık olarak %75-80'ini içerir ve gastrointestinal sistemden emilen besinleri karaciğere taşır. Böylece karaciğer fonksiyon olarak besinleri ve vitaminleri alır, depolar ve dağıtır. Kardiyovasküler ve bağışıklık sistemleriyle ilişkilidir, önemli maddeleri gastrointestinal sisteme salgılar ve birçok substratı depolar, degrade ve detoksifiye eder. Diğer bir yandan karaciğere gelen kanın %20-25'i ise hepatik arter aracılığıyla olur. Hepatik arter oksijen içeriği bakımından yüksektir. Hem portal arter hem portal venden dolaşım ile karaciğerden geçen kan miktarı ise dakikada ortalama 1450 mililitredir (100–130 ml/dk 100 gr karaciğer dokusu başına, 30 ml/dk vücut ağırlığının kg başına) (Eipel vd., 2010).

Karaciğer hücreleri diğer adıyla hepatositlerde, sinüzoit adında geniş aralıklar bulunmaktadır ve sinüzoitlerde bulunan endotel hücrelerinin arasından plazmanın bu hücrelere geçişi sağlanmaktadır (Şekil 1). Süzülen kan ise santral ven ile hepatik ven aracılığıyla karaciğerden dolaşıma devam eder. Böylece karaciğer ile gerekli besin maddeleri emilir, portal dolaşımdan çok sayıda toksik bileşik ve ilaç detoksifiye edilir ve atılır. Bunlara ek olarak karaciğerin önemli endokrin fonksiyonları arasında; kan glukoz seviyesinin korunması, safra üretimi, bilirubinin yapımı ve salgılanması, dolaşımdaki plazma proteinlerinin sentezlenmesi yer alır. Ayrıca dolaşımdaki kan lipitlerini de çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) salgılayarak düzenler. Karaciğer safra pigmentleri, kolesterol ve ilaçlar için de boşaltım organı olarak görev yapar (Anand 2024).

Safra kanalcıkları birleşerek sağ ve sol hepatik kanalı, onlar da birleşerek ana hepatik kanalı oluşturur. Daha sonra ana hepatik kanal, safra kesesinden gelen sistik kanal ile birleşir ve ana safra kanalı aracılığıyla duodenal papilladan

duodenuma akar. Sinüzoitlerin endoteline yerleşmiş olan Kupffer hücreleri ise lümenin içine uzanırlar. Kupffer hücreleri karaciğer-spesifik makrofaj hücrelerdir. Bu hücreler sistemik sirkülasyonu hepatik arter ile ve splenik sirkülasyonu ise portal ven ile sağlar. Vücutta bulunan total makrofaj popülasyonunun %80'nin oluştururlar (Elchaninov vd., 2022). Kupffer hücreleri ayrıca hepatik sinüzoidleri de kaplar. Bunlar bakteriler, virüs parçacıkları, fibrin-fibrinojen kompleksleri, hasarlı eritrositler ve bağışıklık kompleksleri gibi materyallerin dolaşımdan uzaklaştırılmasında son derece önemli bir rol oynayan, sabit monosit-makrofaj sisteminin yerleşik makrofajlarıdır. Fagositik özellikleri sayesinde, dolaşımda bulunan endotoksinlerden korunmayı ve bunların kandan uzaklaştırılmasını sağlarlar (Nguyen-Lefebvre vd., 2015). Endositoz bu materyallerin uzaklaştırıldığı mekanizmadır. Bazı perisinüzoidal hücrelerin sitoplazmasında farklı lipit damlacıkları bulunur. Bu yağ depolayan hücrelere stellat hücreleri veya Ito hücreleri denir. Lipid damlacıkları A vitamini içerir. Kompleks ve tipik inflamatuar süreçler yoluyla, yıldız hücreleri miyofibroblastlara dönüşür ve bunlar daha sonra hem Disse boşluğuna kollajen salgılama hem de kasılma veya gevşeme yoluyla sinüzoidal portal basıncı düzenleme yeteneğine sahip hale gelir. Stellat hücreler karaciğerin patolojik fibrozunda rol oynayabilir (Zhang vd., 2016).



Şekil 1. Karaciğerin yapısı

Karaciğer rejenerasyon yeteneğine sahiptir

Katı organlar arasında rejenerasyon yeteneğine sahip tek organ karaciğerdir. Karaciğer kütlesi ile vücut kütlesi arasında kritik bir oran vardır. Bu orandaki sapmalar karaciğerin optimal boyutunu korumak için hepatosit proliferasyonunu sağlar. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-beta), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi peptid büyüme faktörleri, hepatosit DNA sentezini stimüle eder. Bu peptitler, hepatositlerdeki reseptörlerine bağlanınca gen transkripsiyonu hızlanır, bu da hücre sayısının artmasına ve karaciğer kütlesinin artmasına neden olur (Limaye vd., 2008). Hücrelerin kendilerini öldürdüğü programlanmış bir hücre ölümü olan apoptoz karaciğer boyutunun korunmasında önemli rol oynar ve karaciğer hacminde bir azalma, hepatosit apoptoz oranlarının artmasıyla ilişkilidir. Karaciğer hücre apoptozuna, tümör nekroz faktörü (TNF) gibi proapoptotik sinyaller aracılık eder (Shuh vd., 2013).

Karaciğer önemli bir lenfatik sisteme sahiptir

Lenfatik sistem üç ayrı bölüme ayrılabilir: yumuşak doku lenfatikleri, bağırsak lenfatikleri ve karaciğer lenfatikleri. Karaciğer ve bağırsak lenfatikleri vücut lenflerinin yaklaşık %80'ini oluşturur ve işlevsel olarak lenfatik sistemin en önemli parçalarıdır (Hsu ve Itkin, 2016). Hepatik lenfatik sistem üç ana bölgede bulunur: santral venlere komşu, portal venlere bitişik ve hepatik arter boyunca. Diğer organlarda olduğu gibi sıvı ve proteinler de bu kanallar aracılığıyla drene edilir. Protein konsantrasyonu ise karaciğerden gelen lenfte en yüksektir. Karaciğerde lenfatik sistem tarafından boşaltılan en büyük boşluk perisinüzoidal boşluktur (Ohtani ve Ohtani, 2008). Filtrasyon ve drenaj dengesindeki bozukluklar, periton boşluğunda seröz sıvının birikmesinin başlıca nedenleridir. Asit, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda diğer bir yaygın morbidite nedenidir (Smith vd., 2022).

Karaciğerin immün görevi

Kupffer hücreleri, bağırsaktan portal dolaşım aracılığıyla gelen bakterileri fagosite eder. Bununla birlikte, immün fonksiyonlarının içinde immünglobulin A sentezlenmesi sayılabilir (Nguyen-Lefebvre vd., 2015).

Karaciğer fonksiyonları

Karaciğerin enerji metabolizması

Karaciğer karbonhidratların, lipitlerin ve proteinlerin metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bağırsakta sindirilen ürünler portal dolaşımla karaciğere gelerek burada metabolize edilir (Horuzsko 2015).

Bağırsak Karaciğere Besin Sağlar

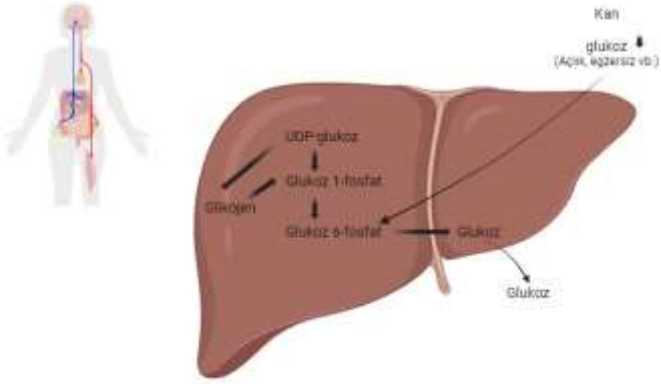
Suda çözünen besinler ve vitaminler ile minerallerin çoğu ince bağırsaktan emilir ve portal kan yoluyla karaciğere taşınır. Portal dolaşımla taşınan besinler arasında amino asitler, monosakkaritler ve yağ asitleri (çoğunlukla kısa ve orta-uzun zincirli) bulunur. Kısa zincirli yağ asitleri diyet liflerinin kolondaki bakteriler tarafından fermente edilmesinden elde edilir ve tamamen sindirilir. Albümine bağlı uzun zincirli yağ asitlerinin yalnızca küçük bir kısmı portal dolaşımla taşınır; çoğu bağırsak lenfinde trigliseritten zengin lipoproteinler (şilomikronlar) halinde taşınır ve sindirilemez (Kiela vd., 2016).

Karaciğer Karbonhidrat Metabolizmasında Önemlidir

Karaciğer, hücre metabolizması için yeterli besin kaynağının sağlanmasında ve kan glukoz konsantrasyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Kan glukoz seviyesi düştüğü zaman glikozun tampon görevi sırasıyla; glikojenleri glikoza parçalamak (glikojenoliz) ve yağlar, amino asitler ile basit karbonhidratları glikoza dönüştürerek (glikoneogenez) kan glikoz düzeyini sabit tutmaktır. Besin tüketimini takiben kan glukozu ortalama 1 ila 2 saat içinde 120 ila 150 mg/dL konsantrasyonuna yükselir. Glikoz, kolaylaştırılmış taşıyıcılar ile hepatositler tarafından alınır ve glikoz 6-fosfata ve ardından UDP-glikoza dönüştürülür ve glikojen sentezi / glikojenez gerçekleşir. Sonuç olarak, galaktoz ve fruktoz glikoza dönüşür (glukoneogenez) ve glikoz karaciğerde glikojen olarak depolanır. Açlık ve egzersiz gibi durumlarda glikojen, glikojenoliz yoluyla parçalanır. Glikojen fosforilaz enzimi, glikojenin glikoz 1-fosfata dönüşümünü sağlar. Glikoz 1-fosfat, fosfoglukomutaz ile glikoz 6-fosfata dönüştürülür. Karaciğerde bulunan ancak kas veya beyinde bulunmayan glikoz-6-fosfataz enzimi, glikoz 6-fosfatı glikoza dönüştürür. Bu son reaksiyon karaciğerin dolaşıma glikoz salmasını sağlar (Roach vd., 2012). Sonuç olarak; glikoza ihtiyaç duyulduğunda depo form olan glikojenlerden glikoz dolaşıma salınır ve genel olarak glikojenin kan glukozunun ana öncüsü olduğuna

inanılmaktadır. Glikojen, karaciğerdeki ana karbonhidrat deposudur ve normal, sağlıklı bir karaciğer ağırlığının %7 ila 10'u kadar olabilir.

Pankreas insülini portal kana salgılar. Bu nedenle karaciğer, son derece duyarlı olduğu plazma insülin düzeyindeki değişikliklere yanıt veren ilk organdır. Portal kandaki insülinin yaklaşık yarısı karaciğerden ilk geçişte uzaklaştırılır. İnsülin, glikojenezi uyararak ve glikojenolizi ile glukoneogenezi baskılayarak kan glukozunu düşürme eğilimindedir. Örneğin portal insülin konsantrasyonunun iki katına çıkması hepatik glikoz üretimini durdurur (Ellingwood ve Cheng, 2018). Glukagon ise glikojenolizi ve glukoneogenezi uyararak kan şekeri seviyesini yükseltir. Epinefrin ise glikojenolizi uyarır. Bu hormonlar ile karaciğer kan şekeri konsantrasyonunu 70 ila 100 mg/dL gibi dar bir sınır içinde düzenler (Gumus ve Ozen, 2023).



Şekil 2. Karaciğerde karbonhidrat metabolizmasının regülasyonu

Karaciğer Dolaşımdaki Plazma Proteinlerinin Çoğunu Üretir

Karaciğer dolaşımdaki plazma proteinlerinin çoğunu sentezler; albümin bu proteinlerin arasında en önemlisi olup, globülin, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, akut faz proteinleri ve steroidler gibi bazı hormonların taşıyıcıları olan plazma proteinleri sayılabilir. Günde yaklaşık 3 gr sentezlediği albümin, plazmanın kolloid ozmotik basıncını koruyarak plazma hacminin ve doku sıvı dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar. Plazma proteinleri karaciğer hastalığında ve uzun süreli açlığın sonucunda ödeme neden olmaktadır (Joscilin

vd., 2024). Plazma albümini, serbest yağ asitleri, penisilin ve salisilat dahil olmak üzere bazı ilaçlar gibi kandaki birçok maddenin taşınmasında önemli bir rol oynar. Karaciğer kompleman sisteminin bileşenlerini, koagülasyon kaskadında yer alan fibrinojen ve protrombin ile demir taşınmasında rol oynayan transferrin, haptoglobin ve hemopeksin proteinlerini sentezler (Jain vd., 2011).

Karaciğer Lipidlerin Metabolizmasında Önemli Bir Rol Oynar

Lipidler hidrofobik yapıya sahip olup, plazmada lipoproteinler olarak bulunur ve lipit damlacıkları plazma gibi su içeren ortamda birleşme eğilimindedir. Karaciğer plazmadan lipoproteinleri (lipit ve protein kompleksleri) alır ve trigliseritlerin hidrofobik kısmı lipoproteinlerin yüzeyindeki protein ve fosfolipid ile stabilize edilir (Feingold vd., 2024)

Açlık sırasında yağ asitleri yağ dokusundan mobilize edilir ve karaciğer tarafından alınır. Yağ asitleri hepatositler tarafından beta-oksidasyon yoluyla enerji sağlamak, keton cisimciklerinin üretimi ve VLDL oluşumu için gerekli trigliseritin sentezlenmesi için kullanılırlar. Tüm serum lipoprotenlerinin ilk kaynağı olan çok düşük yoğunluklu lipoproteinler'in (VLDL) sentezlenir ve salgılanır. Besin alımını takiben ise ince bağırsaktaki şilomikronlar periferik olarak metabolize edilir ve oluşan şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından alınır (Alves-Bezerra vd., 2017). Şilomikron kalıntılarının trigliseritlerinden oluşan yağ asitleri, VLDL'lerin oluşumu veya beta-oksidasyon yoluyla enerji üretimi için kullanılır (Das ve Ingole, 2023).

Lipid metabolizmasında karaciğerin ana fonksiyonları ;

1. Karaciğer, yağ asidi sentezinde rol oynayan ana organlardan biridir. Yağ asitleri, hepatositlerin mitokondrisinde beta oksidasyonu ile enerji sağlarlar (Alves-Bezerra vd., 2017).

2. Dolaşımdaki plazma lipoproteinleri esas olarak şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL'ler), düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL'ler) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL'ler) sentezinden sorumludur.

Şilomikronlar, 0,95 g/mL'den düşük yoğunluğuyla dört lipoprotein sınıfının en hafifidir. Sadece ince bağırsakta üretilirler ve yağ alımı sırasında büyük miktarlarda üretilirler. Başlıca işlevleri, emilen büyük miktarda yağ

asitlerini kan dolaşımına taşımaktır. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL'ler), şilomikronlardan daha yoğun ve daha küçüktür. Karaciğer, ince bağırsaktan yaklaşık 10 kat daha fazla dolaşımdaki VLDL'yi sentezler. Şilomikronlar gibi VLDL'ler de trigliserit bakımından zengindir ve trigliseritin çoğunu karaciğerden diğer organlara taşır. VLDL'ler lipoprotein lipaz ile enerji üretimi için parçalanır (Das ve Ingole, 2023).

Dolaşımdaki apo B'nin iki formu B48 ve B100'dür. İnsan karaciğeri yalnızca moleküler ağırlığı yaklaşık 500.000 olan apo B 100'ü sentezler. Apo B100, VLDL'nin hepatik salgılanması için önemlidir. LDL'ler VLDL'lerden, HDL'ler ise LDL'lerden daha yoğundur. LDL'lerin işlevi kolesterol esterini karaciğerden diğer organlara taşımaktır ve HDL'lerin ise kolesterolü periferik dokudan uzaklaştırıp karaciğere taşımaktır (Devaraj vd., 2023).

Açlık sırasında VLDL'lerdeki yağ asitleri, esas olarak yağ dokusundan mobilize olan yağ asitlerinden oluşur. Bunun aksine yağlı beslenme ile karaciğer tarafından üretilen VLDL'lerdeki yağ asitleri büyük ölçüde şilomikronlardan elde edilir ve karaciğer tarafından alınan yağ asitleri ise beta-oksidasyon ile keton cisimciği oluşumu için kullanılır. Bu çeşitli amaçlar için kanalize edilen yağ asidinin göreceli miktarları, büyük ölçüde bireyin beslenme ve hormonal durumuna bağlıdır. Karbonhidrat düzeyi az olduğunda (açlık sırasında) veya dolaşımdaki glukagonun yüksek veya dolaşımdaki insülinin düşük olduğu (diabetes Mellitus) koşullar altında, yağ asidi ketogenez veya beta-oksidasyona yönlendirilir. Buna karşılık, karbonhidrat düzeyi yüksek olduğunda (beslenme sırasında) veya dolaşımdaki düşük glukagon veya dolaşımdaki insülinin yüksek olduğu koşullar altında yağ asidinin daha fazlası, trigliserit sentezinde kullanılır (Zhang vd., 2022).

Karaciğerde bulunan LDL reseptörü LDL’nin hepatositte metabolize edilip plazmadan uzaklaştırılması için önemli olup, bu reseptörün genetik olarak sentezlenmediği bireylerde hiperkolesterolemi gelişir. Ailesel hiperkolesterolemide bireyler genellikle çok yüksek plazma LDL'lerine sahiptir ve bu da erken koroner kalp hastalığına yatkın hale getirir. İnce bağırsak tarafından üretilen şilomikronlar dolaşıma girdikten sonra, kan damarlarının endotel hücrelerindeki lipoprotein lipaz, yağ asitlerini ve gliserolü trigliseritlerden serbest bırakmak için bunlar üzerinde etki gösterir. Metabolizma ilerledikçe şilomikronlar küçülür, bu da serbest kolesterolün ayrılmasıyla sonuçlanır (Kushner ve Cobble, 2016).

3. Karaciğer keton cisimlerinin üretimini sağlar ve karaciğer dışındaki çoğu organ keton cisimlerini enerji kaynağı olarak kullanabilir. Örneğin, uzamış açlık sırasında beyin, enerji kaynağı için keton cisimlerini kullanır, ancak beyin için tercih edilen enerji kaynağı glikozdur (Jensen vd., 2020).

İki keton asetoasetat ve beta-hidroksibutirattan oluşur. Karaciğer tarafından oluşumu normaldir ve fizyolojik olarak önemlidir. Örneğin, açlık sırasında karaciğerdeki glikojen depoları hızlı bir şekilde tükenerek sitrik asit döngüsü için substratların (örneğin oksaloasetat) azalmasına neden olur. Yağ asitlerinin yağ dokularından karaciğere hızlı bir şekilde mobilizasyonu da söz konusudur. Bu koşullar altında beta-oksidasyondan oluşan asetil-CoA, keton cisimcikleri ile konjuge olur. Karaciğer ketoasit-CoA transferazdan yoksun ise oluşan keton cisimlerini metabolize edemez. Kanda dolaşan keton cisimciklerinin seviyesi genellikle düşüktür, ancak uzun süreli açlık ve diyabet hastalığında ketozis olarak bilinen keton cisimciklerinin düzeyleri yükselir. Diyabetli hastalarda büyük miktarlarda beta-hidroksibütirik asit, kan pH'sını ketoasidoz adı verilen asidik hale getirebilir (Kanikarla-Marie ve Jain 2016).

4. Karaciğer kolesterol metabolizmasının homeostazisinde önemli bir rol oynar. Karaciğer kolesterolü yeni sentezleyerek veya karaciğer tarafından alınan lipoproteinlerden elde eder. Hepatik kolesterol, safra asitlerinin oluşumunda, safra kolesterol salgılanmasında, VLDL'lerin sentezinde ve karaciğer membranlarının sentezinde rol oynar. Karaciğer tarafından salgılanan VLDL'ler, steroid hormonlarının sentezi için ona ihtiyaç duyan organlara (örneğin adrenal bez, ovaryum ve testis) kolesterol sağlar. Kolesterolün vücuttan atılması safra kolesterolü ve safra asitleri (gastrointestinal sistem tarafından emilim tam olmadığından) ile gerçekleşir. Ancak plazma kolesterol düzeyi yüksek olan hastalara, plazma kolesterol düzeylerini düşürmek için statinler gibi ek ilaçlar verilebilir. Statinler, kolesterol sentezinde önemli rol oynayan enzimleri inhibe ederek etki gösterir (Sniderman vd., 2013).

5. Karaciğer üre oluşumunu sağlar. Protein ve nükleik asit katabolizmasından oluşan amonyak, nitrojen metabolizmasında önemli bir rol oynar ve esansiyel olmayan amino asitler ile nükleik asitlerin biyosentezinde gereklidir. Amonyak metabolizması karaciğerin önemli bir fonksiyonudur. Karaciğer, plazma amonyak seviyesinden 10 kat daha yüksek bir amonyak seviyesine sahiptir. Dolaşımdaki yüksek amonyak seviyeleri oldukça nörotoksiktir ve hepatik fonksiyondaki eksiklik, ciddi vakalarda koma da dahil

olmak üzere birçok farklı nörolojik bozukluğa yol açabilir. Karaciğer vücuttaki ürenin çoğunu sentezler ve bunu toksik bir madde olan amonyağın daha az toksik bir madde olan üreye çevrilmesini sağlayarak gerçekleştirir. Daha sonra üre kana verilerek böbreğe gönderilir, oradan da idrar ile vücuttan atılır. Üre döngüsünde yer alan enzimler protein alımıyla düzenlenir ve insanlarda açlık bu enzimleri uyarır (Strong vd., 2021).

Karaciğer Pıhtılaşmanın Düzenlenmesinde Merkezi Bir Role Sahiptir

Karaciğer hücreleri pıhtılaşma proteinlerini sentezler ve elimine eder. Ek olarak, pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörlerinin çoğu hepatositlerde sentezlenir. Aynı zamanda çeşitli pıhtılaşma ve antikoagülasyon proteinlerinin, özellikle II, VII, IX ve X faktörleri ile C ve S proteinlerinin etkinliği için sentezin ardından K vitaminine bağlı bir modifikasyona ihtiyaç vardır. Karaciğer perfüzyon ve fonksiyon bozukluklarında aktive edilmiş pıhtılaşma proteinleri elimine edilemez, bu nedenle ilerlemiş karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaygın intravasküler pıhtılaşma gözlemlenir (Chen vd., 2012).

Karaciğer depolama organı olarak görev yapar

Karaciğerin önemli görevi kan hacminin homeostazisinde görev almasıdır. Total kan hacmi azaldığında depo olarak görev yapan karaciğerden dolaşıma kan sağlanır. Bununla birlikte, yağda çözünen vitaminleri ve demiri depolar ve metabolize eder. Suda çözünen bazı vitaminler (A,D,E,K) ve özellikle B12 vitamini karaciğerde depolanır (Coulston vd., 2001). Depolanan bu vitaminler, eksiklik oluşması durumunda düzeylerinin normal sınırlarda tutulması için bu vitaminler dolaşıma salınır (Bhagavan ve Ha, 2015).

1. Yağda Çözünen Vitaminler Karaciğerde Depolanır

Karaciğer, A vitaminini depolar ve plazma A vitamini düzeyinin dar sınırlarda kalmasını sağlar. A vitamini görme, büyüme, epitelizasyon ve üremede önemlidir. Retinol (bir alkol) esas olarak uzun zincirli yağ asitlerinin bir esteri olarak şilomikronlarda taşınır ve A vitaminin yapısında bulunur.

Şilomikronlar dolaşıma girdiğinde lipoprotein lipaz trigliserit içeriğini önemli ölçüde azaltırken retinil ester içeriği değişmeden kalır. Karaciğerdeki reseptörler, parçalanan şilomikron kalıntılarının hızlı emilimini sağlar ve retinil

ester olarak depolanır. Kandaki A vitamini düzeyi düştüğünde karaciğer retinil esteri hidrolize eder ve A vitamini deposunda oluşan retinol kana salınmadan önce karaciğer tarafından sentezlenen retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlanır (Guo vd., 2004).

Kana salgılanan RBP miktarı A vitamini durumuna bağlıdır. A vitamini eksikliği RBP salınımını önemli ölçüde engeller ve A vitamini yüklemesi ise salınımını uyarır. Aşırı miktarda A vitamini tüketildiğinde hipervitaminoz A gelişir. Karaciğer, A vitamininin depolandığı organ olduğundan, hepatotoksisite genellikle A hipervitaminozu ile ilişkilidir. Aşırı miktarda A vitamininin alımı, sonunda portal hipertansiyona ve siroza yol açar (Kim 2011).

D vitamininin esas olarak iskelet kası ve yağ dokusunda depolandığı düşünülmektedir. Ancak karaciğer, D_3 vitaminini 25-hidroksi D_3 vitaminine dönüştürerek D vitamininin ilk aktivasyonundan sorumludur ve D vitamini bağlayıcı proteini sentezler (Ohyama ve Yamasaki, 2004).

K vitamini, protrombinin hepatik sentezinde önemli olan, yağda çözünen bir vitamindir. Protrombin, K vitamininin varlığını gerektiren bir reaksiyon olan olgun protrombine dönüştürülen bir öncü olarak sentezlenir. Bu nedenle K vitamini eksikliği kanın pıhtılaşmasının bozulmasına yol açar. En büyük K vitamini deposu iskelet kası olup karaciğerde de depolanmaktadır ve K vitamini bağımlı faktör VII' de burada sentezlenmektedir (Mladěnka vd., 2022).

2. Karaciğer Demirin Depolanması ve Homeostazisinde Önemlidir

Karaciğer, demir metabolizmasında ve taşınmasında önemli rol oynayan çeşitli proteinlerin sentezinde görev alır. Transferrin, demirin kanda taşınmasında rol oynar ve dolaşımdaki plazma transferrin düzeyi ise vücudun demir yüküyle ters orantılıdır. Hepatositteki ferritin konsantrasyonu ne kadar yüksekse, transferrin sentez hızı da o kadar düşük olur. Demir eksikliğinde karaciğerde transferrin sentezi uyarılır ve demirin bağırsaklardan emilimi artar.

Büyük bir glikoprotein olan haptoglobin ise kandaki serbest hemoglobini bağlar. Karaciğer tarafından hemoglobin-haptoglobin kompleksinin elimine edilmesiyle demirin vücutta korunması sağlanır. Bir diğer protein olan hemopeksin, karaciğer tarafından sentezlenen ve kanda bulunan serbest hem proteinin taşınmasında rol oynayan başka bir proteindir. Serbest hem ile hemopeksin kompleks oluşturur ve bu kompleks karaciğer tarafından elimine edilir (Borch-Iohnsen vd., 2009).

Karaciğerdeki Kupffer hücreleri tarafından alınan hasar görmüş eritrositler, hemin açığa çıkması için ikincil lizozomlar tarafından sindirilir. Mikrozomal hem oksijenaz ile hem demirden ayrılır; ferritin olarak Kupffer hücreleri ile hepatositlerde depolanır veya dolaşımına salınır (apotransferrine bağlı) (Wunder ve Potter 2003).

Sitozoldeki serbest demirin önemli bir kısmı hızlı bir şekilde apoferritin ile birleşerek ferritini oluşturur. Kupffer hücreleri gibi hepatositler de ferritindeki demirin bir kısmını hemosiderine aktarabilir. Demir, hayatta kalmak için gereklidir, ancak aşırı demir yükü ise özellikle hepatositlerde aşırı miktarda hemosiderin ile karakterize edilen bir durum olan hemokromatoza neden olabileceği karaciğer için aşırı derecede toksik olabilir (Stremmel vd., 2007).

Safranın Fonksiyonu ve Salgısının Düzenlenmesi

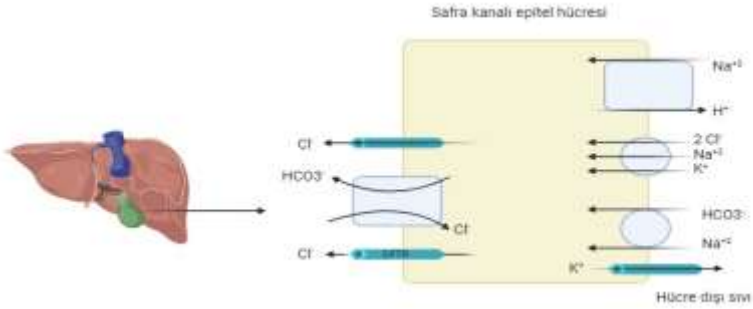
Safra asitlerinin emülsifikasyonu ile büyük lipid damlacıkları küçük damlacıklara parçalanır ve sindirim enzimleri (lipaz gibi lipolitik) için yüzey alanı artar. Emülsifikasyon, safra tuzlarının amfipatik özellikleri sayesinde mümkündür (Boyer 2013). Safra tuzlarının hidrofilik kısmı lipidin etrafını sarar, lipidin negatif yükler birbirini iter ve dağılmasını sağlar. Safra tuzları ayrıca lipid sindirim ürünleri olan yağ asitleri, kolesterol, monogliseritler ve yağda çözünen vitaminlerin bağırsaktan emilimini arttırması ve miçel olarak taşınmasını sağlar. Sonuç olarak safra hem yağların sindirimi hem de emiliminde önemli rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak, safra tuzları olmadan yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K) emilemez ve kolesterol ise safra asitlerine dönüştürülerek, vücudun kolesterol homeostazının korumasına izin verir. Bilirubin safra içine salgılanmasıyla dışkının koyu pigmenti oluşur (Hundt vd., 2024). Safra, yağda çözünen atık maddelerin temel atım yoludur, bunun yanı sıra diğer etkileri de vardır. Bilirubin ve kolesterol, safra yoluyla atılır; safra, sarı rengini veren glukuronidlenmiş konjuge bilirubin formunu taşır ve atar.

Safraya Bikarbonat Salgısı

Epitel hücreleri ile safra kanalına salgılanan salgı bikarbonat açısından zengindir. İlk olarak, Cl- iyonları safra kanalı epitel hücrelerinin bazolateral

membranından Na^{+}-K^{+}-$2Cl^{-}$ taşıyıcısı ile hücreye girer. Daha sonra, Cl^{-} iyonları kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisi (CFTR) ve Ca^{+2}'a duyarlı bir Cl^{-} kanalı aracılığıyla safra kanalına salgılanır (Chiang vd., 2019). Bikarbonat ise, Na^{+}-HCO3- taşıyıcısı aracılığıyla bazolateral membrandan hücreye alınır. $HCO3^{-}$'ın kanal lümenine salgılanması, $HCO3^{-}$ ile Cl^{-} iyonlarını değiştiren anyon değiştirici aracılığıyla gerçekleşir. Safra kesesi duedonum'a Oddi sfinkteri ile açılır ve öğünler arasında Oddi sfinkterinin kapanmasıyla safra salgısı safra kesesine yönlendirilir, konsantre edilir ve depolanır. Öğün sonrası ise, duodenuma yağ ve protein girişiyle safra kesesi kasılır ve konsantre edilen safra duodenuma boşaltılır. Safra kesesinin kasılması ve Oddi sfinkterinin gevşemesi, sindirimin ilk evrelerinde safranın duodenuma boşaltılmasını sağlar. Bu süreç, vagus'un kolinerjik lifleri, enterik sinir sistemi ve keseye / duodenuma ulaşan sempatik lifler aracılığıyla gerçekleşir. Kolesistokinin (CCK) hormonunun etkisi altında sindirimin bağırsak evresinde safra kesesinin etkin ve hızlı bir şekilde boşalması gerçekleşir (Baiocchi vd., 2019; Browning vd., 2019; Zhu vd., 2019).

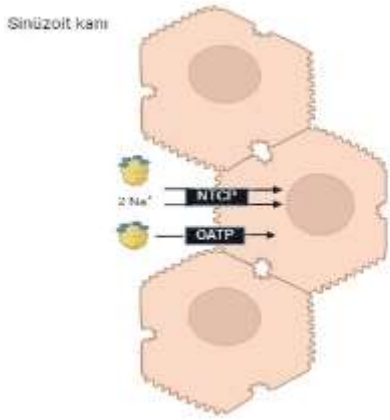
Vagus aracılı kasılma, CCK hormonunun etkisine kıyasla safra kesesinde daha zayıf bir etkiye sahiptir. Safra salgısını uyarıcı diğer hormonlar ise sekretin ve VİP hormonlarıdır. Sekretin ve VİP, CFTR kanallarının açık kalmasını sağlayarak Cl^{-} ve $HCO3^{-}$ salgısını artırır. Böylece, safranın bikarbonat açısından zengin sulu kısmı artar ve duodenumdaki asidi nötralize etmek için pankreasın bikarbonat açısından zengin salgısına katkıda bulunur (Angyal vd., 2021).



Şekil 3. Safra salgısının hücresel mekanizmaları. CFTR: kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisi.

Safraya safra asitlerinin salgısı

Karaciğer hücresi safra asitlerini bazolateral hücre membranında taşıyıcı proteinler olan Na+-bağımlı taurokolat taşıyıcı (NTCP) ve organik anyon taşıyıcı protein (OATP) ile sinüzoidal kandan hücrenin içine alır. Hücre içinde safra asitleri safra asidi-bağlayan proteinlere bağlanarak, hücre organellerini safra asitlerinin etkisinden korur (Kosters ve Karpen, 2008) (Şekil 4).



Şekil 4. Karaciğer hücresinde bazolateral membrandan taşınım. NTCP: Na+-bağımlı taurokolat taşıyıcı, OATP: Organik anyon taşıyıcı protein.

KAYNAKLAR

1. Alves-Bezerra, Michele, and David E Cohen. "Triglyceride Metabolism in the Liver." Comprehensive Physiology vol. 8,1 1-8. 12 Dec. 2017, doi:10.1002/cphy.c170012
2. Anand, A.C. (2024). Liver. In: Choudhuri, G., Anand, A.C., Piramanayagam, P. (eds) Gastroenterology and Hepatology. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-9287-4_5
3. Angyal, D., Bijvelds, M.J.C., Bruno, M.J., Peppelenbosch, M.P., & de Jonge, H.R. (2021). Bicarbonate Transport in Cystic Fibrosis and Pancreatitis. Cells,11(1),54. https://doi.org/10.3390/cells11010054
4. Baiocchi, L., Zhou, T., Liangpunsakul, S., Lenci, I., Santopaolo, F., Meng, F., Kennedy, L., Glaser, S., Francis, H., & Alpini, G. (2019). Dual Role of Bile Acids on the Biliary Epithelium: Friend or Foe?. Internatıonal journal of molecular sciences, 20(8), 1869. https://doi.org/10.3390/ijms20081869
5. Bhagavan, N. V. , & Ha, C.E. (2015). Chapter 36—Vitamin metabolism. In Bhagavan N. V. & Ha C.-E. (Eds.), Essentials of medical biochemistry (second edition), 683–699. Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416687-5.00036-1
6. Borch-Iohnsen, B., Hagve, T.A., Hauge, A., & Thorstensen, K. (2009) Regulation of the iron metabolism. Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke,129(9),858-862. https://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0083
7. Boyer, J.L., & Boyer, B. (2013). Bile formation and secretion. Comprehensive Physiologhy, 3(3),1035-1078. https://doi.org/10.1002/cphy.c120027
8. Browning, M.G., Pessoa, B.M., Khoraki, J., & Campos, G.M. (2019). Changes in Bile Acid Metabolism, Transport, and Signaling as Central Drivers for Metabolic Improvements After Bariatric Surgery. Current obesity reports, 8(2),175-184. https://doi.org/10.1007/s13679-019-00334-4
9. Chen, J., Duan, Z.P., Bai, L., Zhao, J., Ding, M., Tong, X.Y., & Cong, Y.L. (2012). Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases.

Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi= Zhonghua Ganzangbing Zazhi= Chinese Journal of Hepatology, 20(3), 206-210. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014.

10. Chiang, J.Y.L., & Ferrell, J.M. (2019). Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. Annual Review of Nutrition, 39,175-200. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344
11. Das, P., & Ingole, N. (2023). Lipoproteins and Their Effects on the Cardiovascular System. Cureus, 15(11), e48865. https://doi.org/10.7759/cureus.48865
12. Devaraj, S., Semaan, J. R., & Jialal, I. (2023). Biochemistry, Apolipoprotein B. In StatPearls. StatPearls Publishing.
13. Elchaninov, A., Vishnyakova, P., Menyailo, E., Sukhikh, G., & Fatkhudinov, T. (2022). An Eye on Kupffer Cells: Development, Phenotype and the Macrophage Niche. International journal of molecular sciences, 23(17), 9868. https://doi.org/10.3390/ijms23179868
14. Ellingwood, S.S., & Cheng, A. (2018). Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. The Journal of endocrinologhy, 238(3), R131–R141. https://doi.org/10.1530/joe-18-0120
15. Eipel, C., Abshagen, K., & Vollmar, B. (2010). Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. World journal of gastroenterology, 16(48), 6046–6057. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6046
16. Feingold, K. R. (2024). Introduction to Lipids and Lipoproteins. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., Endotext. MDText.com, Inc.
17. Guo, X.H., Chu, M.X., & Zhou, Z.X. (2004). Molecular biologhy of the retinol -binding proteins and their genes. Yi Chuan= Hereditas, 26(2),257-262.
18. Gumus, E., & Ozen, H. (2023). Glycogen storage diseases: An update. World journal of gastroenterology, 29(25),3932-3963. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i25.3932.
19. Hsu, M.C., & Itkin, M. (2016). Lymphatic Anatomy. Techniques in vascular and interventional radiology, 19(4), 247-254. https://doi.org/10.1053/j.tvir.2016.10.003

https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1966

20.Hundt, M., Basit, H., & John, S. (2024). Physiology, Bile Secretion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
21.Jain, S., Gautam, V., & Naseem, S. (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. Journal of pharmacy & bioallied sciences, 3(1), 118–127. https://doi.org/10.4103/0975-7406.76489
22.Jensen, N. J., Wodschow, H. Z., Nilsson, M., & Rungby, J. (2020). Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. International journal of molecular sciences, 21(22), 8767. https://doi.org/10.3390/ijms21228767
23.Kanikarla-Marie, P., & Jain, S. K. (2016). Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. Free radical biology & medicine, 95, 268–277. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020
24.Kiela, P.R., & Ghishan, F.K. (2016). Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. Best practise research. Clinical Gastroenterology, 30(2), 145-59. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.007.
25.Kim, C. H. (2011). Retinoic acid, immunity, and inflammation. Vitamins & Hormones, 86, 83-101. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00004-6
26.Kosters, A., & Karpen, S.J. (2008). Bile acid transporters in health and disease. Xenobiotica,38(7-8),1043-1071. https://doi.org/10.1080/00498250802040584
27.Kushner, P. A., & Cobble, M. E. (2016). Hypertriglyceridemia: the importance of identifying patients at risk. Postgraduate medicine, 128(8), 848–858. https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1243005
28.Limaye, P.B, Bowen, W.C., Orr, A.V., Luo, J., Tseng, G.C., & Michalopoulos GK. (2008). Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium. Hepatology, 47(5), 1702-1713. https://doi.org/10.1002/hep.22221.
29.Mathew, J., Sankar, P., & Varacallo, M. (2024). Physiology, Blood Plasma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
30.Mladěnka, P., Macáková, K., Kujovská Krčmová, L., Javorská, L., Mrštná, K., Carazo, A., Protti, M., Remião, F., Nováková, L., & OEMONOM researchers and collaborators (2022). Vitamin K - sources, physiological

role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. Nutrition reviews, 80(4), 677–698. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab061

31. Nguyen-Lefebvre, A.T., & Horuzsko, A. (2015). Kupffer Cell Metabolism and Function. Journal of enzymologhy and metabolism, 1(1),101.
32. Ohtani, O., & Ohtani, Y. (2008). Lymph circulation in the liver. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology, 291(6),643–652. https://doi.org/10.1002/ar.20681
33. Ohyama, Y., & Yamasaki, T. (2004). Eight cytochrome P450s catalyze vitamin D metabolism. Front Biosci, 9(1-3), 3007-3018. https://doi.org/10.2741/1455
34. Roach, P.J., Depaoli-Roach, A.A., Hurley, T.D., & Tagliabracci, V. S. (2012). Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. The Biochemical Journal, 441(3), 763–787. https://doi.org/10.1042%2FBJ20111416
35. Shuh, M., Bohorquez, H., Loss, G.E. Jr., & Cohen, A.J. (2013). Tumor Necrosis Factor-α: Life and Death of Hepatocytes During Liver Ischemia/Reperfusion Injury. Ochsner Journal, 13(1),119-130.
36. Smith, C.L., Liu, M., Saravanan, M., Dewitt, A.G., Biko, D.M., Pinto, E.M., Escobar, F.A., Krishnamurthy, G., Brownell, J.N., Mamula, P., Glatz, A.C., Gillespie, M.J., O'Byrne, M.L., Ravishankar, C., Rome, J.J., & Dori, Y. (2022). Liver lymphatic anatomy and role in systemic lymphatic disease. European Radiology, 32(1),112-121. https://doi.org/10.1007/s00330-021-08098-z.
37. Sniderman, A. D., Qi, Y., Ma, C. I., Wang, R. H., Naples, M., Baker, C., Zhang, J., Adeli, K., & Kiss, R. S. (2013). Hepatic cholesterol homeostasis: is the low-density lipoprotein pathway a regulatory or a shunt pathway?. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 33(11), 2481–2490. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301517
38. Stremmel, W., Karner, M., Manzhalii, E., Gilles, W., Herrmann, T., & Merle, U. (2007). Liver and iron metabolisma comprehensive hypothesis for the pathogenesis of genetic hemochromatosis. Zeitschrift für Gastroenterologie, 45(1), 71-75. https://doi.org/10.1055/s-2006-927398

39. Strong, A., Gold, J., Gold, N. B., & Yudkoff, M. (2021). Hepatic Manifestations of Urea Cycle Disorders. Clinical liver disease, 18(4), 198–203. https://doi.org/10.1002/cld.1115
40. Vollmar, B., & Menger, M.D. (2009). The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. Physiological Reviews, 89(4), 1269-1339. https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2008
41. Wunder, C., & Potter, R.F. (2003). The heme oxygenase system: its role in liver inflammation. Curr Drug Targets Cardiovascular & Haematological Disorders, 3(3),199-208. https://doi.org/10.2174/1568006033481410
42. Zhu, B., Yin, P., Ma, Z., Ma, Y., Zhang, H., Kong, H., & Zhu, Y. (2019). Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy. Metabolism, 95, 77-83. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.004
43. Zhang, C. Y., Yuan, W. G., He, P., Lei, J. H., & Wang, C. X. (2016). Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. World journal of gastroenterology, 22(48), 10512–10522. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10512
44. Zhang, D., Wei, Y., Huang, Q., Chen, Y., Zeng, K., Yang, W., Chen, J., & Chen, J. (2022). Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. Molecules (Basel, Switzerland), 27(20), 7052. https://doi.org/10.3390/molecules27207052

BÖLÜM 6

SİRKADİYEN RİTİM VE KARACİĞER

Doç. Dr. Mücahit SEÇME[1]
Dr. Seçil TAN[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667897

[1] ORDU Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU, Türkiye. mehtersecme@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-2084-760X
[2] PAMUKKALE Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Kanser Moleküler Biyolojisi, Denizli, Türkiye.
secilytan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1104-7253

GİRİŞ

Bakterilerden memeli organizasyonlarına kadar bütün canlıların biyolojik sistemlerinde, zamanlama mekanizmaları oldukça önemli ve hayatidir. Bu fizyolojik mekanizmaların en önemlilerinden biri de sirkadiyen ritimlerdir. Kelime anlamları incelendiğinde "sirkadiyen" kelimesi Latince kökenli olup "circa" yaklaşık ve "dies" gün anlamına gelen kelimelerin birleşimden oluşmaktadır. Sirkadiyen ritim yaklaşık yirmi dört saatlik periyodik biyolojik süreçleri ifade etmektedir (Sözlü ve Şanlıer., 2017; Öney ve Balcı., 2021; Kocar ve Elçioğlu 2022). İnsan dâhil tüm canlıların fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal süreçlerini yöneten, dış dünyada tekrarlayan fiziksel etkilere karşı gösterilen tepkilerin yönetilmesinde de rol oynayan biyolojik ritim, döngü uzunlukları dikkate alındığında ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual gibi alt sınıflara ayrılmaktadır. Bir günde birden fazla siklusu olan ritimleri ultradiyen, haftalar ya da aylar süren uzun süreli ritimler infradiyen, yılda bir tekrar eden ritimler de sirkannual olarak isimlendirilmektedir (Çalıyurt 2001; Sezinler 2018; Kocar ve Elçioğlu 2022). Sirkadiyen ritimler insan dâhil pek çok organizmada uyku uyanıklık döngüsünden hormon salgılanmasına, vücut ısısının ayarlanmasından hücresel rejenerasyona kadar çok geniş yelpazedeki olayları kapsar. Tüm bu süreçler göz önüne alındığında sirkadiyen ritmin düzgün işlemesi ile organizmanın hayat kalitesinin ve sağlığının doğrudan etkilendiği söylenebilir (Meléndez-Fernández ve ark., 2023; Kocar ve Elçioğlu 2022).

Karaciğer, vücudumuzun en büyük iç organlarından biri olup, metabolizma, detoksifikasyon, protein sentezi ve sindirim gibi kritik fonksiyonları yerine getirir (Berber ve Canbek., 2017). Bu çok yönlü organın faaliyetleri de sirkadiyen ritimlerle sıkı bir şekilde düzenlenir. Karaciğerin sirkadiyen ritmi, besin alımı, enerji metabolizması ve detoksifikasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar. Bu süreçlerin zamanlaması, organizmanın enerji dengesi ve genel sağlığı üzerinde doğrudan etkilidir (Akhtar ve ark., 2002).

Sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesi, temel olarak iki ana mekanizma üzerinden gerçekleşir: merkezi saat ve periferik saatler. Merkezi saat, beyin içerisinde bulunan suprachiasmatic nucleus (SCN) adı verilen bir grup nöron tarafından yönetilir. SCN, dış ortamdan gelen ışık bilgisi ile senkronize olarak tüm vücuda zamanlama sinyalleri gönderir (Hastings ve ark 2007; Özbayer ve

Değirmenci., 2011). Bu merkezi saat, adeta bir orkestra şefi gibi tüm periferik saatlerin uyumlu çalışmasını sağlar. Karaciğerde bulunan periferik saatler ise, SCN'den bağımsız olarak da işlev görebilir ve yerel çevresel faktörler, özellikle beslenme zamanlaması ile güçlü bir şekilde etkilenir (Radziuk., 2013).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, sirkadiyen ritimlerin karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, sirkadiyen ritim bozukluklarının karaciğer yağlanması, insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Ferrell ve Chiang., 2015; Shetty ve ark., 2018). Örneğin, düzensiz uyku alışkanlıkları ve gece vardiyasında çalışmanın, karaciğerin sirkadiyen ritmini bozarak metabolik sendroma yol açabileceği bulunmuştur. Ayrıca, karaciğerin biyolojik saatinin bozulması, ilaç metabolizması üzerinde de olumsuz etkiler yaratabilir, bu da farmakolojik tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini tehlikeye atabilir (Ferrell ve Chiang., 2015; Shetty ve ark., 2018; Daniels ve ark 2023). Karaciğerin sirkadiyen ritminin moleküler mekanizmaları da yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bu mekanizmalar, saat genleri olarak bilinen bir grup gen ve onların protein ürünleri tarafından düzenlenir. Bu genler ve proteinler, negatif ve pozitif geri bildirim döngüleri oluşturarak hücresel düzeyde zamanlama sinyallerini üretir ve koordine eder. Saat genlerinin ekspresyonundaki değişiklikler, karaciğerin metabolik yollarını ve fizyolojik süreçlerini doğrudan etkileyebilir (Radziuk., 2013; Guan ve Lazar., 2022).

Bu bölümde, karaciğerin sirkadiyen ritminin temel prensiplerini, bu ritimlerin moleküler ve fizyolojik düzenleyicilerini ve bu düzenleyicilerin sağlık ve hastalık durumlarındaki rollerini ele alacağız. Amacımız, karaciğerin biyolojik saatinin nasıl işlediğini ve bu sistemde meydana gelen bozulmaların sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamaktır. Bu bilgiler, gelecekteki tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve bireylerin yaşam tarzı düzenlemelerine yönelik önemli ipuçları sağlayabilir.

1. KARACİĞER VE MOLEKÜLER SAAT MEKANİZMALARI

Karaciğer, metabolik düzenlemede merkezi bir rol oynayan ve homeostazın korunması için kritik işlevler gerçekleştiren bir organdır. Bu işlevler arasında glikoz metabolizması, lipid metabolizması, detoksifikasyon ve protein sentezi yer alır. Karaciğerin bu görevleri verimli bir şekilde yerine

getirebilmesi, daha geniş sirkadiyen ritim sisteminin bir parçası olan moleküler saatler tarafından düzenlenir. Bu içsel saat, karaciğerin metabolik süreçlerini 24 saatlik gün-gece döngüsü ile uyumlu hale getirerek optimal fizyolojik işleyişi sağlar (Berber ve Canbek., 2017; Radziuk., 2013; Taharave Shibata., 2016; Guan, ve Lazar., 2022)

1.1. Karaciğer ve Sirkadiyen Saat Genleri

Hepatik moleküler saatin merkezinde, kendi kendini sürdüren, ritmik osilasyonlar üreten belirli genler ve proteinler bulunur (Buhr ve Takahashi., 2013). Sirkadiyen ritim ile ilgili moleküler mekanizmalar hücre döngüsünün regülasyonu, DNA hasarı ve tamiri, tümör supresyonu, biyokimyasal olaylar açısından oldukça önemlidir. Moleküler seviyede sirkadiyen saatler dikkate alındığında, transkripsiyon-translasyon regüle edici sistemde organize olan saat genlerinin (clock genes) ürünlerinden oluşur (Beckett ve Roden, 2009; Özbayer ve Değirmenci., 2011). Bazı saat genleri, transkripsiyonu aktive eden proteinleri kodlarken, bazıları ise kendi ifadelerini engelleyebilecek proteinleri kodlar (Hunt, ve Sassone-Corsi., 2007; Beckett, ve Roden, 2009; Özbayer ve Değirmenci., 2011; Taharave Shibata., 2016). Moleküler ritimler, transkripsiyon sonrası modifikasyonlar, kromatin yeniden şekillenmesi, hücre içi dağılım ve saat proteinleri ve kodlamayan RNA'lar aracılığıyla genetik ve epigenetik olarak oldukça hassas bir şekilde kontrol edilir (Beckett ve Roden, 2009; Özbayer ve Değirmenci., 2011; Chinnapaiyan ve ark 2020).

Ana bileşenler arasında CLOCK ve BMAL1 proteinleri yer alır. Bu proteinler, E-kutu elemanlarına bağlanarak Period (PER1, PER2) ve Cryptochrome (CRY1, CRY2) genlerinin transkripsiyonunu başlatan bir heterodimer oluşturur. Bu genlerin kodladığı proteinler sitoplazmada birikir ve sonunda CLOCK-BMAL1 aktivitesini inhibe ederek negatif bir geri besleme döngüsünü tamamlamak üzere yeniden nükleusa taşınır (Gery ve ark., 2006; Lamont ve ark., 2007; Özbayer ve Değirmenci., 2011; Buhr ve Takahashi 2013; Taharave Shibata., 2016). Ayrıca, Rev-Erbα ve RORα proteinleri, Bmal1 ekspresyonunu düzenleyen ikincil bir geri besleme döngüsü oluşturur. Bu geri besleme döngülerinin etkileşimi, gen ekspresyonunda güçlü osilasyonlar yaratarak sirkadiyen ritmin temelini oluşturur (Gery ve ark., 2006; Lamont ve ark., 2007; Özbayer ve Değirmenci., 2011; Buhr ve Takahashi 2013; Ikeda ve ark., 2019;Timmons ve ark 2021; Abe ve ark 2022).

Karaciğerin düzenleyici rolünde, sitokrom P450 (CYP450) enzimleri önemli bir yer tutar. CYP450 enzimleri, karaciğerde bulunan ve birçok endojen ve ekzojen maddenin metabolizmasında görev alan bir enzim ailesidir. Bu

enzimler, ilaçların detoksifikasyonu, steroid hormonlarının sentezi ve yağ asitlerinin oksidasyonu gibi birçok biyokimyasal reaksiyonu katalize eder. CYP450 enzimlerinin aktivitesi, karaciğerin sirkadiyen ritimlerine sıkı sıkıya bağlıdır. Sirkadiyen ritimler, bu enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek, günün belirli saatlerinde metabolik süreçlerin optimize edilmesini sağlar (Sundekilde ve ark 2022; Lin ve ark 2019; Košir ve ark 2013). Sirkadiyen saat, merkezi olarak beyindeki suprachiasmatic nucleus (SCN) tarafından kontrol edilirken, periferik organlarda, özellikle karaciğerde de kendine özgü sirkadiyen osilatörler bulunur (Hastings ve ark 2007; Herzog ve ark 2017; Costa ve ark 2023) . Bu osilatörler, karaciğer hücrelerinde saat genleri olarak bilinen bir grup geni içerir ve bu genlerin ekspresyonu, CYP450 enzimlerinin günlük döngülerini belirler. Örneğin, bazı CYP450 enzimleri, gece boyunca yüksek düzeyde ekspresyon gösterirken, bazıları gündüz aktif hale gelir. Bu dinamik düzenleme, karaciğerin metabolik kapasitesini ve detoksifikasyon yeteneğini optimize eder (Johnson ve ark 2014; Sundekilde ve ark 2022; Lin ve ark 2019; Košir ve ark 2013). CYP450 enzimlerinin sirkadiyen ritimlerle bu şekilde entegre olması, ilaç metabolizmasının zamanlamasının önemini de ortaya koyar. Günün farklı zamanlarında alınan ilaçlar, CYP450 enzimlerinin değişen aktivite düzeylerine bağlı olarak farklı hızlarda metabolize edilebilir. Bu durum, ilaç etkinliği ve toksisitesi üzerinde önemli etkiler yaratabilir. Sonuç olarak, karaciğerdeki sirkadiyen ritimler ve CYP450 enzimlerinin düzenlenmesi, vücudun genel metabolik dengesinin korunmasında kritik bir rol oynar. Bu bağlantının anlaşılması, ilaç tedavilerinin zamanlamasının optimize edilmesi ve karaciğer fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması açısından önemlidir (Froy., 2009; Johnson ve ark 2014; Sundekilde ve ark 2022; Lin ve ark 2019; Košir ve ark 2013).

2. SİRKADİYEN RİTMİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Eskiden, insan hayatı gündüz ve gece döngülerine göre düzenlenmişti, ancak günümüzde bu düzen değişmiş ve sirkadiyen ritim etkilenmiştir. Sirkadiyen sistemdeki bozulmaların başlıca sebebi düzensiz yaşam tarzıdır (Öney ve Balcı., 2021). Karaciğer, bu ritimlerin en belirgin olduğu organlardan biridir ve metabolik faaliyetlerin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Karaciğerdeki sirkadiyen ritmi etkileyen faktörler, biyolojik saat genleri, beslenme düzeni, hormonlar ve çevresel ışık-dalga sinyalleri gibi çeşitli unsurları içerir. Dış çevreden gelen işaretlerin yanı sıra, kanser, yaşlanma ve mikrobiyom kaynaklı değişiklikler de karaciğerdeki sirkadiyen ritimleri etkiler (Guan, ve Lazar.,2022; Masri ve ark 2016).

Işık; SCN'yi doğrudan etkileyebilmesi sebebiyle ışık sirkadiyen ritim için en önemli regülatörlerden birisidir. Retina'ya gelen ışığın retinohipotalamik yol (RHT) aracılı olarak SCN nöronları tarafından alınıp başta karaciğer, kalp olmak üzere ilgili organların sirkadiyen işleyişlerini direkt olarak veya dolaylı şekilde etkileyebilir (Schibler ve Sassone-Corsi 2002; Blume ve ark., 2019)

Sıcaklık; Sıcaklık, sirkadiyen ritmi etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Organizmaların biyolojik saatlerini ayarlamak için sıcaklık değişiklikleri kullanılır ve bu değişiklikler genellikle metabolik faaliyetleri düzenler (Refinetti., 2020). Örneğin, soğuk sıcaklıklar, metabolizmayı yavaşlatarak ve enerji tüketimini azaltarak uyku ve dinlenme döngülerini teşvik edebilir. Fibroblast, akciğer, karaciğer ve böbrekleri kapsayan periferal osilatörler sıcaklık değişimlerine karşı oldukça hassastırlar (Poggiogalle ve ark., 2015; Refinetti., 2020; Öney ve Balcı., 2021).

Melatonin: Melatonin, vücudun biyolojik saatinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir hormondur. Genellikle "gece hormonu" olarak bilinen melatonin, pineal bezden salgılanır ve gece boyunca kandaki seviyeleri yükselir. Bu artış, uyku düzenlenmesinde ve sirkadiyen ritmin senkronizasyonunda kritik bir rol oynar. Melatonin, beyindeki suprachiasmatic nucleus (SCN) tarafından kontrol edilen biyolojik saat ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. SCN, gün ışığının varlığını algılar ve vücut saatinin ayarlanmasında merkezi bir rol oynar. Gözden gelen ışık sinyalleri, retinohipotalamik yol aracılığıyla SCN'ye iletilir ve burada sirkadiyen ritmi belirleyen saat genlerinin ekspresyonunu düzenler (Kovacic ve Somanathan., 2014; Pevet ve ark., 2021; Fowler ve ark., 2022). Melatonin üretimi, gece boyunca artar ve bu durum, vücudun uyku düzenini ve diğer sirkadiyen ritmik fonksiyonları (örneğin, metabolizma ve bağışıklık tepkileri) senkronize etmesine yardımcı olur. Dolayısıyla, melatonin salınımı, vücudun biyolojik saatini ayarlamada ve günlük döngülerin korunmasında kritik bir rol oynar. Bu bağlamda, melatonin ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişki, vücudun iç saatini düzenleyen ve çeşitli fizyolojik süreçleri koordine eden karmaşık bir mekanizmayı yansıtır (Kovacic ve Somanathan., 2014; Haus., 2017; Pevet ve ark., 2021).

Jet lag: Jet lag, uzun mesafe seyahatinden sonra vücudun biyolojik saatini hızlı bir şekilde uyum sağlamak zorunda kalması durumudur. Bu durum, zaman dilimi değişiklikleri nedeniyle ortaya çıkar ve vücut saatinin yerel saat dilimine uyum sağlamasını güçleştirir. Jet lag durumunda, zaman dilimi değişiklikleri, vücudun iç saatiyle dış ortam arasındaki senkronizasyonu bozar. Yolculuk sırasında farklı zaman dilimlerine geçiş yapmak, özellikle hızlı bir

şekilde, uyku düzenini ve diğer sirkadiyen ritmik süreçleri etkiler. Bu durum, vücudun biyolojik saatinin doğal ayarlanmasını zorlaştırır ve tipik olarak jet lag sendromuna yol açar (Manfredini ve ark., 1998; Vosko ve ark., 2010). Jet lag genellikle zaman farkı arttıkça ve doğal uyum süreci tamamlandıkça azalır. Bununla birlikte, gün içinde güneş ışığına maruz kalma ve uygun zamanlarda melatonin gibi yardımcı yöntemlerle, adaptasyon süreci hızlandırılabilir. Sonuç olarak, jet lag ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişki, zaman dilimi değişikliklerinin vücut üzerindeki etkilerini anlamamıza yardımcı olur ve seyahat edenler için önemli bir konudur (Vosko ve ark., 2010; Kolla ve Auger., 2011).

Vardiyalı Çalışma: Vardiyalı çalışma, çalışanların doğal biyolojik saatleriyle uyumsuz bir çalışma düzeni oluşturabilir. Örneğin, gece vardiyasında çalışanlar gece boyunca aktif olmak zorunda kalırken, normalde uyudukları saatlerde çalışabilirler. Bu durum, uyku düzeninin bozulmasına ve uyku kalitesinde düşüş ve melatonin salgılanmasında düzensizliklere neden olabilir. Sirkadiyen ritmin bozulması, metabolizma üzerinde de etkili olabilir. Özellikle gece vardiyasında çalışmak, beslenme alışkanlıklarını ve metabolik süreçleri etkileyebilir. Bu durum, obezite ve metabolik sendrom riskini artırabilir (Laposky ve ark., 2008; Di Lorenzo ve ark., 2003; Öney ve Balcı., 2021).

Yaşlanma: Yaşlanma süreci, sirkadiyen ritmi etkileyen ve etkilenen bir dizi faktörle ilişkilidir. Yaşlanma süreci, genellikle saat genlerinin ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Bu genler, vücut saatinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Yaşlanma ile birlikte, bu genlerin zamanlaması ve düzenlemesi bozulabilir, bu da sirkadiyen ritmin istikrarını etkileyebilir. Yaşlanma ile birlikte pineal bezden melatonin üretimi genellikle azalır. Melatonin, uyku düzenlenmesi ve sirkadiyen ritmin senkronizasyonunda kritik bir rol oynar. Azalan melatonin seviyeleri, yaşlı bireylerde uyku kalitesinde ve sirkadiyen ritimde bozulmalara yol açabilir (Kovacic ve Somanathan., 2014; . Yaşlı bireylerde gün içindeki enerji seviyeleri ve uyanıklık-dinlenme döngüleri genellikle değişebilir. Bu durum, günün belirli saatlerinde uyuma eğilimi veya uyku düzeninin bozulması gibi sonuçlar doğurabilir. Yaşlanma, metabolizma, hormonal düzenleme ve bağışıklık fonksiyonları gibi bir dizi fizyolojik süreci etkiler. Bu süreçlerin çoğu, sirkadiyen ritimlerle yakından ilişkilidir ve bu ritimlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Duffy ve ark., 2015; Brown ve ark., 2011). Sonuç olarak, yaşlanma ile sirkadiyen ritim arasındaki ilişki karmaşıktır ve birçok farklı faktör bu ilişkiyi etkiler. Saat genlerinin ekspresyonu, melatonin üretimi,

fizyolojik süreçlerdeki değişimler ve genel sağlık durumu, bu ilişkiyi anlamamıza yardımcı olur. Yaşlı bireylerde sirkadiyen ritmin korunması ve uygun bir uyku düzeninin sağlanması, genel sağlık ve yaşam kalitesi için önemli bir faktördür (Duffy ve ark., 2015; Brown ve ark., 2011; Jeon ve ark., 2023).

Beslenme: Beslenme ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişki, vücudun iç saatini düzenleyen biyolojik mekanizmaların beslenme alışkanlıklarını nasıl etkilediğini ve besinlerin vücut üzerindeki saatli etkilerini içerir. Beslenme alışkanlıkları, vücut saatinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Sözlü ve Şanlıer 2017; Yüksel., 2019). Özellikle gün içindeki öğün zamanlaması ve aralıkları, sirkadiyen ritmi etkiler. Gece yemek yemek veya düzensiz öğünler, biyolojik saat ile uyumsuzluk yaratabilir ve metabolik süreçler üzerinde olumsuz etkiler bırakabilir. Bazı besinler ve beslenme düzenleri, saat genlerinin ekspresyonunu doğrudan etkileyebilir. Örneğin, yüksek şeker veya yüksek yağ içeriğine sahip besinlerin tüketimi, saat genlerinin düzenlenmesinde değişikliklere yol açabilir ve bu da sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olabilir (Yüksel., 2019; Pickel, ve Sung., 2020). Besinlerin tüketimi, metabolik süreçlerin günlük döngülerine göre ayarlanmasına yardımcı olabilir veya bu döngüleri bozabilir. Örneğin, öğünlerin zamanlaması ve içeriği, insülin salınımını, glukoz metabolizmasını ve diğer enerji metabolizmasını etkileyebilir (Kocar ve Elçioğlu., 2022; Yüksel., 2019; Pickel ve Sung., 2020).

Cinsiyet: Cinsiyet ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişki, biyolojik ve hormonal farklılıklar nedeniyle çeşitli yönlerden etkilenebilir. Cinsiyet, hormonların salınımı ve döngüsü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin, kadınlarda menstrual döngü boyunca östrojen ve progesteron gibi hormonların seviyeleri değişir. Bu hormon değişiklikleri, sirkadiyen ritmi ve uyku düzenini etkileyebilir (Kocar ve Elçioğlu., 2022; Walton ve ark., 2022).

3. GLİKOZ METABOLİZMASI VE SİRKADİYEN KONTROL

Karaciğer memelilerde ana glukoneojenik organ olup, birkaç başka organla birlikte homeostatik kan glukoz seviyelerini korumaya katılır. Sirkadiyen kontrol, doku özgü glukoz metabolizma mekanizmalarını senkronize ederek kan glukozunun fizyolojik seviyelerini sürdürür. Bu bağlamda, SCN saati beslenme/oruç ritimlerini kontrol ederken, PCC'ler (karaciğer, pankreatik β-hücreler, iskelet kasları) zamanlamalı olarak koordine edilmiş gen ekspresyon programları yürüterek kan glukozunun fizyolojik

düzeylerini korumaya yardımcı olur (Kalsbeek ve ark., 2014; Mukherji ve ark., 2019; Reinke, ve Asher., 2016).

4. KARACİĞER LİPİD METABOLİZMASININ SİRKADİYEN DÜZENLENMESİ

Çok sayıda çalışma, sirkadiyen saat fonksiyonundaki bozuklukların lipid metabolizmasında bozukluklara yol açabileceğini göstermiştir. Sirkadiyen saat, lipid taşıma, sentez ve parçalanmada yer alan proteinleri ritmik olarak etkinleştirerek ve düzenleyerek lipid homeostazını korumada önemli bir rol oynar (Gooley, ve Chua., 2014; Liu ve ark., 2023). Karaciğer lipid metabolizmasının sirkadiyen düzenlenmesi, vücudun günlük ritimlerine bağlı olarak karaciğerdeki yağ metabolizmasının nasıl düzenlendiğini ifade eder. Karaciğerde yağ asitleri sentezlenir ve oksitlenir. Sirkadiyen ritimler, bu süreçleri etkileyerek yağ asidi üretimini ve kullanımını düzenler. Karaciğerde yağ depolanması ve yağın parçalanması (lipoliz) arasındaki denge, sirkadiyen saat tarafından kontrol edilir (Sinturel ve ark., 2022; Liu ve ark., 2023; Zou ve Wang., 2023). Günün belirli saatlerinde yağ depolama veya lipoliz süreçleri aktive olabilir. Karaciğer, lipoproteinlerin (örneğin, VLDL ve LDL) üretimini ve dolaşımdaki lipidlerin taşınmasını sirkadiyen ritimlere göre düzenler. Sirkadiyen saat, lipid katabolizmasını (yağ parçalanması) etkileyerek enerji üretimini ve lipid dengesini düzenler. Bu düzenlemeler genellikle SCN tarafından kontrol edilen biyolojik saatin etkisi altındadır. Karaciğerdeki lipid metabolizmasının sirkadiyen düzenlenmesi, vücudun enerji kullanımını ve lipid homeostazını optimal bir şekilde yönetmek için önemlidir (Sinturel ve ark., 2022; Liu ve ark., 2023; Petrenko ve ark., 2023).

5. KRONOFARMAKOLOJİ: DETOKSİFİKASYON, FARMAKOKİNETİK VE DİNAMİKLER

Kronofarmakoloji, ilaçların biyolojik saat veya sirkadiyen ritimlerle ilişkisini inceleyen bir alan olarak tanımlanabilir. Detoksifikasyon, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerin sirkadiyen ritimlerle ilişkisi önemli bir araştırma konusudur. Fizyoloji üzerindeki genel etkisi göz önüne alındığında, pek şaşırtıcı olmayacak şekilde, birçok ilacın klinik olarak önemli farmakolojik yönleri, aynı zamanda 'biyolojik saatler' tarafından yönetilir. Bu da ilaç metabolizması/temizlenmesinde ve etkinlikte sirkadiyen değişimlere yol açar (Baraldo., 2008; Dallmann ve ark., 2014; Mukherji ve ark., 2019).

Farmakoloji alanında sirkadiyen kontrolün en dikkate değer örneklerinden biri, karaciğerdeki yabancı bileşiklerin detoksifikasyon sürecinin hemen hemen her adımını düzenleme kapasitesinden kaynaklanır; bu süreç emilimden biyotransformasyona ve eliminasyona kadar uzanır (Claudel ve ark., 2007; Dallmann ve ark., 2014; Mukherji ve ark., 2019). Düzenli olarak, ksenobiyotik alımını sağlayan birkaç taşıma proteini örneğin katyonik ve anyonik taşıyıcılar (Oct-1, Oatp1, Oatp1a4 vb.) sirkadiyen ritim gösterir (Baraldo, 2008; Mukherji ve ark., 2019).

Kronofarmakoloji, zamanın ilaç etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkilerini inceleyen bir disiplindir. Bu bağlamda, sirkadiyen ritimlerin ilaç metabolizması, etkinliği ve yan etkiler üzerindeki rolü oldukça önemlidir. Sirkadiyen saat, vücuttaki biyolojik saat mekanizmalarını düzenler ve bu saatlerin farmakolojik ajanlara nasıl yanıt verdiğini etkiler. Örneğin, bir ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu (ADME) süreçleri günlük ritimlere göre değişebilir. Bu nedenle, kronofarmakoloji, ilaçların optimal zamanlama ile verilmesinin tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği ve yan etkileri azaltabileceği hipotezini desteklemektedir (Ohdo, 2007; Ayyar ve Sukumaran., 2021; Dobrek., 2021).

6. SONUÇ

Sirkadiyen ritimler, karaciğer fonksiyonları üzerinde derin etkilere sahiptir. Karaciğer, vücuttaki birçok metabolik sürecin merkezidir ve sirkadiyen saatler tarafından düzenlenir. Özellikle, karaciğerdeki metabolik aktiviteler, gün içindeki farklı zamanlarda değişiklik gösterir. Bu değişiklikler, beslenme alışkanlıkları ve uyku düzeni gibi dış faktörlere bağlı olarak şekillenir. Sirkadiyen ritimlerin karaciğer üzerindeki etkileri, lipid metabolizması, glukoz homeostazı ve ksenobiyotik metabolizması gibi temel fonksiyonları kapsar. Örneğin, sirkadiyen saat, lipid sentezi ve oksidasyonunu düzenleyerek yağ asitlerinin karaciğerde nasıl işlendiğini etkiler. Aynı zamanda, glukoz metabolizmasında da kritik bir rol oynar, bu da kan şekerinin düzenlenmesinde önemli bir faktördür (Perez-Diaz-Del-Campo ve ark., 2022; Costa ve ark., 2023; Reinke, ve Asher., 2016; Sinturel ve ark., 2022; Liu ve ark., 2023; Zou ve Wang., 2023).

Gelecekteki perspektiflerde, sirkadiyen ritimlerin farmakolojik etkilerinin daha detaylı olarak araştırılması önem taşımaktadır. Özellikle,

karaciğerdeki sirkadiyen saat mekanizmalarının farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere olan etkilerinin anlaşılması, ilaç tedavilerinin zamanlaması ve etkinliği üzerinde olumlu bir etki sağlayabilir. Bu çalışmalar, hastalıkların tedavi edilmesinde daha kişiselleştirilmiş ve etkili yaklaşımlar geliştirmeye yardımcı olabilir. Sirkadiyen saatin genetik temellerinin daha derinlemesine anlaşılması ve bu bilgilerin klinik uygulamalara entegrasyonu önemli bir adımdır. Ayrıca, bireyler arasındaki genetik farklılıkların sirkadiyen ritimlere olan etkilerinin daha iyi anlaşılması, kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir (Ayyar ve Sukumaran., 2021; Diekelmann, ve Voinescu 2013; Smirnova ve ark., 2023).

KAYNAKLAR

Abe, Y. O., Yoshitane, H., Kim, D. W., Kawakami, S., Koebis, M., Nakao, K., … Fukada, Y. (2022). Rhythmic transcription of Bmal1 stabilizes the circadian timekeeping system in mammals. Nature Communications, 13(1). https://doi.org/10.1038/s41467-022-32326-9

Akhtar, Ruth A., Akhilesh B. Reddy, Elizabeth S. Maywood, Jonathan D. Clayton, Verdun M. King, Andrew G. Smith, Timothy W. Gant, Michael H. Hastings, ve Charalambos P. Kyriacou. (2002). "Circadian Cycling of the Mouse Liver Transcriptome, as Revealed by CDNA Microarray, Is Driven by the Suprachiasmatic Nucleus". Current Biology 12(7):540-50. doi: 10.1016/S0960-9822(02)00759-5

Ayyar, V. S., & Sukumaran, S. (2021). Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics, 48(3), 321–338. https://doi.org/10.1007/s10928-021-09751-2

Baraldo M. (2008). The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 4(2), 175–192. https://doi.org/10.1517/17425255.4.2.175

Beckett, M., & Roden, L. C. (2009). Mechanisms by which circadian rhythm disruption may lead to cancer. South African Journal of Science. Academy of Science of South Africa. https://doi.org/10.4102/sajs.v105i11/12.125

Berber, B., Canbek M.(2017). Karaciğer rejenerasyonunda mTOR sinyal yolağının önemi. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi, 2(2):68-73, doi: 10.5606/fng.transplantasyon.2017.012

Blume, C., Garbazza, C., & Spitschan, M. (2019). Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. Somnologie : Schlafforschung und Schlafmedizin = Somnology : sleep research and sleep medicine, 23(3), 147–156. https://doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x

Brown, S. A., Schmitt, K., & Eckert, A. (2011). Aging and circadian disruption: Causes and effects. Aging, 3(8), 813–817. https://doi.org/10.18632/aging.100366

Buhr, E. D., & Takahashi, J. S. (2013). Molecular components of the Mammalian circadian clock. Handbook of experimental pharmacology, (217), 3–27. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_1

Chinnapaiyan, S., Dutta, R. K., Devadoss, D., Chand, H. S., Rahman, I., & Unwalla, H. J. (2020). Role of Non-Coding RNAs in Lung Circadian Clock Related Diseases. International journal of molecular sciences, 21(8), 3013. https://doi.org/10.3390/ijms21083013

Claudel, T., Cretenet, G., Saumet, A., & Gachon, F. (2007). Crosstalk between xenobiotics metabolism and circadian clock. FEBS letters, 581(19), 3626–3633. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.04.009

Costa, R., Mangini, C., Domenie, E. D., Zarantonello, L., & Montagnese, S. (2023). Circadian rhythms and the liver. Liver International. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1111/liv.15501

Çalıyurt O. 2001. Biological rhythms and mood disorders. Duygudurum Dizisi 1(5):209-214

Dallmann, R., Brown, S. A., & Gachon, F. (2014). Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. Annual review of pharmacology and toxicology, 54, 339–361. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923

Daniels, L. J., Kay, D., Marjot, T., Hodson, L., & Ray, D. W. (2023). Circadian regulation of liver metabolism: experimental approaches in human, rodent, and cellular models. American journal of physiology. Cell physiology, 325(5), C1158–C1177. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00551.2022

Diekelmann, S., & Voinescu, B. I. (2013). Current and future perspectives in sleep and circadian rhythms research. Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies.

Di Lorenzo, L., De Pergola, G., Zocchetti, C., L'Abbate, N., Basso, A., Pannacciulli, N., … Soleo, L. (2003). Effect of shift work on body mass index: Results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. International Journal of Obesity, 27(11), 1353–1358. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802419

Dobrek L. (2021). Chronopharmacology in Therapeutic Drug Monitoring-Dependencies between the Rhythmics of Pharmacokinetic Processes and

Drug Concentration in Blood. Pharmaceutics, 13(11), 1915. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111915

Duffy, J. F., Zitting, K. M., & Chinoy, E. D. (2015). Aging and Circadian Rhythms. Sleep medicine clinics, 10(4), 423–434. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.002

Ferrell, J. M., & Chiang, J. Y. (2015). Circadian rhythms in liver metabolism and disease. Acta pharmaceutica Sinica. B, 5(2), 113–122. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.01.003

Fowler, S., Hoedt, E. C., Talley, N. J., Keely, S., & Burns, G. L. (2022). Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients With Disorders of Gut-Brain Interactions. Frontiers in neuroscience, 16, 825246. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.825246

Froy, O. (2009). Cytochrome P450 and the Biological Clock in Mammals. Current Drug Metabolism, 10(2), 104–115. https://doi.org/10.2174/138920009787522179

Gery, S., Komatsu, N., Baldjyan, L., Yu, A., Koo, D., & Koeffler, H. P. (2006). The Circadian Gene Per1 Plays an Important Role in Cell Growth and DNA Damage Control in Human Cancer Cells. Molecular Cell, 22(3), 375–382. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.03.038

Gooley, J. J., & Chua, E. C. (2014). Diurnal regulation of lipid metabolism and applications of circadian lipidomics. Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao, 41(5), 231–250. https://doi.org/10.1016/j.jgg.2014.04.001

Guan, D., & Lazar, M. A. (2022). Circadian Regulation of Gene Expression and Metabolism in the Liver. Seminars in liver disease, 42(2), 113–121. https://doi.org/10.1055/a-1792-4240

Hastings, M., O'Neill, J. S., & Maywood, E. S. (2007). Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. The Journal of endocrinology, 195(2), 187–198. https://doi.org/10.1677/JOE-07-0378

Haus E. (2007). Chronobiology in the endocrine system. Advanced drug delivery reviews, 59(9-10), 985–1014. https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.01.001

Herzog, E. D., Hermanstyne, T., Smyllie, N. J., & Hastings, M. H. (2017). Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms.

Cold Spring Harbor perspectives in biology, 9(1), a027706. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027706

Hunt, T., & Sassone-Corsi, P. (2007). Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. Cell, 129(3), 461–464. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.015

Ikeda, R., Tsuchiya, Y., Koike, N., Umemura, Y., Inokawa, H., Ono, R., Inoue, M., Sasawaki, Y., Grieten, T., Okubo, N., Ikoma, K., Fujiwara, H., Kubo, T., & Yagita, K. (2019). REV-ERBα and REV-ERBβ function as key factors regulating Mammalian Circadian Output. Scientific reports, 9(1), 10171. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46656-0

Jeon, S. Y., Byun, M. S., Yi, D., Jung, G., Lee, J.-Y., Kim, Y. K., … Lee, D. Y. (2023). Circadian rest-activity rhythm and longitudinal brain changes underlying late-life cognitive decline PCN Psychiatry and Clinical Neurosciences. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 77, 205–212. Retrieved from http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.13521/full

Johnson, B. P., Walisser, J. A., Liu, Y., Shen, A. L., McDearmon, E. L., Moran, S. M., … Bradfield, C. A. (2014). Hepatocyte circadian clock controls acetaminophen bioactivation through NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111(52), 18757–18762. https://doi.org/10.1073/pnas.1421708111

Kalsbeek, A., la Fleur, S., & Fliers, E. (2014). Circadian control of glucose metabolism. Molecular metabolism, 3(4), 372–383. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.03.002

Kocar F., Elçioğlu HK. (2022). Sirkadiyen Ritim Ve Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler, Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 15(2): 29-44.

Kolla, B. P., & Auger, R. R. (2011). Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock. Cleveland Clinic journal of medicine, 78(10), 675–684. https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10083

Košir, R., Španinger, K., & Rozman, D. (2013). Circadian events in human diseases and in cytochrome P450-related drug metabolism and therapy. IUBMB Life. https://doi.org/10.1002/iub.1160

Kovacic, P., & Somanathan, R. (2014). Melatonin and Circadian Rhythm: Aging, Cancer, and Mechanism. Open Journal of Preventive Medicine, 04(07), 545–560. https://doi.org/10.4236/ojpm.2014.47065

Lamont, E. W., James, F. O., Boivin, D. B., & Cermakian, N. (2007). From circadian clock gene expression to pathologies. Sleep Medicine, 8(6), 547–556. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.002

Laposky, A. D., Bass, J., Kohsaka, A., & Turek, F. W. (2008). Sleep and circadian rhythms: Key components in the regulation of energy metabolism. FEBS Letters. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.06.079

Lin, Y., Wang, S., Zhou, Z., Guo, L., Yu, F., & Wu, B. (2019). Bmal1 regulates circadian expression of cytochrome P450 3a11 and drug metabolism in mice. Communications biology, 2, 378. https://doi.org/10.1038/s42003-019-0607-z

Liu, M., Zhang, Z., Chen, Y., Feng, T., Zhou, Q., & Tian, X. (2023). Circadian clock and lipid metabolism disorders: a potential therapeutic strategy for cancer. Frontiers in endocrinology, 14, 1292011. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1292011

Manfredini, R., Manfredini, F., Fersini, C., & Francesco, C. (1998). Circadian rhythms, athletic performance, and jet lag. British Journal of Sports Medicine, 32(2), 101–106. https://doi.org/10.1136/bjsm.32.2.101

Masri, S., Papagiannakopoulos, T., Kinouchi, K., Liu, Y., Cervantes, M., Baldi, P., Jacks, T., & Sassone-Corsi, P. (2016). Lung Adenocarcinoma Distally Rewires Hepatic Circadian Homeostasis. Cell, 165(4), 896–909. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.039

Meléndez-Fernández, O. H., Liu, J. A., & Nelson, R. J. (2023). Circadian Rhythms Disrupted by Light at Night and Mistimed Food Intake Alter Hormonal Rhythms and Metabolism. International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms24043392

Mukherji, A., Bailey, S. M., Staels, B., & Baumert, T. F. (2019). The circadian clock and liver function in health and disease. Journal of hepatology, 71(1), 200–211. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.020

Ohdo, S. (2007). Chronopharmacology focused on biological clock. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. https://doi.org/10.2133/dmpk.22.3

Öney, B., & Balcı, Ç. (2021). Sirkadiyen Ritmin Sağlıktaki Rolü. Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 4(2), 64–75. https://doi.org/10.51536/tusbad.922995

Özbayer, C., Değirmenci, İ. (2011): Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser . Dicle Tıp Dergisi; 38 (4); 514-518. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2011.04.0080

Perez-Diaz-Del-Campo, N., Castelnuovo, G., Caviglia, G. P., Armandi, A., Rosso, C., & Bugianesi, E. (2022). Role of Circadian Clock on the Pathogenesis and Lifestyle Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Nutrients, 14(23), 5053. https://doi.org/10.3390/nu14235053

Petrenko, V., Sinturel, F., Riezman, H., & Dibner, C. (2023). Lipid metabolism around the body clocks. Progress in lipid research, 91, 101235. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101235

Pevet, P., Challet, E., & Felder-Schmittbuhl, M. P. (2021). Melatonin and the circadian system: Keys for health with a focus on sleep. Handbook of clinical neurology, 179, 331–343. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00021-2

Pickel, L., & Sung, H. K. (2020, April 17). Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism. Frontiers in Nutrition. Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00039

Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. Metabolism: clinical and experimental, 84, 11–27. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017

Radziuk J. M. (2013). The suprachiasmatic nucleus, circadian clocks, and the liver. Diabetes, 62(4), 1017–1019. https://doi.org/10.2337/db12-1765

Refinetti R. (2020). Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism. Temperature (Austin, Tex.), 7(4), 321–362. https://doi.org/10.1080/23328940.2020.1743605

Reinke, H., & Asher, G. (2016). Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. Gastroenterology, 150(3), 574–580. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.043

Schibler, U., & Sassone-Corsi, P. (2002). A web of circadian pacemakers. Cell, 111(7), 919–922. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01225-4

Sezinler, A. (2018): Sirkadiyen Ritme Bağlı Olarak Uyku Uyanıklık Durumunun Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisi. Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, s.(7-19).

Shetty, A., Hsu, J. W., Manka, P. P., & Syn, W. K. (2018). Role of the Circadian Clock in the Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Digestive diseases and sciences, 63(12), 3187–3206. https://doi.org/10.1007/s10620-018-5242-x

Sinturel, F., Spaleniak, W., & Dibner, C. (2022). Circadian rhythm of lipid metabolism. Biochemical Society transactions, 50(3), 1191–1204. https://doi.org/10.1042/BST20210508

Smirnova, K. V., Chizhova, N. D., Gerasimova, E. V., Kalueff, A. V., & Amstislavskaya, T. G. (2023). Molecular Genetic Mechanisms of Circadian Rhythm Regulation and Their Role in Psychopathology. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology, 59(6), 2033–2054. https://doi.org/10.1134/s0022093023060121

Sözlü, S., & Şanlıer, N. (2017). Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(2), 100–109. Retrieved from http://search/yayin/detay/293803

Sundekilde, U. K., Kristensen, C. M., Olsen, M. A., Pilegaard, H., & Rasmussen, M. K. (2022). Time-dependent regulation of hepatic cytochrome P450 mRNA in male liver-specific PGC-1α knockout mice. Toxicology, 469, 153121. https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153121

Tahara, Y., & Shibata, S. (2016). Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 13(4), 217–226. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.8

Timmons, G. A., Carroll, R. G., O'Siorain, J. R., Cervantes-Silva, M. P., Fagan, L. E., Cox, S. L., … Curtis, A. M. (2021). The Circadian Clock Protein BMAL1 Acts as a Metabolic Sensor In Macrophages to Control the Production of Pro IL-1β. Frontiers in Immunology, 12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700431

Vosko, A. M., Colwell, C. S., & Avidan, A. Y. (2010). Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. Nature and science of sleep, 2, 187–198. https://doi.org/10.2147/NSS.S6683

Walton, J. C., Bumgarner, J. R., & Nelson, R. J. (2022). Sex Differences in Circadian Rhythms. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 14(7). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039107

Yüksel, A. (2019). Sirkadiyen Ritim ile Yeme Zamanı İlişkisi The Relationship between Circadian Rhythm and Timing of Food Intake. Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi / Journal of Health Professionals Research (Vol. 1, pp. 38–43). Retrieved from https://dergipark.org.tr/en/pub/jhpr/631459

Zou, P., & Wang, L. (2023). Dietary pattern and hepatic lipid metabolism. Liver Research. KeAi Communications Co. https://doi.org/10.1016/j.livres.2023.11.006

BÖLÜM 7

HEPATOSELÜLER KARSİNOM: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ STRATEJİLERİ

Seçil TAN[1]
Doç. Dr. Mücahit SEÇME[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667902

[1] Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kanser Moleküler Biyolojisi, Denizli, Türkiye.
secilytan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1104-7253
[2] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. mucahitsecme@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-2084-760X

GİRİŞ

Dünya genelinde, karaciğer kanserleri insidans açısından altıncı sırada yer alırken, kanserle ilişkili ölümler arasında dördüncü en yaygın neden olup, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2030 yılında 1 milyondan fazla hastanın karaciğer kanserinden öleceği tahmin edilmektedir (Villanueva, 2019). Histolojik olarak, iki ana primer karaciğer kanseri alt tipi ayırt edilebilir; en yaygın alt tip %75-80 sıklıkla görülen hepatoselüler karsinom (HCC) olup, ikinci en yaygın alt tip %10-15 sıklıkla görülen intrahepatik kolanjiyokarsinomdur (Llovet vd., 2021) HCC, hepatit B ve C virüs enfeksiyonlarının (sırasıyla HBV ve HCV) neden olduğu kronik viral hepatit ile güçlü bir ilişkiye sahiptir (Russo. vd., 2022) HCC başlangıcı için diğer risk faktörleri arasında viral olmayan kronik hepatitler (örneğin, alfa-1-antitripsin eksikliği, herediter hemokromatoz ve glikojen depo hastalığı); alkol kötüye kullanımına bağlı steatoz; nonalkolik steatohepatit (NASH); aflatoksin B1'e çevresel maruz kalma ve sigara içme yer almaktadır (Janevska, D. Vd., 2015)

HCC genellikle ileri ve rezekte edilemeyen bir aşamada teşhis edilir ve bu aşamada tanıdan sonra ortalama 6-12 ay sağkalım süresi ile palyatif tedaviler uygulanır (Golabi vd., 2015). Erken evre HCC için cerrahi rezeksiyon, radyofrekans/mikrodalga ablasyonu, transarteriyel kemoembolizasyon, karaciğer nakli ve nadiren sistemik kemoterapi gibi küratif tedavi seçenekleri mevcuttur. Ancak, küratif tedavilerin en büyük dezavantajları HCC'nin nüks etmesi - bu durum beş yıl içinde %70'ten fazla bir insidansa yol açar - ve karaciğer nakli için uygun donör bulunamamasıdır (Liu, 2015) Ayrıca, altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, rezekte edilemeyen ve tekrarlayan vakalarda sistemik kemoterapiler etkisizdir ve sağkalım faydaları düşüktür çünkü hastalar kısmen altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle yeni kemoterapötik ajanların denemelerine dayanamamaktadır (Roberts ve Gores, 2005). Terapötik açıdan, HCC'nin, tedavi edilmesi en karmaşık solid tümörlerden biri olması ve kötü tümör mikroçevresi, immünoterapide istenen sonuçların elde edilmesini zorlaştırmaktadır; bu nedenle, alternatif ve hedeflenmiş terapötik yaklaşımların araştırılması yüksek önceliğe sahiptir.

1. HCC'DE ETKİLİ MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Farklı moleküler biyoloji tekniklerinin gelişimi ile tümör oluşumunun moleküler mekanizmalarını daha hızlı çözebilmekte ve kanser oluşumuyla ilgili yeni teoriler öne sürebilmekteyiz, ancak bu gelişmelere rağmen, HCC'nin moleküler patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Fakat bildiğimiz bir şey, HCC gelişim sürecinde ve ilerlemesinde çoklu genetik ve epigenetik değişikliklerin rolü olduğudur. HCC'de en sık görülen genetik değişiklikler telomer kısalması, tek nükleotid varyantları ve küçük delesyonlar, tümör baskılayıcı genler ve protoonkogenler, epigenetik modifikasyonlardır (Alqahtani vd., 2019).

1.1. Telomer Kısalması

HCC'de telomerazın yeniden etkinleştirildiği yollar, TERT promotör mutasyonu (%60) TERT amplifikasyonu (%5-6), TERT translokasyonudur (%2-3). En yaygın somatik mutasyon, telomer uzunluğunun ana düzenleyicisi olan telomeraz ters transkriptaz geninin (TERT) promotör bölgesini etkiler (Ningarhari vd, 2021). Ek olarak hepatit B virüsü veya adeno-ilişkili virüs 2'nin TERT promotörüne entegrasyonu rapor edilmiştir. TERT'i aktive eden mutasyonlar, displastik nodüllerin %20'sinde meydana gelir ve bu moleküler özelliği, HCC'nin varsayılan bekçisi yapar (Llovet vd., 2022). Yüksek seviyelerde telomeraz eksprese eden hepatositlerin alt popülasyonları, tüm karaciğer bölgelerine dağılmış olarak mevcuttur; bunlar, hepatositlerin malign transformasyonunu teşvik edebilir (Farazi vd., 2003).

1.2. Tek Nükleotid Varyantları ve Küçük Delesyonlar

HCC vakalarının çoğunda görülen gen ekspresyonundaki değişiklikler, nokta mutasyonları ve kromozomal anomaliler nedeniyle meydana gelir. En yaygın olanları 1q (%58-78), 6p, 8q, 17q ve 20q amplifikasyonları ile 1p, 4q, 5q, 6q, 8p, 13q, 16q ve 17p delesyonlarıdır (Cha ve DeMatteo, 2005). Kromozomal kayıplar HCC'lerin %25-40'ında, kromozomal kazançlar ise %30-55'inde görülür. Cyclin D1'i kodlayan 11q13 bölgelerinde ve VEGFA'yı kodlayan 6p21 bölgelerinde artan amplifikasyon gözlemlenmiştir (Bertino vd., 2014).

1.3. Tümör Baskılayıcı Genler ve Proto-onkogenler

Tümör baskılayıcı (supresör) genler resesiftir ve normal hücrelerde eksprese edilerek hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenlerler. Bu genler, hücrelerin çoğalma döngüsüne girmesini engelleyebilir, terminal farklılaşmasını ve hücre apoptozunu indükleyebilir, organizma genom bütünlüğünün korunması için gereklidir ve tümör büyümesini inhibe edebilir. Kanserlerde en yaygın mutasyona uğramış tümör baskılayıcı genler p53, pRb, p21 ve PTEN'dir.

p53, 17p kromozomunda yer alan ve 53 KD DNA bağlama transkripsiyon faktörünü kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir (Cha ve DeMatteo, 2005). Normal hücrelerde p53 ekspresyonu, hücresel strese ve DNA hasarına yanıt olarak artar ve hücre döngüsü ilerlemesinin, DNA onarımının ve apoptozun düzenlenmesinden sorumludur. P53 mutasyonları HCC'lerin %30-60'ında gözlenmiştir ve çok sayıda klinik çalışma, en yaygın p53 mutasyonunun kodon 249'da G'den T'ye transversiyon ve çok nadiren G'den C'ye transversiyon olduğunu bildirmiştir (Aravalli vd., 2008). p53'ün inaktivasyonu HCC'nin bazı etiyolojik faktörleriyle ilişkilidir. AFB1'e maruz kalma tutarlı bir şekilde G'den T'ye dönüşümle sonuçlanır, dolayısıyla p53 etkisiz hale gelir; HCC gelişme riski, alınan AFB1 miktarıyla orantılıdır (Cha ve DeMatteo, 2005). Ek olarak, HCV viral proteini NS5A'nın, perinükleer membrana sekestrasyon yoluyla, p53 ile etkileşime girdiği ve p53'ü baskıladığı bilinmektedir (Aravalli vd., 2008). Bugüne kadar HCC'de p53'ü hedef alan spesifik klinik çalışma bulunmamakla birlikte solid tümörlerin tedavisi için çeşitli moleküller test edilmektedir. p53 bazlı bir gen terapisi olan Adp53 (NCT03544723) (rekombinant insan adenovirüs p53), 2003 yılında Çin Gıda ve İlaç İdaresi (CFDA) tarafından kanser tedavisine yönelik ilk gen terapisi olarak onaylandı (Zang vd., 2018). Bununla birlikte, p53'e özgü hiçbir ilaç henüz kanser tedavisi için FDA veya EMA onayı almamıştır (Pessino vd., 2024).

Proto-onkogenler hücresel proliferasyonu kontrol eder ve normal hücrelerde çok düşük seviyede eksprese edilirler. Proto-onkogenlerin genetik mutasyonları onları sürekli aktif onkogenlere dönüştürerek kanser oluşumunu başlatabilir. Ras, c-fos, c-erb2 ve c-myc, insan kanserlerinde en yaygın mutasyona uğramış proto-onkogenlerdir. Genel olarak, HCC patogenezinde proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genlere kıyasla daha az önemli görünmektedir Ras ailesi proto-onkogenleri, N-ras için 12, H-ras için 13, K-ras

için 61 ve 64 kodonunda tek nokta mutasyonları ile aktive edilir. Ras ailesi geninin mutasyon oranı insan HCC'sinde oldukça düşük ve nadir olmasına rağmen bir çalışma HCC'lerin %30'unun ras mutasyonlarına sahip olabileceğini bildirmiştir (Kudo, 2011). c-myc Proto-onkogeni hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar. Normal karaciğer hücrelerinde c-myc ekspresyonu neredeyse sıfırken, insan hepatoma hücre hattında c-myc aşırı eksprese edilir. İn vivo çalışmalar, c-myc seviyesinin normal karaciğerden kronik hepatit, siroz ve HCC'ye doğru ilerleyen bir yükselişini ortaya koymuştur (Merle ve Trepo, 2009). Proto-onkogen c-fos, hücresel transformasyon, proliferasyon, farklılaşma ve apoptozdan sorumlu aktive edici protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktörünün önemli bir üyesidir. c-fos hücre döngüsünün tüm aşamalarında gereklidir. HCC'de aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir ve c-fos'u aşırı eksprese eden hepatositlerin, büyüme faktörlerinin yokluğunda bile sürekli çoğaldığını ortaya çıkarmıştır (Güller vd., 2008).

2. HCC ile İLİŞKİLİ SİNYAL YOLAKLARI

2.1. Reseptör Tirozin Kinazlar

Büyüme faktörleri (GF'ler) ve reseptör tirozin kinazlar (RTK'ler) bir çok sinyal yolağına aracılık eder ve bu sinyal yolaklarındaki değişiklikler onkogenezde öncü bir role sahiptir. 20 ailede gruplandırılmış 100'den fazla büyüme faktörü ve 58 RTK ile bu yollar çok sayıda ve değişken hücresel sürecin düzenlenmesinde rol oynar (Blume-Jensen ve Hunter, 2001). RTK'ler, dimerize olur ve hücre içi alanın C terminalinin yakınında bulunan tirozin kalıntılarından otofosforile olarak etkinleştirilirler. Bu fosfotirozin kalıntıları, SH2 (SRC homoloji alanı 2) ve PTB (fosfotirozin bağlama alanı) alanlarını taşıyan proteinler tarafından tanınabilir; bu sayede bu proteinler, fosforile edilebilirler veya kenetlenme proteinleri olarak görevlendirilerek protein komplekslerinin oluşumunu başlatabilir ve sonra daha büyük sinyalleşme basamaklarını tetikleyebilir. Reseptör tirozin kinaz yolağında, epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörü, fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptörü, hepatosit büyüme faktörü (HGF/c-MET), kök hücre büyüme faktörü reseptörü (c-KIT), trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) reseptörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptörü gibi birden fazla aşağı akış sinyalini aktive eden reseptörlerin ligand bağlanması ve fosforilasyonu, MAPK ve PI3K yolaklarının aşağı yönde aktivasyonuna yol açar (Pessino vd., 2024).

RTK sinyallemesinin HCC'de ciddi şekilde değiştiği bilinmektedir (Dimri ve Satyanarayana, 2020) . Bu bölümde, HCC'nin ilerlemesinde ve onkogenezinde rol oynayan ligandlarıyla birlikte ana RTK sınıflarından ve bunların terapötik hedefler olarak potansiyellerinden bahsedeceğiz.

2.1.1. VEGFR

Karaciğer, oldukça vasküler bir organdır ve hücresel yenilenmesi etkili anjiyogeneze bağlıdır. Benzer şekilde HCC'de etkili anjiyogenez, tümör büyümesi, vasküler invazyon ve metastaz için kritik bir öneme sahiptir (Semela ve Dufour, 2004).

Vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGFA, VEGFB, VEGFD, VEGFE ve PIGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleriyle (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 ve sınıf V RTK'ler) etkileşim yoluyla anjiyogenez ve vasküler geçirgenliğin düzenlenmesinde kritik rol oynayan, önemli büyüme faktörleri sınıfıdır. (Takahashi ve Shibuya, 2005). Spesifik olarak, VEGFR1 inflamasyon ve kanser gibi patolojik durumlarda daha etkinken, VEGFR2 sinyallemesi hayatta kalma sinyal yollarını tetiklemede ve vasküler endotelyal hücre çoğalması ve geçirgenliğinin düzenlenmesinde ön plandadır. VEGFR2'nin, VEGF'lere verilen bilinen hücresel tepkilerin çoğuna aracılık ettiği görülmektedir (Dimri & Satyanarayana, 2020).

Zengin vasküler kaynağa rağmen, karaciğer tümöründe arteriogenez ve kapillerizasyon gibi anormal damar yapıları sergilenir ve anormal kan akışı görülür. Bu, HCC'de hipoksi ile indüklenebilir faktörler 1 ve 2 (HIF 1 ve 2) ekspresyonunda artış ve şiddetli hipoksi ile sonuçlanır ve insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) gibi büyüme faktörlerinin indüksiyonuna neden olur (Muto vd., 2014). Hem HIF1 hem de IGF2, VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyararak tümör anjiyogenezini teşvik eder ve böylece tümörün ilerlemesine ve metastazlarına katkıda bulunur. . Klinik açıdan bakıldığında, HCC'li hastaların tümör dokusunda ve serumunda VEGF'nin yüksek ekspresyonu, tümörün metastatik evresi ve büyüklüğü ile yakından ilişkilidir (Zhan vd., 2013). Tüm veriler bu ailenin hedeflenmesinin terapötik önemini doğrulamaktadır.

2.1.2. EGFR, IGFR, PDGFR, FGFR ve HGF/c-MET

EGFR (endotelyal büyüme faktörü reseptörü), insan sirotik karaciğer dokusunda ve insan HCC'lerinin %66'sında aşırı eksprese edilir ve agresif tümörler, metastaz ve kötü hasta sağkalımı ile ilişkilidir (Buckley vd., 2008). Gen amplifikasyonu ve/veya mutasyon yoluyla anormal EGFR aktivasyonu, çeşitli kanser türlerinde yaygın olmasına rağmen, HCC patogenezinde nadir gibi görünmektedir ancak genel olarak tümör anjiyogenezi ve proliferasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.

IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) sinyal yolu, ligandların (IGF-1 ve IGF-2) membrana bağlı reseptöre (IGF-1R) bağlanmasıyla aktive edilir. IGF sinyal yolu, proliferasyon ve apoptoz inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri düzenler. HCC'de IGF sinyal yolu sıklıkla düzensizdir (Dimri & Satyanarayana, 2020). IGF-2, insan HCC'lerinde aşırı eksprese edilerek yüksek reseptör bağlanmasına ve MAPK ve PI3K/AKT/mTOR yolaklarında daha fazla etkiye yol açar.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR'ler), plazma zarında a veya β monomerleri formunda lokalize olan sınıf III tirozin kinaz reseptörleridir. PDGF'ler ve ligandları, beş farklı dimerik konfigürasyon (AA, AB, BB, CC ve DD) oluşturacak şekilde eşleşebilen dört sınıfa (A, B, C ve D) bölünmüştür (Andrae vd, 2008). PDGF/PDGFR ekseni, özellikle mezenkimal kök hücrelerin hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol alan RAS/MAPK, PI3K/AKT ve PLC-γ gibi çeşitli sinyal yollarının düzenlenmesinde rol oynar (Heldin ve Lennartsson, 2013). Karaciğerde PDGF'ler, özellikle karaciğer fibrozu ve sirozunda ve HCC'nin tümör mikroçevresinde önemli bir hücresel bileşen olan hepatik satellit hücreler (HSC'ler) için önemli proliferatif ajandır (Hernandez ve Friedman, 2011) HSC'lerin, anjiyogenez, invazyon ve metastaz süreçlerine aktif olarak katkıda bulunarak tümörün ilerlemesini kolaylaştırmada ve ayrıca T-reg'lerin (regülatör T hücreleri) ve MDSC'lerin (miyeloid kökenli süpresör hücreler) indüksiyonu yoluyla immünosüpresif bir ortamın desteklenmesinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Xu vd., 2016). HCC'de potansiyel ilaç hedefleri arasında en yüksek aşırı ekspresyon oranlarını PDGFRβ gösterirken (Elmas vs., 2022), PDGFRα aşırı ekspresyonunun prognostik bir belirteç olduğu da ortaya koyulmuştur (Yu vd., 2017). Bununla birlikte, PDGFR'lerin, özellikle HCC karsinogenezinde PDGFRα'nın rolü giderek önem kazanmaktadır.

FGF ve FGFR ailesi, hücresel proliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve hayatta kalma gibi çeşitli biyolojik süreçlerde kritik öneme sahiptir. HCC vakalarının %82'sinde en az bir FGF8 alt aile üyesinin ve/veya bir FGFR'nin ekspresyon seviyelerinin yukarı doğru düzenlendiği görülmüştür (Wrba vd., 2011). Bununla birlikte, reseptörlere bakacak olursak, FGFR4 ve yıllar önce yeni terapötik hedef olarak önerilen FGFR3(Paur vd., 2013), HCC'de aşırı eksprese edilen başlıca FGFR'lerdir, FGFR1 ve FGFR2'nin yukarı regülasyonu ise nadiren gözlemlenmektedir. FGFR4 yakın zamanda HCC hastaları için proteomik analizlerle doğrulanan onkogenik sürücü bir yolak olarak tanımlanmıştır (Elmas vd., 2022). FGF19'un fizyolojik koşullar altında karaciğerde eksprese edildiği görülmese de parankimal olmayan hücrelerde veya sağlıklı karaciğer dokusunda zar zor tespit edilen FGF2, FGF8, FGF17 ve FGF18 gibi hepatit C, siroz gibi çeşitli KC hastalıklarında ve HCC'de aşırı eksprese edilir (Wang vd., 2021). HCC dokularında protein seviyesinde FGF19'un aşırı ekspresyonu aynı zamanda daha büyük tümör boyutları, ilerlemiş hastalık evreleri ve erken nüks ile de yakından ilişkilidir (Miura vd., 2012, Wang vd., 2021).

HGF, tümör malignitelerinin invazyonunda rol oynayan çok işlevli bir sitokindir. HGF ligandı, tirozin kinaz reseptörü c-met'e bağlanarak etki gösterir. Doku rejenerasyonuna ek olarak c-Met'in ana fonksiyonları arasında hücre proliferasyonu, migrasyonu, hayatta kalması ve anjiyogenez yer alır. C-Met'in karaciğer hastalıklarındaki rolü iki yönlüdür; çünkü aşırı ekspresyonu genellikle yaralanma durumunda hepatosit proliferasyonunu ve karaciğer rejenerasyonunu aktive etmek ve kronik inflamasyonu ve fibrozis ilerlemesini baskılayarak yaralanmanın ilerlemesini yavaşlatmak için gereklidir. Ancak aynı zamanda aşırı ekspresyonunun, HCC'nin başlangıçtaki gelişimini ve daha sonra ilerlemesini teşvik etmede rol oynadığı gösterilmiştir (Pessino vd., 2024). HGF'nin neden olduğu c-Met aktivasyonu, c-Met reseptörünün otofosforilasyonuna ve daha sonra aşağı akış efektör moleküllerini aktive eden adaptör proteinlerin (GRB2 dahil) ve GAB1'in (GRB2 ile ilişkili bağlayıcı protein 1) daha fazla fosforilasyonuna yol açar (Dimri & Satyanarayana, 2020). Ayrıca, c-Met düzensizliği birçok moleküler genetik faktörle ilişkilendirilmiştir ve aşırı ekspresyonu, HCC hastalarında beş yıllık sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir (Ueki vd., 1997) .

2.2. Ras/Raf/MAPK Sinyal Yolağı

Ras/Raf/MAPK yolağı membrana bağlı reseptör tirozin kinazların aşağı akış yoludur; hücre çoğalması, farklılaşması, hayatta kalması ve büyümesinde rol oynar. Endotelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü (IGFR), vasküler EGFR, c-Met ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) gibi membrana bağlı tirozin kinaz reseptörlerinden gelen sinyaller hücreye iletilir. Büyüme faktörlerinin reseptörlere bağlanması, reseptörlerin fosforilasyonuna ve aktivasyonuna, RAS/RAF/MAPK yoluna sinyal iletimine, transkripsiyon faktörü genlerini aktive etmesine ve hücre büyümesini, hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve diğer hücre fonksiyonlarını düzenlemesine yol açar (Wang ve Deng, 2023).

HCC'de, MAPK yolunun düzensiz aktivasyonu, RAS/RAF/MEK proteinlerindeki fonksiyon kazanımı mutasyonlarından ziyade en sık anormal yukarı akış sinyallemesiyle ilişkilidir. HCC'de RAS proteinlerinin mutasyon sıklığı %4'tür ancak RAS/MAPK yolu insan HCC'lerinin %50-100'ünde aktive edilir ve kötü prognozla ilişkilidir (Pessino vd., 2024). CRAF ve BRAF aktivasyonunun HCC'de değiştiği doğrulanmıştır ve CRAF aşırı ekspresyonu, HCC'de kötü prognozun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Roberts ve Gores, 2005). Anormal yukarı akış sinyal yolağı, hepatit virüsü proteinlerinin indüksiyonu (HBx ve HCV proteini gibi) ve Raf kinaz inhibitör protein inaktivasyonu, HCC'de RAS/RAF/MAPK yolağının aktivitesini artırabilir (Cuesta vd., 2023). Bu yolağın düzensizliği, artan hücre büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalması dahil uygunsuz hücresel aktivitelere ve sonuçta kansere yol açar (Chen & Wang, 2015). Ras/Raf/MAPK sinyal yolağının yukarı regüle edilmiş aktivasyonu HCC'de iyi bir şekilde incelenmiştir ve ileri evreler ile ilişkilidir. Ras/Raf/MAPK sinyalini bloke eden güçlü ilaçlar, B-Raf'ı inhibe edici aktiviteye sahip sorafenib dışında hala araştırma aşamasındadır. Pek çok molekül klinik öncesi modellerde test ediliyor olmasına rağmen, MAPK yolaklarını hedef alan çok az ilaç FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır.

2.3. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolağı

PI3K/AKT/mTOR yolu hücre metabolizmasının, büyümesinin, hayatta kalmasının ve apoptozunun düzenlenmesiyle ilişkilidir. PI3K tarafından fosforile edilen membran lipid fosfatidilinositol 4,5-difosfat (PIP2), serin

treonin kinaz Akt'ye bağlanır ve ardından Akt aktive edilir (Wang & Deng, 2023). PTEN, PI3K/AKT/mTOR yolağını negatif olarak düzenler.

HCC'de yapılan mikrodizi analizi, PTEN kaybının ve p-mTOR ve p-Akt'nin yukarı regülasyonunun vasküler invazyon, intrahepatik metastaz ve tümör derecelendirilmesinde rol oynadığını gösterdi (Chen ve Wang, 2015). HCC tümörlerinin %50'sinde PTEN ekspresyonunun azalması, apoptozu inhibe eden ve tümör oluşumunu indükleyen PI3K/AKT/mTOR yolağının aktivasyonuna yol açar (Zhou vd., 2011). Bununla birlikte en sık mutasyona uğrayan genler PTEN (%5), PIK3CA (%4), MTOR (%4) ve AKT2'dir (%2) (Campbell vd., 2020). Yapılan bir çalışmaya göre SYK, R1 proteomik sınıfında selektif olarak yukarı doğru düzenlenir, RHEB, R2 proteomik sınıfta selektif olarak yukarı doğru düzenlenir ve AKT1, LK1, pS6K ve DUSP4, R3 proteomik sınıfında selektif olarak yukarı doğru düzenlenir (Fujita vd., 2022, Pessino vd., 2024).

PI3K/AKT/mTOR yolağının FDA onaylı veya henüz onay almamış olan araştırma aşamasındaki inhibitörleri, klinik öncesi veya klinik çalışmalarda HCC tedavisi için test edilmektedir. Copanlisib bir PI3K inhibitörüdür ve nivolumab (NCT03735628) ile kombinasyon halinde bir klinik deneyde test edilmektedir ve bununla birlikte sorafenib ile kombinasyon halinde bir in vitro modelde güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir (Ye vd., 2019). Bir AKT inhibitörü olan MK2206, tedaviye yanıt vermeyen HCC hastalarında test edilmektedir (NCT01239355). Bir mTOR inhibitörü olan Everolimus, HCC hastalarında, TACE (NCT01239355) veya sorafenib ile kombinasyon halinde veya tek başına klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (Zhu vd., 2011). İleri evre veya metastatik HCC hastalarında ikili bir mTOR inhibitörü olan Sapanisertib, test edilmektedir (NCT02575339) (Pessino vd., 2024) Fakat bugüne kadar HCC'de PI3K/AKT/mTOR'un hedeflenmesiyle yapılan çalışmalar, kanser progresyonu ve ilaç direnci nedeniyle tam anlamıyla başarılı olamamıştır.

2.4. JAK/STAT Yolağı

JAK/STAT yolağı, çeşitli sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından aktive edilen bir sinyal yolağıdır. Bu yolak, hücre farklılaşması, proliferasyon ve apoptoz gibi birçok işlevde rol oynar. Bu yolakta, sitokinlerin bağlanması JAK ailesinin dört üyesinin (Jak1, Jak2, Jak3 ve Tyk2) fosforilasyonunu indükler, ardından altı üyeden oluşan STAT ailesinin (Stat1,

Stat2, Stat3, Stat4, Stat5 ve Stat6) aktivasyonu gerçekleşir (Aittomäki ve Pesu, 2013). JAK'ların tirozin fosforilasyonu bu yolağın aktivasyonuna yol açar.

HCC'de, JAK'larda kazanım fonksiyonlu mutasyonların JAK/STAT yolu aktivasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (Thomas vd., 2015). Hepatit B ile ilişkili HCC hastalarının %9'unda JAK1'de missense mutasyonlar tanımlanmıştır. İn vitro çalışmalarda, bu mutasyonlar JAK1 ve STAT3'ün fosforilasyonunu artırır ve sitokin-bağımsız büyümeye olanak tanır (Kan vd., 2013). JAK stimülasyonu ile STAT aktivasyonu, hücre proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması ve apoptozun başlatılmasına yol açar. HCC'de, inaktive edilmiş JAK bağlayıcı proteinler ve aktifleşmiş JAK/STAT yolu rapor edilmiştir (Calvisi vd., 2013, Dimri & Satyanarayana, 2020).

Primer HCC'nin tüm genom analizi, hastaların %9.1'inin JAK1'de aktivasyon mutasyonlarına sahip olduğunu ve virüsle ilişkili karaciğer kanserlerinin proteogenomik karakterizasyonunun JAK2'nin HCC'nin bir alt sınıfında aşırı eksprese edildiğini ortaya koydu (Kan vd., 2013). Wnt yolu ile birlikte, JAK/STAT HCC'deki ana onkojenik yoldur. Birçok JAK inhibitörü kanser tedavisi için klinik deneylerde test edilmektedir, fakat bugüne kadar HCC hastalarını içeren klinik deneme bulunmamaktadır (Pessino vd., 2024).

Literatürde, HCC hücre hatları veya tümörden türetilmiş hücreler üzerinde JAK inhibitörlerinin preklinik testlerinin genel olarak tümör hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu azalttığını gösteren bazı raporlar vardır (Zhou vd., 2018). STAT3, JAK/STAT hedefli tedavi için yükselen bir adaydır, çünkü çeşitli kanserlerde, HCC dahil, onkogenez, metastaz ve ilaç direnci ile ilişkili sürekli aktivasyonu vardır (Lee vd., 2019). Ancak, STAT3'ü seçici olarak hedefleyen FDA veya EMA onaylı bir ilaç yoktur. Bazı STAT3 spesifik inhibitörleri şu anda klinik deneylerde hem tek ajan olarak hem de diğer ilaçlarla kombinasyon halinde test edilmektedir. Bunlar napabucasin, OPB-111077, OPB-31121, TT1-101 (NCT03195699) ve AZD9150 gibi HCC'de Faz I veya II klinik deneylerde de test edilmektedir (Pessino vd., 2024). Preklinik çalışmalar, STAT3 inhibitör moleküllerinin HCC'nin radyosensitivitesini artırmada ve proliferasyonu azaltmada ve apoptozu teşvik etmede etkili olduğunu göstermiştir (Mohan vd., 2014).

2.5. Wnt/ β-katenin Yolağı

Wnt/β-katenin sinyal yolağı, hücre çoğalması, anjiyogenez ve anti-apoptoz gibi süreçlerde kritik bir rol oynar. Wnt ligandlarının hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması, β-katenin seviyelerinin artmasına ve çekirdeğe geçmesine neden olarak, çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenler. HCC hastalarının %30-40'ında β-katenin geninde ve %8-13'ünde AXIN1/AXIN2 genlerinde mutasyonlar tespit edilmiştir ve HCC tümörlerinin %50-70'inde sitoplazma ve çekirdekte artan β-katenin seviyeleri gözlemlenmiştir, bu da tümör hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder (Dimri ve Satyanarayana, 2020).

Wnt sinyal yolu, tümör oluşumu ve kanser ilerlemesinde önemli bir rol oynayan 25 gen içerir. Bu genler arasında SFRP1, SFRP2, SFRP4, SFRP5, CTNNB1 ve APC bulunur (Campbell vd., 2020). Özellikle HCC örneklerinin %62,5'inde bu yolakta düzensizlikler görülmüştür (Kan vd., 2013). HCC'de sık görülen mutasyonlar arasında CTNNB1, AXIN1 ve APC yer alır. Ayrıca, DKK1, HCC'nin erken evrelerinde biyolojik bir belirteç olarak kabul edilir (Pessino vd., 2024).

Klinik çalışmalarda test edilen ilaçlar arasında, sınıfının ilk oral olarak aktif β-katenin antagonisti olan E7386, lenvatinib (NCT04008797) veya pembrolizumab (NCT05091346) ile kombinasyon halinde HCC'de test edilmektedir (Yamada vd., 2021). Bir PORCN inhibitörü olan CGX1321 ve bir DKK1 inhibitörü olan DKN-01-mAb, ilerlemiş karaciğer kanseri olan hastalarda diğer ilaçlarla kombinasyon halinde klinik denemelerden geçmektedir (NCT02675946 ve NCT03645980). FZD8/Wnt kompleksinin bir antagonisti olan OMP-54F28, HCC tedavisine yönelik Faz I klinik çalışmalarda test edilmiştir (NCT02069145) (Pessino vd., 2024). Wnt/β-katenin yolunu hedef alan birçok inhibitör geliştirilmiş olsa da çok azı klinik deneme aşamasına gelmiş ve hiçbiri FDA veya EMA tarafından onaylanmamıştır.

2.6. Hippo Yolağı

Hippo-YAP/TAZ yolağı, hücrede proliferasyonu, apoptozu ve çeşitli stres tepkilerini düzenleyerek çeşitli hücresel süreçleri kontrol eden, organ büyüklüğünü ve gelişimini modüle eden evrimsel olarak korunmuş bir yolaktır (Dimri & Satyanarayana, 2020). Önemli bir tümör baskılayıcı olarak kabul edilen Hippo-YAP/TAZ yolağının merkezi, temel bir kinaz kaskadından oluşur. Hippo-YAP/TAZ yolu, hücre temas inhibisyonunu etkiler ve aktivitesi birçok

düzeyde düzenlenebilir. Merkezinde, MST1/2 kinaz ve SAV1 tarafından oluşturulan kompleks, LATS1/2'yi aktive eder. Ardından, LATS1/2 kinaz, transkripsiyonel koaktivator olan YAP/TAZ'ı fosforile eder ve inhibe eder. Hippo-YAP/TAZ yolu inhibe edilirse, YAP/TAZ çekirdeğe girer ve transkripsiyon faktörleri (TEAD1-4, vb.) ile etkileşime girerek gen ekspresyonunu indükler ve böylece hücre hayatta kalmasını, proliferasyonunu, metastatik gelişimi ve kök hücre sürekliliğinin korunmasını düzenler (Wang & Deng, 2023).

Hippo yolağının düzensizliği, HCC'de tümör gelişiminde kritik bir rol oynar. HCC hastalarının yaklaşık %50'sinde YAP'ın anormal aşırı ekspresyonu ve nükleer lokalizasyonu görülmektedir (Dimri & Satyanarayana, 2020). Bir çalışmada, HCC tümör dokusunda, komşu tümörsüz dokuya kıyasla YAP protein ve mRNA seviyelerinde önemli bir artış tespit edilmiştir (Steinhardt vd., 2008) YAP transgenik farelerle yapılan çalışmalar, YAP aşırı ekspresyonunun HCC gelişimine yol açtığını ve Hippo yolağının düzensizliği ile karaciğer tümorogenezi arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Xu vd., 2013). Yapılan çalışmalar doğrultusunda, Hippo yolağını hedefleme konusunda önemli bir terapötik potansiyel olabileceği söylenebilir.

2.7. Notch Yolağı

Notch yolağı, hepatoselüler karsinom (HCC) metastazının oluşumu ve gelişiminde önemli bir düzenleyici rol oynar. Notch sinyalleşmesi, komşu hücrelerdeki transmembran ligandların, transmembran reseptörleri aktive etmesi yoluyla gerçekleşir. Ligand bağlanmasının ardından, işlevsel ekstraselüler domain (NECD), transmembran hücre içi domain (TM-NICD) tarafından TACE (TNF-α ADAM: metalloproteinaz invertaz) aracılığıyla kesilir. Sinyal alan hücrelerde, γ-sekretaz TM'den NICD'yi serbest bırakır, bu da nükleer translokasyona ve transkripsiyon faktörü komplekslerine bağlanmaya yol açar, böylece klasik Notch hedef genleri (P21, Myc ve HES ailesi üyeleri) aktive edilir(Wang & Deng, 2023).

Notch sinyalleşmesi, hem normal karaciğer gelişiminde hem de karaciğer tümör oluşumunda önemli bir rol oynar. Notch sinyalleşmesinin HCC'deki rolüne dair mevcut veriler tartışmalıdır. Bazı raporlar, Notch yolağının HCC'de bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğünü öne sürmektedir. Notch yolağının aktivasyonu, retinoblastoma yolunu inaktive

ederek HCC hücre proliferasyonunu ve tümör büyümesini azaltmıştır . (Viatour vd., 2011). Ancak, daha fazla kanıt, Notch'un HCC gelişiminde kanserojen bir rol oynadığını desteklemektedir. Notch1, Notch3 ve Notch4, HCC'de yaygın olarak aşırı eksprese edilmiştir ve Notch3 ve Notch4 sırasıyla HCC dokularının %78 ve %68'inde tespit edilmiştir (Gramantieri vd., 2007). Aktive edilmiş Notch sinyalleşmesinin, fare modellerinde karaciğer tümörü oluşumunu teşvik ettiği de gösterilmiştir (Villanueva vd., 2012).

Notch yolağının HCC proliferasyonu, invazyonu ve metastazındaki rolü nedeniyle, birçok çalışma Notch'un HCC tedavi hedefi olarak potansiyelini ortaya koymuştur. Notch1 ekspresyonu, primer HCC vakalarında ve uzak metastazlarda çok yüksektir ve vaskülojik mimikri yapıları sadece metastazlı HCC hastalarında gözlemlenmiştir. Bu çalışma, Notch1'in kanser anjiyogenezini başlatmak için endotel progenitor hücreleri üzerinde etkili olabileceğini önermektedir. (Zhu vd., 2014) Notch sinyalinin aşağı regülasyonunun, Notch spesifik γ-sekretaz inhibitörleri kullanılarak HCC hücre büyümesini in vitro ve tümör büyümesini in vivo olarak inhibe edebileceğini öneren çalışmalar da mevcuttur (Huang vd., 2019, Gao vd., 2012). Bu çalışmalar, Notch sinyal yolunu hedeflemenin, tek başına veya diğer antikanser ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilecek potansiyel yeni bir HCC tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

2.8. Hedgehog Yolağı

Kanonik hedgehog sinyal yolağı, hedgehog (HH) ligandlarının Patched-1 (PTCH-1) ile birleşmesinden sonra Smoothened (SMO) proteinini serbest bırakması ve glioma ile ilişkili onkogenin (GLI) nükleusa translokasyonunu arttırması ile işler. Bağlı olan, GLI ile Fused proteinin (SUFU) baskılayıcısı ayrılır. Daha sonra GLI aktivatör formu (GLIa), hücre hayatta kalması için B-hücre lenfoma-2 (Bcl 2) geni; hücre proliferasyonu için c-Myc geni; migrasyon ve invazyon için matriks metalloproteinaz (MMP) geni; anjiyogenez için Forkhead Box-F 1 (FoxF 1) geni; kanser kök hücreleri için prominin (PROM); hücre proliferasyonu, göç ve invazyon için homeobox D8 (HOXD8; Homo sapiens) geni gibi hedef genlerin ifadelerini düzenler (Jeng vd., 2024).

HCC'de, HH sinyal yolağı gelişim ve invazyonda önemli bir rol oynar ve anormal şekilde aktif olduğu gösterilmiştir (Wang vd., 2013, Arzumanyan vd., 2012). Transmembran proteinler Ptch1 ve Gli1'in ekspresyonu, insan

HCC'lerinin %50'sinde tespit edilmiştir, bu da bu yolun HCC'lerde sıkça aktive olduğunu göstermektedir. Sicklick ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı ilk çalışma, kanser hücrelerinde Shh, Ptch, Smo ve Gli1'in artan ekspresyonu ile HH sinyalleşmesinin aktive olduğunu göstermiştir. Ayrıca, artan Smo seviyeleri, HCC nodüllerinin artan boyutları ile ilişkilendirilmiştir (Sicklick vd., 2005).

Jeng, PTCH-1 mRNA'nın aşırı ekspresyonunun HCC'nin invaziv özellikleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur; bu özellikler arasında yüksek AFP değeri, daha büyük tümör boyutu, vasküler invazyon ve TNM (tümör boyutu-lenf nodu metastazı- uzak metastaz) evresi yer almaktadır. Tümör boyutu, HCC'de portal ven invazyonu ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Jeng vd., 2013).

Başka bir çalışmada, SHH'nin kapsüler bütünlük, portal ven invazyonu ve uzak metastaz ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir. Bu bulguları destekleyen ek kanıtlar, SHH seviyelerinin yüksek olmasının HCC'de portal ven invazyonunu gösterdiğini bildiren diğer bir çalışma tarafından sağlanmıştır (Li vd., 2021). HCC'nin ilerlemesinde transformasyon büyüme faktörü β 1/SMAD 3 (TGF-β-1/SMAD 3/GLI-2) aracılığıyla gerçekleşen kanonik olmayan hedgehog aktivasyonunun rolü açıklığa kavuşturulmuştur (Ding vd., 2024).

Özetle, SMO, GLI, Hh-FOXM1-TPX2 ve TGF-β-1/SMAD 3 aracılığıyla gerçekleşen kanonik olmayan hedgehog aktivasyonu, hepatokarsinogenez ve tümör büyümesinde rol oynamaktadır. HH sinyal yolunun inhibitörleri arasında GDC-0449, siklopamin, KADD-siklopamin, GANT 61 gibi ajanlar ve PI3K/Akt yolağının baskılanması, PARD3 sinyal yolağının baskılanması, TGF-beta 1/SMAD 3/GLI-2 sinyal yolağının baskılanması gibi çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Jeng vd., 2024). Ancak, bu inhibitörlerin çoğu deneysel olup klinik uygulamaları hala sınırlıdır.

3. ÇOKLU HEDEFLI TIROZIN KINAZ İNHIBITÖRLERI VE ANTIANJIYOJENIK AJANLAR

3.1. Sorafenib

Sorafenib, çoklu hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Başlıca hedefleri arasında Ras/Raf/MAPK yolağı, VEGF yolağı ve FMS-benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) bulunmaktadır. Bu nedenle, sorafenib doğrudan tümörler veya anjiyogenez üzerinde etkili olarak tümör büyümesini inhibe eder (Wilhelm vd. 2006, Liu vd., 2006). 2007 yılında, ileri evre hepatoselüler karsinom (HCC) için birinci basamak tedavide sistemik tedavinin plaseboya göre sonuçları iyileştirdiği ilk kez gösterilmiştir. SHARP ve Asia-Pacific çalışmalarının başarısı, ileri evre HCC için sorafenib'in birinci basamak hedefli tedavi olarak onaylanmasını sağladı, bu da sistemik tedavi döneminin başlangıcı olmuştur (Llovet vd., 2008, Cheng vd., 2009). Bu kilometre taşından sonra, neredeyse tüm klinik denemeler sorafenib etrafında odaklamıştır ve bu ilaç, HCC hastalarının prognozunu iyileştirmek amacıyla yeni ilk basamak ajanlarla karşılaştırılan ve değerlendirilen bir kontrol olarak kullanılmıştır.

3.2. Lenvatinib

Sorafenib'in HCC tedavisinde onaylanmasının ardından, ileri evre HCC için ikinci birinci basamak hedefli ajanının ortaya çıkması on yıldan fazla sürmüştür. Lenvatinib, VEGFR1-3, PDGFR, KIT, FGFR1-4 ve RET'i inhibe eden, oral olarak aktif çok hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür. Aktive olmuş FGF yollarının engellenmesi ve güçlü anti-anjiyojenik aktivite, antitümör aktivitelerinin temelini oluşturur (Matsuki vd., 2018)

Lenvatinib, Kudo ve arkadaşları tarafından yayınlanan REFLECT çalışmasının (randomize faz III eşdeğerlik çalışması) sonuçlarına dayanarak ileri evre HCC'de birinci basamak tedavi için onaylanmıştır (Kudo vd., 2018) Lenvatinib'in onaylanmasından bu yana çeşitli çok merkezli "gerçek dünya koşulları" verileri, lenvatinib'in etkinliğini önceki tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavilerinden bağımsız olarak doğruladı.(Hiraoka vd., 2019) Ayrıca, lenvatinib monoterapisi, portal ven invazyonu olduğunda, ameliyat edilemeyen HCC'de 4 yıldan fazla antitümör aktivitesi göstermiştir (Takeda vd., 2019)

3.3. Donafenib

Donafenib, sorafenib'in bir türevidir ve daha olumlu farmakokinetik özelliklere sahiptir; bu özellikler, özellikle karaciğer ilaç metabolizma enzimlerine duyarlılığı azaltması nedeniyle önemlidir. Çin'de yapılan bir çalışma (ZGDH3), ileri evre karaciğer kanseri olan hastaların birinci basamak tedavisinde donafenib ve sorafenib'in etkinliğini ve tolere edilebilirliğini doğrudan karşılaştırmıştır. Donafenib grubunda medyan genel sağkalım (OS) süresi, sorafenib grubuna kıyasla daha uzun bulunmuştur (12.1 ay vs. 10.3 ay, HR 0.831, %95 CI, 0.699–0.988) (Qin vd., 2021) Donafenib, daha önce sistemik tedavi almamış, ameliyat edilemeyen HCC hastalarının tedavisi için Çin'de onaylanmıştır (Keam ve Duggan 2021).

3.4. Regorafenib

Oral bir multikinaz inhibitörü olan regorafenib, sorafenibe zayıf yanıt veren hepatoselüler karsinom (HCC) hastaları için önemli bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır (Juengpanich ve ark., 2020). Sorafenib üzerinde ilerlemeyi takiben refrakter metastatik kolorektal kanser, ileri gastrointestinal stromal tümörler ve rezekte edilemeyen HCC tedavisi için onaylanmıştır (Grothey et al., 2020). Çalışmalar, regorafenibin agresif kanser modellerinde karaciğer metastazlarının oluşumunu önlemek de dahil olmak üzere tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı inhibe ettiğini göstermiştir (Abou-Elkacem ve ark., 2013). İlaç, karaciğer ve gastrointestinal kanserlerin klinik öncesi modellerinde anti-tümöral aktivite göstermiştir ve bu sayede ilerlemiş HCC için ikinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır (Fondevila ve ark., 2019).

Regorafenibin etki mekanizması, c-KIT, RET, BRAF, VEGFR1-3, TIE2, PDGFR-β ve FGF reseptörü gibi kanser progresyonu için kritik olan çeşitli reseptör tirozin kinazların (RTK'lar) inhibe edilmesini kapsamaktadır (Serra, 2023). Ek olarak, regorafenibin apoptozu indüklediği ve mesane kanserinde MAPK/NF-κB modülasyonlu tümör progresyonunu inhibe ettiği ve çeşitli kanser türlerinde potansiyelini sergilediği bulunmuştur (Chiang ve ark., 2019). Ayrıca anti-PD-1/PD-L1 tedavisinin etkinliğini artırmada umut vaat ettiği gösterilmiş ve immünomodülatör etkilerinin altı çizilmiştir (Liu ve ark., 2022).

3.5. Cabozantinib

Antianjiyojenik ajan olan cabozantinib, lenvatinib ve ramucirumab gibi diğer ajanlarla birlikte randomize kontrollü çalışmalarda ileri evre HCC'de antitümör aktivite sergilemiştir (Lin ve ark., 2018). Cabozantinib, diğerlerinin yanı sıra VEGF reseptörlerini, MET ve AXL'yi hedef alarak tümör büyümesini inhibe eder (Abou-Alfa ve ark., 2018). Çalışmalar, bir multi-tirozin kinaz inhibitörü olarak cabozantinibin VEGFR, MET ve TAM reseptör kinaz ailesi gibi HCC patogenezinde yer alan kilit yolakları hedef aldığını göstermiştir (El-Khoueiry ve ark., 2021). Önceden tedavi görmüş ileri evre HCC hastalarında cabozantinib, plaseboya kıyasla genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (Abou-Alfa et al., 2018; Kelley et al., 2021). Ayrıca, cabozantinibin HCC hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu inhibe ettiği, apoptozu indüklediği ve APG-1252 gibi diğer ajanlarla birleştirildiğinde sinerjik etkiler sergilediği bulunmuştur (Di, 2024). Gerçek dünya verileri, cabozantinibin rezekte edilemeyen HCC'deki etkilerini daha da desteklemiştir (Tovoli ve ark., 2021).

Devam eden araştırmalar, cabozantinibin atezolizumab gibi immünoterapilerle kombinasyonlarını araştırmakta ve potansiyeli olabilecek gelişmiş tedavi sonuçları önermektedir (Kelley ve ark., 2020). İlaç ayrıca immünomodülatör etkileri ve terapötik etkinliğine katkıda bulunabilecek immünojenik hücre ölümünü indükleme yeteneği açısından da araştırılmıştır (Scirocchi ve ark., 2021). Karşılaştırmalı etkinlik açısından, cabozantinib ileri evre HCC'de genel sağkalım faydası göstermiştir ve regorafenib, ramucirumab ve pembrolizumab ile birlikte daha etkili tedavi seçeneklerinden biri olarak konumlandırılmıştır (Wu, 2023). Ayrıca, cabozantinib, sorafenib gibi birinci basamak tedavilerin ötesinde gelişmiş sağkalım sonuçları sunan, ilerlemiş HCC için değerli bir ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir (Giuliani ve ark., 2020).

3.6. Apatinib

Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR2) tirozin kinazın seçici bir inhibitörü olan apatinib, hepatosellüler karsinom (HCC) tedavisinde etkinlik göstermiştir. Çalışmalar, apatinibin HCC'de PI3K/AKT sinyal yolağını baskılayarak radyasyonun etkisini güçlendirebileceğini ve HCC tedavisinde bir radyosensitizer olarak potansiyelini ortaya koyduğunu

göstermiştir Liao ve diğerleri (2019). Orta ve ileri evre HCC hastalarında apatinib umut verici etkinlik ve güvenlik profilleri göstermiştir. Bu hastalarda apatinibi değerlendiren prospektif bir çalışma, apatinibin bir tedavi seçeneği olarak potansiyelini göstermiş ve oral apatinib alan hastalar olumlu sonuçlar göstermiştir (Yu ve ark., 2018). Ayrıca, apatinib HCC için kombinasyon tedavilerinde araştırılmıştır. Örneğin, apatinibin TACE ile birleştirilmesi, ilerlemiş HCC tedavisinde etkinlik göstermiştir ve kombinasyon tedavisi umut verici etkinlik ve yönetilebilir güvenlik profilleri sergilemiştir (Zhou ve ark., 2020)

4. İMMUN-KONTROL NOKTASI İNHIBITÖRLERI (MONOKLONAL ANTIKORLAR) VE KOMBINASYON TEDAVILERI

Atezolizumab ve bevacizumab kombinasyon tedavisi, özellikle kombinasyon halinde, hepatosellüler karsinom (HCC) için oldukça etkili bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Atezolizumab ve bevacizumab kombinasyonu, IMbrave150 çalışmasında Kudo ve arkadaşlarının (2023) gösterdiği gibi %44'lük bir yanıt oranı ile orta evre HCC tedavisinde dikkate değer bir etkinlik göstermiştir. Bu kombinasyon tedavisi, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından sorafenibi geride bırakarak rezekte edilemeyen HCC'de birinci basamak tedavi için ana seçenek haline gelmiştir (Itoh & Ikeda, 2022). Bir PD-L1 monoklonal antikoru olan atezolizumab, bir anti-VEGF monoklonal antikoru olan bevacizumab ile kombine edildiğinde, ilerlemiş HCC için uygulanan standart tedavi haline gelmiştir (Wang ve ark., 2021).

Çalışmalar, atezolizumab artı bevacizumab kombinasyon tedavisinin, ilerlemiş hepatoselüler karsinomlu hastaların tedavisinde olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir (Ventura, 2023). ‘‘Gerçek dünya deneyimleri’’, sorafenib ile karşılaştırıldığında atezolizumab artı bevacizumab ile tedavi edilen ileri evre HCC hastalarında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda iyileşmeler olduğunu da göstermiştir (Yiu, 2023). Ayrıca, atezolizumab ve bevacizumab kombinasyonu, sorafenib ve lenvatinib gibi daha önce önerilen tedavilerin yerini alarak, ileri evre HCC için ilk basamak tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (Vithayathil ve ark., 2022). Atezolizumab artı bevacizumabın etkinliği, rezekte edilemeyen HCC için progresyonsuz sağkalım ve genel

sağkalım açısından sorafenib tedavisine üstünlüğünü gösteren çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (Maesaka ve ark., 2022). Ayrıca, kombinasyon tedavisi ileri yaş, düşük tümör yükü ve uygun inflamatuvar belirteçler gibi spesifik klinik faktörlere sahip hastalarda daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Kai, 2024). Sonuç olarak, atezolizumab ve bevacizumab kombinasyonu, hepatoselüler karsinom tedavisinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmekte, daha iyi sonuçlar sunmakta ve rezekte edilemeyen HCC için standart bir birinci basamak tedavi haline gelmektedir.

SONUÇ

Hepatoselüler karsinom (HCC) karmaşık moleküler mekanizmalara sahip, multifaktöriyel bir hastalıktır. Gelişen genetik ve epigenetik araştırmalar, HCC'nin patogenezinde rol oynayan anahtar sinyal yolaklarını ve biyobelirteçleri aydınlatmaktadır. Bu bilgi birikimi, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Günümüzde, multikinaz inhibitörleri, immün kontrol noktası inhibitörleri ve kombinasyon tedavileri gibi yaklaşımlar, HCC tedavisinde umut vaat eden sonuçlar doğurmuştur. Ancak, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesi ve tedavi direncinin üstesinden gelinmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmaların, hastaların yaşam kalitesini ve sağkalım oranlarını arttıracak yenilikçi ve etkili tedavi yöntemlerine ışık tutması umut edilmektedir.

KAYNAKÇA

Abou-Alfa, G., Meyer, T., Cheng, A., El-Khoueiry, A., Rimassa, L., Ryoo, B., … & Kelley, R.
(2018). Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. New England Journal of Medicine, 379(1), 54-63. https://doi.org/10.1056/nejmoa1717002

Abou-Elkacem, L., Arns, S., Brix, G., Gremse, F., Zopf, D., Kießling, F., … & Lederle, W. (2013). Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. Molecular Cancer Therapeutics, 12(7), 1322-1331. https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-1162

Aittomäki, S., & Pesu, M. (2013). Therapeutic targeting of the JAK/STAT pathway. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 114, 18–23. https://doi.org/10.1111/bcpt.12023

Alqahtani, A., Khan, Z., Alloghbi, A., Ahmed, T. S. S., Ashraf, M., & Hammouda, D. M. (2019). Hepatocellular carcinoma: Molecular mechanisms and targeted therapies. In Medicina (Lithuania) (Vol. 55, Issue 9). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/medicina55090526

Andrae, J., Gallini, R., & Betsholtz, C. (2008). Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes & Development, 22, 1276–1312. https://doi.org/10.1101/gad.1653708

Aravalli, R. N., Steer, C. J., & Cressman, E. N. K. (2008). Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 48, 2047–2063. https://doi.org/10.1002/hep.22580

Bertino, G., Demma, S., Ardiri, A., Proiti, M., Malaguarnera, G., Bertino, N., Malaguarnera, M., & Malaguarnera, M. (2014). Hepatocellular carcinoma: Novel molecular targets in carcinogenesis for future therapies. BioMed Research International, 2014, 203693. https://doi.org/10.1155/2014/203693

Blume-Jensen, P., & Hunter, T. (2001). Oncogenic kinase signalling. Nature, 411, 355–365. https://doi.org/10.1038/35077225

Buckley, A. F., Burgart, L. J., Sahai, V., & Kakar, S. (2008). Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in conventional

hepatocellular carcinoma. American Journal of Clinical Pathology, 129, 245–251. https://doi.org/10.1309/36D6D7QK3CYTEYKR

Calvisi, D. F., Ladu, S., Gorden, A., Farina, M., Conner, E. A., Lee, J. S., Factor, V. M., & Thorgeirsson, S. S. (2006). Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. Gastroenterology, 130(4), 1117–1128. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.006

Campbell, P. J., Getz, G., Korbel, J. O., Stuart, J. M., Jennings, J. L., Stein, L. D., Perry, M. D., Nahal-Bose, H. K., Ouellette, B. F. F., Li, C. H., et al. (2020). Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature, 578, 82–93. https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6

Cha, C., & DeMatteo, R. P. (2005). Molecular mechanisms in hepatocellular carcinoma development. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 19, 25–37. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.12.001

Chen, C., & Wang, G. (2015). Mechanisms of hepatocellular carcinoma and challenges and opportunities for molecular targeted therapy. World Journal of Hepatology, 7(15), 1964–1970. https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i15.1964

Cheng, A. L., Kang, Y. K., Chen, Z., Tsao, C. J., Qin, S., Kim, J. S., ... & Liang, H. (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncology, 10(1), 25–34. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7Chiang, C., Chung, J., & Hsu, F. (2019). Regorefenib induces extrinsic/intrinsic apoptosis and inhibits mapk/nf-κb-modulated tumor progression in bladder cancer in vitro and in vivo. Environmental Toxicology, 34(6), 679-688. https://doi.org/10.1002/tox.22734

Cuesta, Á. M., Palao, N., Bragado, P., Gutierrez-Uzquiza, A., Herrera, B., Sánchez, A., & Porras, A. (2023). New and old key players in liver cancer. International Journal of Molecular Sciences, 24, 17152. https://doi.org/10.3390/ijms242417152

Di, T. (2024). Apg-1252 combined with cabozantinib inhibits hepatocellular carcinoma through mek/erk and creb/bcl-xl pathways.. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4206490/v1

Dimri, M., & Satyanarayana, A. (2020). Molecular signaling pathways and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. Cancers, 12, 491. https://doi.org/10.3390/cancers12020491

El-Khoueiry, A., Hanna, D., wa, J., & Kelley, R. (2021). Cabozantinib: an evolving therapy for hepatocellular carcinoma. Cancer Treatment Reviews, 98, 102221. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102221

Elmas, A., Lujambio, A., & Huang, K.-L. (2022). Proteomic analyses identify therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. Frontiers in Oncology, 12, 814120. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.814120

Farazi, P. A., Glickman, J., Jiang, S., Yu, A., Rudolph, K. L., & DePinho, R. A. (2003). Differential impact of telomere dysfunction on initiation and progression of hepatocellular carcinoma. Cancer Research, 63(16), 5021–5027.

Fondevila, F., Méndez-Blanco, C., Fernández-Palanca, P., González-Gallego, J., & Mauriz, J. (2019). Anti-tumoral activity of single and combined regorafenib treatments in preclinical models of liver and gastrointestinal cancers. Experimental & Molecular Medicine, 51(9), 1-15. https://doi.org/10.1038/s12276-019-0308-1

Fujita, M., Chen, M. J. M., Siwak, D. R., Sasagawa, S., Oosawa-Tatsuguchi, A., Arihiro, K., Ono, A., Miura, R., Maejima, K., Ikata, H., et al. (2022). Proteo-genomic characterization of virus-associated liver cancers reveals potential subtypes and therapeutic targets. Nature Communications, 13, 6481.

Gao, J., Dong, Y., Zhang, B., Xiong, Y., Xu, W., Cheng, Y., et al. (2012). Notch1 activation contributes to tumor cell growth and proliferation in human hepatocellular carcinoma HepG2 and SMMC7721 cells. International Journal of Oncology, 41, 1773–1781.

Gauglhofer, C., Sagmeister, S., Schrottmaier, W., Fischer, C., Rodgarkia-Dara, C., Mohr, T., Stättner, S., Bichler, C., Kandioler, D., Wrba, F., et al. (2011). Up-regulation of the fibroblast growth factor 8 subfamily in human hepatocellular carcinoma for cell survival and neoangiogenesis. Hepatology, 53, 854–864.

Giuliani, J., Fiorica, F., & Bonetti, A. (2020). Regorafenib or cabozantinib in second or subsequent lines after sorafenib in advanced hepatocellular

carcinoma. which way to chose?. Integrative Cancer Science and Therapeutics, 7(5). https://doi.org/10.15761/icst.1000344

Golabi, P., Fazel, S., Otgonsuren, M., Sayiner, M., Locklear, C. T., & Younossi, Z. M. (2017). Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. Medicine, 96(e5904).

Gramantieri L, Giovannini C, Lanzi A, Chieco P, Ravaioli M, Venturi A. et al. Aberrant Notch3 and Notch4 expression in human hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2007;27:997–1007.

Grothey, A., Blay, J., Pavlakis, N., Yoshino, T., & Bruix, J. (2020). Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. Cancer Treatment Reviews, 86, 101993. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101993

Güller, M., Toualbi-Abed, K., Legrand, A., Michel, L., Mauviel, A., Bernuau, D., & Daniel, F. (2008). c-Fos overexpression increases the proliferation of human hepatocytes by stabilizing nuclear Cyclin D1. World Journal of Gastroenterology, 14, 6339–6346.

Heldin, C. H., & Lennartsson, J. (2013). Structural and functional properties of platelet-derived growth factor and stem cell factor receptors. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 5, a009100.

Hernandez-Gea, V., & Friedman, S. L. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. Annual Review of Pathology, 6, 425–456.

Hiraoka, A. et al. Clinical features of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions: multicenter analysis. Cancer Med. 8, 137–146 (2019).

Hiraoka, A. et al. Therapeutic potential of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: multicenter analysis. Hepatol. Res. 49, 111–117 (2019).

Huang, Q., Li, J., Zheng, J., & Wei, A. (2019). The carcinogenic role of the Notch signaling pathway in the development of hepatocellular carcinoma. Journal of Cancer, 10(6), 1570–1579.

Itoh, S. and Ikeda, M. (2022). Atezolizumab plus bevacizumab for patients with child-pugh-b in hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 11(6), 876-878. https://doi.org/10.21037/hbsn-22-432

Janevska, D., Chaloska-Ivanova, V., & Janevski, V. (2015). Hepatocellular carcinoma: Risk factors, diagnosis and treatment. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 3, 732–736.

Jeng, K. S., Chang, C. F., Tsang, Y. M., Sheen, I. S., & Jeng, C. J. (2024). Reappraisal of the Roles of the Sonic Hedgehog Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. Cancers, 16(9), 1739.

Juengpanich, S., Topatana, W., Lu, C., Staiculescu, D., Li, S., Cao, J., … & Cai, X. (2020). Role of cellular, molecular and tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: possible targets and future directions in the regorafenib era. International Journal of Cancer, 147(7), 1778-1792. https://doi.org/10.1002/ijc.32970

Kai, M. (2024). Clinical factors associated with the therapeutic efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter prospective observational study. PlosOne, 19(1), e0294590. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294590

Kan, Z., Zheng, H., Liu, X., Li, S., Barber, T. D., Gong, Z., Gao, H., Hao, K., Willard, M. D., Xu, J., et al. (2013). Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma. Genome Research, 23, 1422–1433.

International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (n.d.). Cancer today. Retrieved from https://gco.iarc.fr/today/home

Keam, S. J., & Duggan, S. (2021). Donafenib: First approval. Drugs, 81(16), 1915–1920.

Kelley, R., Miksad, R., Çiçin, İ., Chen, Y., Klümpen, H., Kim, S., … & Abou-Alfa, G. (2021). Efficacy and safety of cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma based on albumin-bilirubin grade. British Journal of Cancer, 126(4), 569-575. https://doi.org/10.1038/s41416-021-01532-5

Kelley, R., Oliver, J., Hazra, S., Benzaghou, F., Yau, T., Cheng, A., … & Rimassa, L. (2020). Cabozantinib in combination with atezolizumab versus sorafenib in treatment-naive advanced hepatocellular carcinoma: cosmic-312 phase iii study design. Future Oncology, 16(21), 1525-1536. https://doi.org/10.2217/fon-2020-0283

Kudo, M. (2011). Signaling pathway and molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. Digestive Diseases, 29, 289–302.

Kudo, M. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 391, 1163–1173 (2018).

Kudo, M., Aoki, T., Ueshima, K., Tsuchiya, K., Morita, M., Chishina, H., … & Izumi, N. (2023). Achievement of complete response and drug-free status by atezolizumab plus bevacizumab combined with or without curative conversion in patients with transarterial chemoembolization-unsuitable, intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a multicenter proof-of-concept study. Liver Cancer, 12(4), 321-338. https://doi.org/10.1159/000529574

Lee, C.; Cheung, S.T. STAT3: An Emerging Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinoma. Cancers 2019, 11, 1646.

Liao, J., Jin, H., Li, S., Xu, L., Peng, Z., Wei, G., … & Peng, S. (2019). Apatinib potentiates irradiation effect via suppressing pi3k/akt signaling pathway in hepatocellular carcinoma. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 38(1). https://doi.org/10.1186/s13046-019-1419-1

Liu, C. Y., Chen, K. F., & Chen, P. J. (2015). Treatment of liver cancer. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5(a021535).

Liu, J., Tao, H., Yuan, T., Li, J., Li, J., Liang, H., … & Zhang, E. (2022). Immunomodulatory effects of regorafenib: enhancing the efficacy of anti-pd-1/pd-l1 therapy. Frontiers in Immunology, 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.992611

Liu, L., Cao, Y., Chen, C., Zhang, X., McNabola, A., Wilkie, D., et al. (2006). Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. Cancer Research, 66(24), 11851–11858.

Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J. F., de Oliveira, A. C., Santoro, A., Raoul, J. L., Forner, A., Schwartz, M., Porta, C., Zeuzem, S., Bolondi, L., Greten, T. F., Galle, P. R., Seitz, J. F., Borbath, I., Häussinger, D., Giannaris, T., … SHARP Investigators Study Group (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine, 359(4), 378–390.

Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., Lencioni, R., Koike, K., Zucman-Rossi, J., & Finn, R. S. (2021). Hepatocellular carcinoma. In Nature Reviews Disease Primers (Vol. 7, Issue 1). Nature Research. https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3

Llovet, J. M., Pinyol, R., Kelley, R. K., El-Khoueiry, A., Reeves, H. L., Wang, X. W., Gores, G. J., & Villanueva, A. (2022). Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. In Nature Cancer (Vol. 3, Issue 4, pp. 386–401). Nature Research. https://doi.org/10.1038/s43018-022-00357-2

Maesaka, K., Sakamori, R., Yamada, R., Doi, A., Tahata, Y., Miyazaki, M., … & Takehara, T. (2022). Comparison of atezolizumab plus bevacizumab and lenvatinib in terms of efficacy and safety as primary systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma. Hepatology Research, 52(7), 630-640. https://doi.org/10.1111/hepr.13771

Matsuki, M., Hoshi, T., Yamamoto, Y., Ikemori-Kawada, M., Minoshima, Y., Funahashi, Y., et al. (2018). Lenvatinib inhibits angiogenesis and tumor fibroblast growth factor signaling pathways in human hepatocellular carcinoma models. Cancer Medicine, 7(6), 2641–2653.

Merle, P., & Trepo, C. (2009). Molecular mechanisms underlying hepatocellular carcinoma. Viruses, 1, 852–872.

Miura, S., Mitsuhashi, N., Shimizu, H., Kimura, F., Yoshidome, H., Otsuka, M., Kato, A., Shida, T., Okamura, D., & Miyazaki, M. (2012). Fibroblast growth factor 19 expression correlates with tumor progression and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma. BMC Cancer, 12, 56.

Mohan, C.D.; Bharathkumar, H.; Bulusu, K.C.; Pandey, V.; Rangappa, S.; Fuchs, J.E.; Shanmugam, M.K.; Dai, X.; Li, F.; Deivasigamani, A.; et al. Development of a Novel Azaspirane That Targets the Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) Pathway in Hepatocellular Carcinoma in Vitro and in Vivo. J. Biol. Chem. 2014, 289, 34296–34307.

Muto J., Shirabe K., Sugimachi K., & Maehara Y. (2014). Review of angiogenesis in hepatocellular carcinoma. Hepatology Research, 45, 1–9.

Ningarhari, M., et al. (2021). Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target. Journal of Hepatology, 74, 1155–1166.

Paur, J., Nika, L., Maier, C., Moscu-Gregor, A., Kostka, J., Huber, D., Mohr, T., Heffeter, P., Schrottmaier, W. C., Kappel, S., et al. (2015). Fibroblast growth factor receptor 3 isoforms: Novel therapeutic targets for hepatocellular carcinoma? Hepatology, 62, 1767–1778.

Qi, R., An, H., Yu, Y., Zhang, M., Liu, S., Xu, H., et al. (2003). Notch1 signaling inhibits growth of human hepatocellular carcinoma through induction of cell cycle arrest and apoptosis. Cancer Research, 63, 8323–8329.

Qin, S., Bi, F., Gu, S., Bai, Y., Chen, Z., Wang, Z., et al. (2021). Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A randomized, openlabel, parallel-controlled phase II-III trial. Journal of Clinical Oncology, 39(27), 3002–3011. https:// doi. org/ 10. 1200/ JCO. 21.00163

Pessino, G., Scotti, C., & Maggi, M. (2024). Hepatocellular Carcinoma: Old and Emerging Therapeutic Targets. In Cancers (Vol. 16, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/cancers16050901

Roberts, L. R., & Gores, G. J. (2005). Hepatocellular carcinoma: Molecular pathways and new therapeutic targets. Seminars in Liver Disease, 25, 212–225.

Roberts, L. R., & Gores, G. J. (2005). Hepatocellular carcinoma: Molecular pathways and new therapeutic targets. Seminars in Liver Disease, 25, 212–225.

Russo, F. P., Zanetto, A., Pinto, E., Battistella, S., Penzo, B., Burra, P., & Farinati, F. (2022). Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Where do we stand? International Journal of Molecular Sciences, 23(500).

Scirocchi, F., Napoletano, C., Pace, A., Koshkaki, H., Filippo, A., Zizzari, I., … & Rughetti, A. (2021). Immunogenic cell death and immunomodulatory effects of cabozantinib. Frontiers in Oncology, 11. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.755433

Semela, D., & Dufour, J.-F. (2004). Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology, 41, 864–880.

Serra, M. (2023). Small molecules against metastatic tumors: concrete perspectives and shattered dreams. Cancers, 15(16), 4173. https://doi.org/10.3390/cancers15164173

Steinhardt, A.A.; Gayyed, M.F.; Klein, A.P.; Dong, J.; Maitra, A.; Pan, D.; Montgomery, E.A.; Anders, R.A. Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. Hum. Pathol. 2008, 39, 1582–1589.

Subbiah, V., Coleman, N., Piha-Paul, S. A., Tsimberidou, A. M., Janku, F., Rodon, J., Pant, S., Dumbrava, E. E. I., Fu, S., Hong, D. S., Zhang, S., Sun, M., Jiang, Y., Roszik, J., Song, J., Yuan, Y., Meric-Bernstam, F., & Naing, A. (2024). Phase I study of mTORC1/2 inhibitor sapanisertib (CB-228/TAK-228) in combination with metformin in patients with mTOR/AKT/PI3K pathway alterations and advanced solid malignancies. Cancer Research Communications, 4(2), 378–387.

Takahashi, H., & Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clinical Science, 109, 227–241.

Takeda, H. et al. Long-term antitumor effect of lenvatinib on unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. Hepatol. Res. 49, 594–599 (2019).

Thomas, S., Snowden, J., Zeidler, M., & Danson, S. (2015). The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. British Journal of Cancer, 113, 365–371.

Tovoli, F., Dadduzio, V., Lorenzo, S., Rimassa, L., Masi, G., Iavarone, M., … & Piscaglia, F. (2021). Real-life clinical data of cabozantinib for unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Cancer, 10(4), 370-379. https://doi.org/10.1159/000515551

Ueki, T., Fujimoto, J., Suzuki, T., Yamamoto, H., & Okamoto, E. (1997). Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-met proto-oncogene in hepatocellular carcinoma. Hepatology, 25, 862–866.

Ventura, I. (2023). Atezolizumab and bevacizumab combination therapy in the treatment of advanced hepatocellular cancer. Cancers, 16(1), 197. https://doi.org/10.3390/cancers16010197

Viatour, P., Ehmer, U., Saddic, L. A., Dorrell, C., Andersen, J. B., Lin, C., et al. (2011). Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following

inactivation of the RB pathway. Journal of Experimental Medicine, 208, 1963–1976.10.

Villanueva, A. (2019). Hepatocellular Carcinoma. New England Journal of Medicine, 380(15), 1450–1462.

Villanueva A, Alsinet C, Yanger K, Hoshida Y, Zong Y, Toffanin S. et al. Notch signaling is activated in human hepatocellular carcinoma and induces tumor formation in mice. Gastroenterology. 2012;143:1660–9.

Vithayathil, M., D'Alessio, A., Fulgenzi, C., Nishida, N., Felden, J., Schulze, K., … & Sharma, R. (2022). Impact of older age in patients receiving atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma. Liver International, 42(11), 2538-2547. https://doi.org/10.1111/liv.15405

Wang, Y., Lu, L., Guan, Y., Ho, M., Lu, S., Spahn, J., … & Hsu, C. (2021). Atezolizumab plus bevacizumab combination enables an unresectable hepatocellular carcinoma resectable and links immune exclusion and tumor dedifferentiation to acquired resistance. Experimental Hematology and Oncology, 10(1). https://doi.org/10.1186/s40164-021-00237-y

Wang, Y., & Deng, B. (2023). Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers. In Cancer and Metastasis Reviews (Vol. 42, Issue 3, pp. 629–652). Springer. https://doi.org/10.1007/s10555-023-10084-4

Wilhelm, S., Carter, C., Lynch, M., Lowinger, T., Dumas, J., Smith, R. A., et al. (2006). Discovery and development of sorafenib: A multikinase inhibitor for treating cancer. Nature Reviews Drug Discovery, 5(10), 835–844.

Wu, D. (2023). Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Oncology, 13. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1274754

Xu, C.; Liu, C.; Huang,W.; Tu, S.;Wan, F. E ect of Mst1 overexpression on the growth of human hepatocellularcarcinoma HepG2 cells and the sensitivity to cisplatin in vitro. Acta Biochim. Biophys. Sin. 2013, 45, 268–279.

Xu, Y., Zhao, W., Xu, J., Li, J., Hong, Z., Yin, Z., & Wang, X. (2016). Activated hepatic stellate cells promote liver cancer by induction of myeloid-

derived suppressor cells through cyclooxygenase-2. Oncotarget, 7, 8866–8878.

Yamada, K.; Hori, Y.; Inoue, S.; Yamamoto, Y.; Iso, K.; Kamiyama, H.; Yamaguchi, A.; Kimura, T.; Uesugi, M.; Ito, J.; et al. E7386, a Selective Inhibitor of the Interaction between β-Catenin and CBP, Exerts Antitumor Activity in Tumor Models with Activated Canonical Wnt Signaling. Cancer Res. 2021, 81, 1052–1062.

Ye, L., Mayerle, J., Ziesch, A., Reiter, F. P., Gerbes, A. L., & De Toni, E. N. (2019). The PI3K inhibitor copanlisib synergizes with sorafenib to induce cell death in hepatocellular carcinoma. Cell Death Discovery, 5, 86.

Yiu, D. (2023). Real-world experiences of atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma in hong kong. Liver Cancer International, 4(3-4), 121-126. https://doi.org/10.1002/lci2.76

Yu, J.-H., Kim, J. M., Kim, J. K., Choi, S. J., Lee, K. S., Lee, J.-W., Chang, H. Y., & Lee, J. I. (2017). Platelet-derived growth factor receptor α in hepatocellular carcinoma is a prognostic marker independent of underlying liver cirrhosis. Oncotarget, 8, 39534–39546.

Yu, W., Zhang, K., Chen, S., & Liu, W. (2018). Efficacy and safety of apatinib in patients with intermediate/advanced hepatocellular carcinoma. Medicine, 97(3), e9704. https://doi.org/10.1097/md.0000000000009704

Zhan, P., Qian, Q., & Yu, L.-K. (2013). Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma tissue: A meta-analysis. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 2, 148.

Zhang, W. W., Li, L., Li, D., Liu, J., Li, X., Li, W., Xu, X., Zhang, M. J., Chandler, L. A., Lin, H., et al. (2018). The first approved gene therapy product for cancer Ad-P53 (Gendicine): 12 years in the clinic. Human Gene Therapy, 29, 160–179.

Zhou, C., Shi, Q., Liu, J., Huang, S., Yang, C., & Xiong, B. (2020). Effect of inhibiting tumor angiogenesis after embolization in the treatment of hcc with apatinib-loaded p(n-isopropyl-acrylamide-co-butyl methyl acrylate) temperature-sensitive nanogel. Journal of Hepatocellular Carcinoma, Volume 7, 447-456. https://doi.org/10.2147/jhc.s282209

Zhou, Q., Lui, V. W., & Yeo, W. (2011). Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. Future Oncology, 7(10), 1149–1167.

Zhou, Q.; Jiang, H.; Zhang, J.; Yu,W.; Zhou, Z.; Huang, P.;Wang, J.; Xiao, Z. Uridine-Cytidine Kinase 2 Promotes Metastasis of Hepatocellular Carcinoma Cells via the Stat3 Pathway. Cancer Manag. Res. 2018, 10, 6339–6355.

Zhu, A. X., Abrams, T. A., Miksad, R., Blaszkowsky, L. S., Meyerhardt, J. A., Zheng, H., Muzikansky, A., Clark, J. W., Kwak, E. L., Schrag, D., et al. (2011). Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. Cancer, 117, 5094–5102.

Zhu, M. S., Xu, L. B., Zeng, H., Shi, X. D., Wu, W. R., & Liu, C. (2014). Association of Notch1 with vasculogenic mimicry in human hepatocellular carcinoma cell lines. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 7, 5782–5791.

BÖLÜM 8

VİRAL HEPATİTLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf DEMİRTAŞ[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667906

[1] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
yusufdemirtas@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-1404-2351

GİRİŞ

Karaciğerin inflamasyonu hepatit olarak adlandırılmaktadır. Bu inflamasyonun kronikleşmesi fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma yol açabilmekte ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Hepatit; aşırı alkol tüketimi, otoimmün hastalıklar, bazı ilaçlar ve viral enfeksiyonlar gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Dünya genelinde hepatitin en önde gelen nedeni ise viral hepatitlerdir (Razavi, 2020).

Sarılık, eski uygarlıklardan beri bilinen bir durum olmasına rağmen, hepatitin viral etiyolojisi ancak son birkaç on yılda tanımlanmıştır. Viral enfeksiyonlara bağlı hepatitlerin neredeyse tamamı hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV) ve hepatit E virüsü (HEV) olmak üzere beş virüsten kaynaklanmaktadır. Viral hepatitler her yıl milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Jefferies vd., 2018).

Dünya Sağlık Örgütü 2024 Küresel Hepatit Raporu'na göre viral hepatite bağlı ölüm sayısı giderek artmaktadır. Yeni veriler, viral hepatitlere bağlı tahmini ölüm sayısının 2019'da 1,1 milyon iken, 2022 yılına gelindiğinde 1,3 milyona yükseldiğini göstermektedir. Bunların %83'ü hepatit B, %17'si ise hepatit C'den kaynaklanmaktadır. Hastalık, küresel çapta enfeksiyöz nedenlere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir. Her gün dünya genelinde 3500 kişinin hepatit B ve hepatit C enfeksiyonları nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (World Health Organization [WHO], 2024a).

Hastalıkların sıklığı, dağılımı, zaman içindeki seyri ve risk faktörleri ile ilgili bilgiler epidemiyolojik çalışmalar ile elde edilmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar; halk sağlığı önceliklerinin saptanması, koruyucu stratejilerin belirlenmesi ve sağlık hizmet sunumunun iyileştirilmesi bakımından oldukça önemlidir. Bu bölümde viral hepatitlerin beş yaygın nedeni olan hepatit A, B, C, D ve E'nin epidemiyolojisi incelenmiştir.

1. HEPATİT A

Hepatit A virüsü zarfsız, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. HAV primer olarak, enfekte kişiye temas veya kontamine su ve gıdaların tüketimi sonucu fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1,5 milyon klinik hepatit A vakası görülmektedir. İnsidans hızı; güvenli içme suyuna erişim ve sosyoekonomik indikatörlerle güçlü bir biçimde ilişkilidir. Temiz

suya erişim arttıkça ve gelir yükseldikçe HAV enfeksiyonu insidansı azalmaktadır (Franco vd., 2012; Odenwald & Paul, 2022).

Coğrafi dağılım alanları, enfeksiyonun seviyesine göre yüksek, orta ve düşük olarak gruplandırılmaktadır. Bununla birlikte, enfeksiyon her zaman hastalık anlamına gelmemektedir çünkü küçük yaşta enfekte olan çocuklar herhangi bir semptom göstermemektedir. Sağlık koşullarının ve hijyen uygulamalarının yetersiz olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde, enfeksiyon yaygındır ve çocukların yaklaşık %90'ı on yaşına gelmeden, genellikle semptomsuz olarak, HAV ile enfekte olmaktadır. Bu alanlar arasında Afrika'nın büyük bir kısmı, Asya, Orta ve Güney Amerika yer almaktadır (Franco vd., 2012; WHO, 2023a).

Orta gelirli ülkelerde ve sağlık koşulların değişken olduğu bölgelerde çocukların bir kısmı enfeksiyona yakalanmamakta ve bağışıklık kazanmadan yetişkin döneme ulaşmaktadır. Enfeksiyon genellikle geç çocukluk ve adolesan dönemde pik yapmaktadır. Paradoksal olarak, HAV bulaşı bu bölgelerde daha ileri yaş gruplarında meydana geldiğinden, hepatit A hızı, az gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksek olabilmektedir. Bu bölgelerde kontrol edilmesi zor, büyük salgınlar gözlenebilmektedir. Hijyen koşullarının iyi olduğu yüksek gelirli ülkelerde ise enfeksiyon hızları düşük seyretmektedir. Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Avustralya ve Japonya bu bölgelere örnek olarak verilebilir. Bu bölgelerde de dönem dönem salgınlar gözlenebilmektedir. Hastalık intravenöz madde kullananlar, eşcinsel erkekler ve hepatit A'nın endemik olduğu ülkelere seyahat edenler gibi belirli risk gruplarında ortaya çıkabilmektedir (Franco vd., 2012; Razavi, 2020; WHO, 2023a).

Hepatit A, dünya genelinde akut viral hepatitin en yaygın şeklidir. Enfekte kişinin yaşına bağlı olarak asemptomatik veya karakteristik hastalık semptomları ile seyreder. Kronik karaciğer hastalığına neden olmaz ancak, nadir olmakla birlikte, yüksek oranda fatal seyreden fulminan hepatite neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında dünya çapında hepatit A nedeniyle ölen kişi sayısı 7134 olarak bildirilmiştir. Bu sayı viral hepatitlere bağlı ölümlerin %0,5'ine karşılık gelmektedir (Franco vd., 2012; WHO, 2023a).

Türkiye'de HAV seroprevalansı ile ilgili çalışmalar çoğunlukla hastane tabanlıdır ve toplum tabanlı araştırma sayısı azdır. İzmir ilinde, 2013-2014 yıllarında gerçekleştirilen ve 7-80 yaşları arasında 424 kişinin dahil edildiği toplum tabanlı bir araştırmada anti-HAV IgG pozitifliği %83,2 olarak

saptanmıştır. Yaş grupları değerlendirildiğinde, anti-HAV IgG pozitifliği 65 yaş ve üzeri yaş grupta en yüksek (%100,0), 7-14 yaş grubunda ise en düşük (%18,2) bulunmuştur (Kalfaoğlu vd., 2017). Hastane tabanlı çeşitli araştırmalarda anti-HAV IgG pozitifliği çalışmanın yapıldığı yere göre değişiklik göstermekle beraber genel olarak %50'nin üzerinde ve 40 yaş üzeri grupta %90'ın üzerinde saptanmıştır (Tufekci vd., 2022; Yilmaz, 2020; Karadeniz vd., 2017; Sağlam vd., 2020).

Korunma açısından, güvenli içme suyu temini ve el yıkama gibi kişisel hijyen uygulamaları oldukça önemlidir ve toplumda HAV yayılımını azaltmaktadır (Franco vd., 2012). Hastalıktan korunmada aşılanma da önemli yöntemlerden biridir. Çocukların hemen hemen tamamının erken yaşlarda HAV ile karşılaştığı ve asemptomatik geçirdiği bölgeler için büyük ölçekli aşılama programları önerilmemektedir. Hepatit A prevalansının çok düşük olduğu bölgelerde ise aşının genel nüfus yerine yüksek risk gruplarına uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, yaygınlığın orta seviyede olduğu bölgeler için ise toplumun geneline yönelik aşılama programlarının uygulanmasını önermektedir (Odenwald & Paul, 2022).

Hepatit A aşısı, Türkiye'de 2012 yılında çocukluk dönemi aşı takvimine dahil edilmiştir ve 18. ve 24. aylarda iki doz olarak uygulanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018).

2. HEPATİT B

Hepatit B enfeksiyonuna, Hepadnaviridae ailesi ve Orthohepadnavirus cinsine ait bir DNA virüsü olan hepatit B virüsü neden olmaktadır. Bulaş sıklıkla; intravenöz madde kullanımı, cinsel temas veya anneden çocuğa vertikal geçiş yolu ile enfekte kan veya vücut sıvılarına maruziyet sonucu gerçekleşmektedir (Odenwald & Paul, 2022).

Hepatit B, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan, en yaygın bulaşıcı hastalıklardan biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri HBV ile enfektedir. Bu nüfusun yaklaşık %5'i kronik taşıyıcıdır ve bu taşıyıcıların dörtte birinde zaman içinde kronik hepatit, siroz ve hepatik karsinom gibi ciddi karaciğer hastalıkları gelişmektedir. Her yıl dünya çapında HBV'nin neden olduğu sağlık sorunlarına bağlı olarak yüz binlerce ölüm kaydedilmektedir (Jefferies vd., 2018).

Kronik enfeksiyon ve buna bağlı görülen komplikasyon riski, enfeksiyon yaşı ile ters orantılıdır. Enfeksiyonun prenatal dönemde meydana gelmesi durumunda, kronik enfeksiyon ve takip eden komplikasyonların gelişme riski yaklaşık %90'dır. Sahraaltı Afrika ve Doğu Asya ülkelerinde HBV çoğunlukla perinatal veya horizontal yolla bulaşmaktadır. Bununla birlikte, gelişmiş ülkelerde enfeksiyonların çoğu genç yetişkinlerde damar içi madde kullanımı veya yüksek riskli cinsel davranışlar nedeniyle meydana gelmektedir (Jefferies vd., 2018).

Gelişmiş ülkelerde HBV yükü aşılama sayesinde giderek azalmaktadır. Ancak HBV prevalansı, özellikle anne ve çocuk arasındaki vertikal bulaş nedeniyle dünyanın belirli bölgelerinde halen oldukça yüksek seyretmektedir. Hepatit B prevalansı bakımından coğrafi farklılıklar dikkat çekmektedir. Güneydoğu Asya, Sahraaltı Afrika ve Güney Amerika'nın bazı kısımları gibi endemik bölgelerde prevalans %8'in üzerindeyken, Kuzey Amerika gibi endemik olmayan bölgelerde bu oran %2 düzeyindedir (Odenwald & Paul, 2022).

HBV enfeksiyonu açısından sağlık çalışanları, madde bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, kan ve kan ürünü kullanmak zorunda olanlar, çok sayıda cinsel partneri olan kişiler, eşcinsel erkekler, kronik karaciğer hastalığı tanısı olan bireyler, berberler, kuaförler, güvenlik personelleri, hükümlüler, kaza vb. durumlarda ilk yardım uygulayanlar ve yüksek HBV sıklığı olan bölgeden gelen göçmenler risk grupları arasında yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018).

Türkiye’de HBV seroprevalansı ile ilgili çalışmaların ağırlıklı olarak hastane tabanlı olduğu görülmektedir. 2009-2010 yıllarında Türkiye’deki 23 ilde, 18 yaş ve üzerinde 5460 katılımcıda gerçekleştirilen toplum tabanlı bir araştırmada, HBsAg seropozitifliği %4,0 ve anti-HBc pozitifliği %30,6 olarak bulunmuştur (Tozun vd., 2015). 2010 yılında İzmir’de, 14 yaş üstü 2737 katılımcıda gerçekleştirilen bir diğer toplum tabanlı çalışmada ise HBsAg pozitifliği %2,8 ve anti-HBc pozitifliği %31,4 saptanmıştır (Köse vd., 2014). Güneydoğu Anadolu bölgesindeki dört ilde 15 yaş üstü 2888 kişide gerçekleştirilen bir çalışmada ise HbsAg %7,0 oranında pozitif bulunmuştur (Mehmet vd., 2005).

Hepatit B’nin önlenmesinde etkili aşılama en önemli stratejidir. Bebeklere doğum sonrası mümkün olan en kısa sürede (24 saat içinde) hepatit

B aşısı uygulanmalıdır. Bunu, en az dört hafta arayla iki veya üç doz aşı takip eder. Yapılan araştırmalarda kitlesel çocukluk çağı aşılama programları ile HBsAg pozitiflik oranında belirgin düşüşler saptanmıştır. Hepatit B aşısı, minimum 20 yıl süreyle koruyucu etki göstermekte ve büyük olasılıkla ömür boyu bağışıklık sağlamaktadır. HBV aşılamasının yaygınlaştırılması, HBV eliminasyonuna yönelik devam eden çok sayıda küresel sağlık planlamasının odağında yer almaktadır (Odenwald & Paul, 2022; WHO, 2024b).

Hepatit B'ye yakalanma ve hastalığın yayılma riskini azaltmak açısından alınabilecek diğer önlemler arasında; kan, vücut sıvıları veya kontamine yüzeylerle temas sonrası ellerin su ve sabunla yıkanması, cinsel partner sayısının azaltılması, kondom kullanılması, piercing ve dövme yaptırmak gibi işlemler esnasında ortak ekipman kullanımından kaçınılması ve sağlık çalışanlarının hastalığa karşı aşılanması yer almaktadır (WHO, 2024b).

Başarılı aşılama programları sayesinde birçok popülasyonda HBV prevalansında, bulaşında ve HBV ile ilişkili siroz ve kanser vakalarında önemli azalmalar sağlanmıştır. Bununla birlikte, bu olumlu sonuçlara rağmen, Hepatit B'nin önlenmesi ve kontrolü için halen çok sayıda ülkede kapsamlı ve etkili stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır (Lavanchy & Kane, 2016).

3. HEPATİT C

Hepatit C enfeksiyonu, Flaviviridae ailesinin ve Hepacivirus cinsinin bir üyesi ve tek sarmallı bir RNA virüsü olan Hepatit C virüsünden kaynaklanmaktadır. HCV, hafif bir hastalıktan siroz ve kanseri de içeren ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalıklara kadar değişen sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. HCV, vakaların çoğunda immün sistemden başarıyla kaçarak kronik hepatite neden olmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık olarak 50 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonuna sahip olduğu ve her yıl yaklaşık bir milyon yeni enfeksiyonun meydana geldiği tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 242.000 kişinin hepatit C nedeniyle hayatını kaybettiğini bildirmektedir. Bu ölümlerin büyük bir kısmı siroz ve hepatoselüler karsinoma bağlı gerçekleşmiştir (Odenwald & Paul, 2022; WHO, 2024c).

HCV temel olarak kan yoluyla bulaşan bir virüstür ve çoğu enfeksiyon, kontrolsüz kan transfüzyonlarından, güvenli olmayan enjeksiyon uygulamalarından, enjeksiyonla madde kullanımından ve güvensiz medikal

prosedürlerden kaynaklanmaktadır. Günümüzde hepatit C'ye karşı etkili bir aşı bulunmamaktadır. Doğrudan etkili antiviral ilaçlar ile, hepatit C enfeksiyonu olan kişilerin tamamına yakını (%95'inden fazlası) etkili biçimde tedavi edebilmektedir. Bu durum HCV'nin eliminasyonu açısından iddialı global girişimlerin başlatılmasına yol açmıştır. Ancak teşhis ve tedaviye erişimin düşük olması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (WHO, 2024c).

HCV'nin dünya genelinde nüfusun yaklaşık yüzde üçünü etkilediği tahmin edilmektedir ve hastalık prevalansı ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Hepatit C prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık %1,5 iken, Mısır'da bu sayı yaklaşık %15'tir. 2005 yılında, 232 araştırmanın verilerine dayanan bir sistematik derlemede küresel prevalans %2,8 olarak tahmin edilmiştir. Daha yakın dönemde, başka bir sistematik derlemede ise daha düşük bir küresel prevalans tahmini bildirilmiştir. Bununla birlikte, Batı Avrupa gibi nispeten homojen bir bölgede bile, prevalansın %0,4 ile %1,5 arasında değişebileceği ortaya koyulmuştur. Yüksek gelirli ülkelerde kronik hepatit C prevalansı genellikle %2'nin altında olsa da benzer sosyo-ekonomik koşullara sahip ülkeler arasında yüksek riskli popülasyonların büyüklüğü ve tanı/tedaviye erişimdeki farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gözlenebilmektedir. HCV prevalansının en yüksek olduğu ülkeler ise çoğunlukla düşük-orta gelirli ülkelerdir. Ayrıca, son yıllarda opioid kullanımındaki artışa bağlı olarak enfeksiyon hızının genç nüfusta oldukça hızlı biçimde artıyor olması dikkat çekicidir (Odenwald & Paul, 2022; Lanini vd., 2016).

HCV enfeksiyonu bakımından risk altındaki gruplar arasında; damar içi madde kullanan kişiler, sık kan ve kan ürünü transfüzyonu olanlar, riskli cinsel davranış öyküsü olan kişiler, organ nakli olan kişiler, hemodiyaliz hastaları, hapishane, bakımevi, kreş gibi ortak kapalı alanda yaşayan kişiler, aile içi temas riski olanlar, sağlık personeli, berber, kuaför gibi meslek grupları, immünsüpresif hastalar, piercing, dövme, toplu sünnet öyküsü olanlar yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018).

Türkiye'de gerçekleştirilen prevalans çalışmaları incelendiğinde; 2009-2010 yıllarında, 23 ilde, 18 yaş ve üzerindeki 5460 katılımcıda gerçekleştirilen toplum tabanlı araştırmada, anti-HCV pozitifliğinin %1,0 bulunduğu görülmektedir (Tozun vd., 2015). İzmir ilinde 2010 yılında, 14 yaş üstü 2737 katılımcıda gerçekleştirilen toplum tabanlı çalışmada ise anti-HCV pozitifliği

%0,3 olarak bulunmuştur (Köse vd., 2014). Hastane tabanlı ve risk gruplarında gerçekleştirilen bazı araştırmalar daha yüksek prevalanslar bildirse de Türkiye'de bu konuda gerçekleştirilen toplum tabanlı çalışmalarda genel olarak prevalansın yüzde ikinin altında olduğu görülmektedir.

Hepatit C'ye karşı etkili bir aşı henüz bulunmadığından, hastalığı önlemenin en iyi yolu virüsle temastan kaçınmaktır. Özellikle sağlık hizmeti verilen ortamlarda ve HCV enfeksiyonu riski daha yüksek olan kişiler açısından özel önem gösterilmelidir. Sağlık kuruluşlarında iğnelerin güvenli bir şekilde kullanılması ve tıbbi atıkların doğru biçimde imha edilmesi gereklidir. Madde kullanan kişiler için uygulanacak madde kullanımını bırakmaya yönelik destek programları önemlidir. Kondom gibi bariyer yöntemlerini kullanmak cinsel yolla bulaşan Hepatit C riskini azaltır. Kan bağışlarının HCV ve diğer enfeksiyonlar açısından test edilmesi gerekmektedir. Bu testler, enfekte kanın transfüzyon yoluyla yayılmasını önleme açısından kritik öneme sahiptir. Sağlık personelinin Hepatit C'nin bulaşma yolları ve önleme stratejileri konusunda eğitilmesi, sağlık çalışanlarının hem kendilerini hem de hastaları korumaları bakımından fayda sağlamaktadır (WHO, 2024c).

Günümüzde HCV'nin kontrolü ve eliminasyonu, kanıta dayalı birincil korunma müdahaleleri ve doğrudan etkili antiviral ilaç tedavisinin küresel ölçekte yaygınlaştırılmasıyla artık uygulanabilir bir hedef haline gelmiştir. Ancak özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde bu hedefin önünde çeşitli engeller bulunmaktadır. Tanı koyma kapasitesindeki zayıflık, yerel HCV epidemiyolojisinin karakterizasyonundaki eksiklikler ve ihtiyacı olan herkes için tedavinin erişilebilir olmaması bu engellerden bazılarıdır (Lanini vd., 2016).

4. HEPATİT D

Hepatit D virüsü tek sarmallı, zarflı bir RNA virüsü olup, insanları enfekte ettiği bilinen en küçük virüstür. HDV, replikasyon için HBV'ye ihtiyaç duymaktadır ve yaşam döngüsü tamamen HBV'ye bağlı olduğundan genellikle subvirüs olarak sınıflandırılmaktadır. Aynı anda hem HBV hem de HDV ile enfekte olunması durumunda koenfeksiyon, HBV ile enfekte olan kişinin daha sonra HDV ile enfekte olması durumunda süperenfeksiyon söz konusu olmaktadır (Odenwald & Paul, 2022; WHO, 2023b).

Dünya genelinde, HBsAg seropozitif kişiler arasında anti-HDV prevalansı %4,5 ve genel nüfus için %0,16 olarak tahmin edilmektedir. HBsAg pozitif kişiler için bölgesel prevalanslar Avrupa'da %3,0 ile Afrika'da %6,0 arasında değişmektedir. Bu da dünya genelinde yaklaşık 12 milyon HDV seropozitif birey anlamına gelmektedir. Moğolistan, Moldova Cumhuriyeti ve batı-orta Afrika'daki ülkeler anti-HDV prevalansının yüksek olduğu bölgelerdir (Stockdale vd., 2020).

HDV replikasyonu tamamen HBV enfeksiyonuna bağlı olduğundan, HBV'ye karşı aşılama HDV enfeksiyonunu önleme bakımından oldukça önemlidir. Çocukluk çağı HBV aşılama programlarının yaygınlaşması sayesinde, dünya genelinde hepatit D insidansında düşüş gözlenmiştir (WHO, 2023b).

Bulaş, hepatit B virüsü ile benzer yollarla gerçekleşmektedir. Anneden bebeğe bulaş mümkündür ancak risk düşüktür. Enjeksiyon yoluyla madde kullanan kişiler, hemodiyaliz hastaları, HCV veya HIV ile enfekte bireyler, eşcinsel erkekler risk grupları arasında yer almaktadır. Hastalığı geçirme veya aşılanma yoluyla HBV'ye karşı bağışıklık kazanmamış kişiler HBV enfeksiyonu riski altında olmaları sebebiyle, HDV enfeksiyonu açısından da risk altındadırlar (Odenwald & Paul, 2022; WHO, 2023b).

Türkiye’de HDV prevalansını değerlendiren ve 41 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde HBsAg pozitif kan donörleri, siroz tanısı olmayan poliklinik hastaları ve siroz tanısı olan yatan hastalar olmak üzere üç farklı grup incelenmiştir. Kan donörlerinde HDV prevalansı %3,37, poliklinik hastalarında %5,05 ve yatan hastalarda %29,06 olarak bulunmuştur. Ayrıca poliklinik hastalarında yapılan değerlendirme bölgelere göre Batı, Orta ve Doğu bölgeleri olacak şekilde üç grupta incelenmiş ve HDV prevalansı sırasıyla %3,38, %2,15 ve %9,81 bulunmuştur. Türkiye’nin doğusunun yüksek HDV yüküne sahip olduğu saptanmıştır (Toy vd., 2024). 2009-2010 yıllarında Türkiye’deki 23 ilde, 18 yaş ve üzerindeki katılımcılarda gerçekleştirilen toplum tabanlı araştırmada, HBsAg pozitif bireylerde anti-HDV pozitifliği %2,8 olarak bulunmuştur (Tozun vd., 2015).

Daha önce bahsedildiği gibi, HDV’ye yönelik korunma önlemleri büyük ölçüde aşılama programları vasıtası ile HBV’yi önlemeye odaklanmıştır. Kan güvenliğinin sağlanması ve sağlık hizmeti sunumunda güvenli enjeksiyon

uygulamaları gibi yaklaşımlar HDV bulaşını önleme bakımından etkili diğer önlemlerdir (Odenwald & Paul, 2022; WHO, 2023b).

Hepatit D yaygınlığına kıyasla ihmal edilen bir hastalıktır. HDV ile karaciğer hastalığı ilişkisinin daha net bir biçimde tanımlanması, veri toplama süreçlerinin iyileştirilmesi için daha fazla çaba gösterilmesi ve yerel risk faktörlerinin belirlenmesi daha etkili halk sağlığı müdahalelerinin oluşturulmasına yardımcı olacaktır (Stockdale vd., 2020).

5. HEPATİT E

Hepatit E, hepatit E virüs enfeksiyonunun neden olduğu bir karaciğer inflamasyonudur. Sekiz farklı HEV genotipi tanımlanmış olup; HEV1, HEV2, HEV3 ve HEV4 insanları enfekte edebilmektedir. Genotip 1 ve 2 yalnızca insanlarda bulunmaktayken, genotip 3 ve 4 çeşitli hayvanlarda bulunmakta ve zaman zaman insanları enfekte etmektedir. Enfeksiyon genellikle kendi kendini sınırlamakta ve 2-6 hafta içinde düzelmektedir. Fatal seyreden fulminan hepatit tablosu nadiren gelişmektedir (Aslan & Balaban, 2020; WHO, 2023c).

Her yıl dünya çapında yaklaşık 20 milyon HEV enfeksiyonu görülmekte ve buna bağlı olarak yaklaşık 3,3 milyon semptomatik hepatit E vakası ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, hepatit E'nin 2015 yılında yaklaşık 44.000 ölüme neden olduğunu tahmin etmektedir (WHO, 2023c).

HEV fekal-oral yolla, özellikle de kontamine su yoluyla bulaşıyor olsa da kan transfüzyonu ve anneden çocuğa vertikal geçiş gibi bulaş yolları da bildirilmiştir. Gebe kadınlarda ve bebeklerde akut HEV1 veya HEV2 enfeksiyonunun mortalitesi oldukça yüksektir (Aslan & Balaban, 2020).

Hepatit E enfeksiyonu, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yaygın olmak üzere dünya genelinde görülmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde temiz suya, yeterli sanitasyon koşullarına, hijyenik yaşam alanlarına ve sağlık hizmetlerine erişim sınırlı olduğundan, hastalık hem salgınlar hem de sporadik vakalar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Salgınlar genellikle içme suyu kaynaklarının fekal kontaminasyon dönemlerini takip etmektedir ve birkaç yüz ila birkaç bin kişiyi etkileyebilmektedir. Bu salgınlardan bazıları, sanitasyon ve güvenli su tedarikinin özel zorluklar teşkil ettiği savaş bölgeleri ve mülteci kampları gibi alanlarda meydana gelmektedir. Sporadik vakaların da daha küçük ölçekte de olsa su kontaminasyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bu bölgelerdeki vakalar çoğunlukla HEV1, daha az sıklıkla HEV2'den kaynaklanmaktadır (WHO, 2023c).

Daha iyi sanitasyon ve güvenli su tedarikine sahip bölgelerde hepatit E enfeksiyonu seyrektir ve sporadik vakalar şeklinde görülmektedir. Bu vakaların çoğu HEV3 kaynaklıdır ve genellikle az pişmiş hayvan etinin yenmesi yoluyla hayvanlardan kaynaklanmaktadır. Bu vakalar su veya diğer gıdaların kontaminasyonu ile ilişkili değildir (WHO, 2023c).

Hepatit E'nin en sık görüldüğü bölge Doğu ve Güney Asya'dır. Bir popülasyondaki anti-HEV antikorlarının sıklığını inceleyerek HEV seroprevalansını tahmin etmek güçtür. Örneğin, Asya ve Afrika'da anti-HEV antikorlarının seroprevalansı %10 ile %40 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu endemik bölgelerde gözlenen düşük anti-HEV antikor pozitifliği, anti-HEV antikorlarının zaman içinde kaybolması veya kullanılan serolojik testlerin düşük hassasiyeti gibi nedenlerle açıklanmaktadır (Aslan & Balaban, 2020; WHO, 2023c).

Türkiye'de gerçekleştirilen HEV seroprevalansı çalışmaları değerlendirildiğinde; İzmir ilinde, 2013-2014 yıllarında gerçekleştirilen ve 7-80 yaşları arasında 424 kişinin dahil edildiği toplum tabanlı araştırmada anti-HEV IgG pozitifliği %6,6 olarak saptanmıştır. Bu bireylerin tamamının erişkin yaş grubunda olduğu görülmüştür (Kalfaoğlu vd., 2017). Mersin ilinde 900 kan donöründe yapılan bir diğer araştırmada anti-HEV IgG pozitifliği %12,8 bulunmuştur. Türkiye'de genel popülasyonda HEV enfeksiyonunun ortalama seroprevalansının %9,52 olduğu ve en yüksek Güneydoğu Anadolu bölgesinde saptandığı bildirilmiştir (Sezgin vd., 2021).

En sık görülen HEV varyantlarının (HEV1 ve HEV2) birincil bulaş yolunun kontamine sular olduğu göz önüne alındığında, korunmayla ilgili temel yaklaşımın bireylere temiz içme suyu sağlama çabalarının arttırılması olduğu açıktır. Bu sebeple, özellikle düşük ve orta gelirli bölgelerde sanitasyon koşullarının iyileştirilmesi ve hijyen uygulamalarının teşvik edilmesi kritik öneme sahiptir (Odenwald & Paul, 2022). Kamu su kaynaklarının kalite standartları korunmalıdır. Hepatit E virüs enfeksiyonunu önlemeye yönelik bir aşı Çin'de geliştirilmiş ve lisanslanmıştır. Ancak henüz Çin dışında mevcut değildir (WHO, 2023c).

KAYNAKÇA

Aslan, A. T., & Balaban, H. Y. (2020). Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World Journal of Gastroenterology,* 26(37), 5543–5560. doi: 10.3748/wjg.v26.i37.5543

Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D., & Zaratti, L. (2012). Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology,* 4(3), 68–73. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.68

Jefferies, M., Rauff, B., Rashid, H., Lam, T., & Rafiq, S. (2018). Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World Journal of Clinical Cases,* 6(13), 589–599. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.589

Kalfaoğlu, H., Zeytinoğlu, A., & Öcek, Z. A. (2017). Hepatitis A virus and hepatitis E virus seroprevalence in Izmir. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi,* 22(1), 17–28

Karadeniz, A., Alaşehir, E. A., Yeşilbağ, Z., Balıkçı, A., & Yaman, G. (2017). The seroprevalence of hepatitis A in Istanbul, Turkey. *Marmara Medical Journal,* 30(1), 14-17. doi: 10.5472/marumj.299380

Köse, Ş., Mandıracıoğlu, A., Çavdar, G., Ulu, Y., Türken, M., Gözaydın, A., ... & Nohutçu, N. (2014). Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C: a community based study conducted in Izmir, Turkey. *Kafkas Journal of Medical Sciences,* 4(3), 95-101. doi: 10.5505/kjms.2014.21043

Lanini, S., Easterbrook, P. J., Zumla, A., & Ippolito, G. (2016). Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection,* 22(10), 833-838. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.035

Lavanchy, D., & Kane, M. (2016). Global epidemiology of hepatitis B virus infection. *Hepatitis B Virus in Human Diseases,* 187-203. doi: 10.1007/978-3-319-22330-8_9

Mehmet, D., Meliksah, E., Serif, Y., Gunay, S., Tuncer, O., & Zeynep, S. (2005). Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Japanese Journal of Infectious Diseases,* 58(1), 15–19

Odenwald, M. A., & Paul, S. (2022). Viral hepatitis: Past, present, and future. *World Journal of Gastroenterology,* 28(14), 1405–1429. doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405

Razavi, H. (2020). Global epidemiology of viral hepatitis. *Gastroenterology Clinics of North America,* 49(2), 179–189. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.001

Sağlam, M., Çelik, C., Kafa, A. H. T., & Hasbek, M. (2020). Evaluation of hepatitis A seroprevalance and epidemiologic data of patients applying to a medical faculty hospital. *Viral Hepatitis Journal,* 26(2), 104-109. doi: 10.4274/vhd.galenos.2020.2019.0037

Sezgin, O., Yaraş, S., Tezcan Ülger, S., Aslan, G., & Tiftik, E. N. (2021). The prevalence of hepatitis E virus infection in the adult Turkish population: A systematic review of the literature and prevalence study in blood donors in Mersin province. *The Turkish Journal of Gastroenterology,* 32(9), 782–789. doi: 10.5152/tjg.2021.20870

Stockdale, A. J., Kreuels, B., Henrion, M. Y. R., Giorgi, E., Kyomuhangi, I., de Martel, C., Hutin, Y., & Geretti, A. M. (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology,* 73(3), 523–532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2018). Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. *Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı,* (1102). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf

Toy, M., Güler, B., Somay, K., Gençdal, G., & Yurdaydin, C. (2024). Hepatitis delta virus infection in Turkey: A meta-analysis of prevalence. *IJID Regions,* 10, 228–234. doi: 10.1016/j.ijregi.2024.02.003

Tozun, N., Ozdogan, O., Cakaloglu, Y., Idilman, R., Karasu, Z., Akarca, U., Kaymakoglu, S., & Ergonul, O. (2015). Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection,* 21(11), 1020–1026. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028

Tüfekci, E. F., Çalışır, B., Duman, M. Y., & Kılınç, Ç. (2022). Evaluation of hepatitis A seroprevalence in Kastamonu province, Turkey. *Medical Records,* 4(3), 428-432. doi: 10.37990/medr.1116309

World Health Organization. (2023a). Hepatitis A. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a

World Health Organization. (2023b). Hepatitis D. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d

World Health Organization. (2023c). Hepatitis E. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e

World Health Organization. (2024a). WHO sounds alarm on viral hepatitis infections claiming 3500 lives each day. Erişim adresi: https://www.who.int/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day

World Health Organization. (2024b). Hepatitis B. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

World Health Organization. (2024c). Hepatitis C. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

Yilmaz A. (2020). Hepatitis A seroprevalence in Erzurum, Turkey. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine,* 27(3), 481–484. doi: 10.26444/aaem/125394

BÖLÜM 9

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA KORUYUCU STRATEJİLER

Uzm. Dr. Latife Merve YILDIZ[1]
Araştırma Görevlisi Dr. Nagihan KILIÇ[2]
Dr. Öğr. Üyesi Bestegül ÇORUH AKYOL[3]
Prof. Dr. Özgür ENGİNYURT[4]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667912

[1] Rize Güneysu İlçe Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği, Rize, Türkiye latifeyaglioglu05@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-0333-3153
[2]Ordu.Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Ordu, Türkiye. nagihanhekim@gmail.com, Orcid ID: 0009-0008-5609-3898
[3]Ordu.Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Ordu, Türkiye. bestegulcoruh@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-3555-683X
[4]Ordu.Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Ordu, Türkiye. enginyurt72@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5966-9126

Giriş

Kronik karaciğer hastalıkları, karaciğerin en az altı ay veya daha fazla inflamasyonu, hücre hasarı ve fonksiyon kaybını içeren bir dizi durumu kapsayan hastalıkları tanımlamaktadır (1). Bu hastalıklar, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ve karaciğer fibrozisi, siroz, hepatoselüler karsinom (HSK) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır.

Kronik karaciğer hastalıklarının başlıca nedenleri arasında kronik viral hepatitler (özellikle hepatit B ve C), alkole bağlı karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve non-alkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hastalıklar ve metabolik sendrom ile ilişkili hastalıklar bulunmaktadır (2). Bu hastalıklar, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmakta ve sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır.

Kronik karaciğer hastalıklarının küresel önemi, bu hastalıkların yönetimi, erken tanısı ve önlenmesi, bireyin yaşamı boyunca devam eden bir süreç olup, aile hekimliğinin bütüncül yaklaşımı bu sürecin temel taşını oluşturmaktadır (3). Aile hekimliği, yaşamın her dönemini kapsayan koruyucu sağlık hizmetleri sunarak kronik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle kronik karaciğer hastalıkları söz konusu olduğunda, aile hekimliğinin bu bütüncül yaklaşımı, hastalığın erken evrelerinde müdahale etme ve yaşam tarzı değişiklikleri ile risk faktörlerini azaltma şansı sunmaktadır.

Kronik Karaciğer Hastalıklarının Global Önemi

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporlarına göre, kronik karaciğer hastalıkları başta viral hepatitler, siroz ve karaciğer kanseri olmak üzere, yılda 2 milyondan fazla ölüme yol açmakla beraber dünya genelindeki tüm ölümlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır (4). Karaciğer hastalıkları, ölüm nedenleri arasında on birinci sırada yer almakta ve bu ölümlerin gerçek sayısının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (5). Kadınlarda görülen karaciğer kaynaklı ölümler ise, tüm bu ölümlerin üçte birini teşkil etmektedir (6). Karaciğer kanseri verilerine bakıldığında yılda 600.000 ile 900.000 arasında ölüm ile bu istatistiklerde önemli bir pay oluşturmaktadır (7).

Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılları (Disability Adjusted Life Year/DALY) arasında ilk 20 neden arasında yer alan kronik karaciğer

hastalıkları, halk sağlığı için önemli bir sorun oluşturmakta ve müdahale için ciddi bir fırsat sunmaktadır (8).

Dünya genelinde alkol tüketimi olan 2 milyar insanın üçte birinden fazlası alkol kötüye kullanım bozuklukları açısından risk altında olup, alkole bağlı karaciğer hastalığı için potansiyel tehdit oluşturmaktadır (9). Alkol kullanımıyla ilişkili karaciğer hastalıkları, dünya genelinde yılda yaklaşık 3 milyon ölüme neden olmaktadır (10). Alkolik karaciğer hastalığı, alkol tüketen bireylerin %20'sinde görülmekte ve bu hastaların önemli bir kısmı siroz veya karaciğer kanseri geliştirmektedir (10).

Ayrıca, yaklaşık 2 milyar yetişkinin aşırı kilolu grubunda olması ve 400 milyondan fazla kişinin diyabetle mücadele etmesi, NAYKH ve karaciğer kanseri için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (4). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın küresel prevalansı %25 civarında tahmin edilmekle birlikte, gelişmiş ülkelerde karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biri olmaktadır (11).

Hepatit B virüsünün (HBV) aşısının ve neden olduğu bazı hastalıklara karşı geliştirilmiş tedavilerin olmasına rağmen, DSÖ 2017 verilerine göre dünyada 2 milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, yaklaşık 257 milyon insanın kronik HBV enfeksiyonu tanısı olduğu ve yaklaşık 1 milyon 340 bin kişinin de viral hepatitlere bağlı öldüğü bilinmektedir (12). Bu ölümlerden 887 bin kadarında, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonların neden olduğu tespit edilmiştir (12).

DSÖ 2015 verilerine göre; Hepatit C virüsü (HCV) ise dünya genelinde yaklaşık 71 milyon kronik enfeksiyon vakasıyla ilişkili bulunarak, 1,75 milyon yeni HCV enfeksiyonu saptanmış olup global insidans hızı 23.7/100.00 olarak bulunmuştur. Yaklaşık olarak 399 bin kişi de 2015'te HCV'ye bağlı karaciğer hastalığından ölmüştür (13).

Ülkemizdeki Epidemiyolojik Veriler

Türkiye genel popülasyonuna bakıldığında, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (The European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) HBV ile ilişkili Eylül 2010 tarihli verilerine göre, HBV enfeksiyonu prevalansının %2-8 arasında olduğu, siroz tanılı kişilerde Hepatit B yüzey anitjeni (HBsAg) pozitifliğinin %64, HSK tanılı bireylerde HBsAg pozitifliğinin ise %54 olduğu rapor edilmiştir (14). Bu rapora göre ülkemiz,

Avrupa ülkeleri ile mukayese edildiğinde HBV ve buna bağlı enfeksiyon prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri olduğu belirtilmiştir.

Ülkemiz, HCV prevalansı 2007 yılındaki DSÖ verilerine göre %1-1,9 arasında yer alan ülkeler içinde yer almıştır (15). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre çalışmaya katılan kişilerde anti-HCV sıklığının %0,5 ile %1 arasında olduğu bildirilmiştir (16).

Tüm bu veriler ışığında karaciğer hastalıklarının tedavisi, özellikle hepatit C dışında, sınırlı olduğundan önleme stratejileri büyük önem taşımaktadır. Hastalıkların önlenmesi ve ilerlemesinin geciktirilmesi için sağlığın teşviki ve spesifik korunma yaklaşımları kritik bir rol oynamaktadır.

Kronik Karaciğer Hastalıklarında Risk Faktörleri

Kronik karaciğer hastalıkları, tüm yaş gruplarını etkileyebilmekle beraber, bu hastalıkların gelişiminde etkili olan başlıca risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, cinsiyet, yaş, alkol tüketimi, obezite, diyabet ve hepatotoksik ilaç kullanımı gibi birçok faktör yer almaktadır (4). Çocukluk çağında viral hepatitler ve genetik hastalıklar ön plana çıkarken, genç yetişkinlerde ve orta yaşlı nüfusta alkol kullanımı, viral hepatitler ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (17). Yaşlı nüfusta ise siroz ve karaciğer kanseri riski artmaktadır.

Kronik karaciğer hastalıklarının erken teşhisi, hastalığın ilerlemesini önlemek ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek açısından büyük öneme sahiptir. Bu nedenle, aile hekimleri ve birinci basamak sağlık hizmetleri, bu hastalıkların önlenmesinde ve erken müdahalesinde kritik bir konumda bulunmaktadır (18).

Koruyucu Stratejiler ve Önemleri

Kronik karaciğer hastalıklarının önlenmesi ve yönetiminde uygulanan koruyucu stratejiler, tüm yaş gruplarındaki bireyler için hastalığın ilerlemesini önlemek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve sağlık sistemine olan yükü azaltmak açısından büyük öneme sahiptir (19). Bu stratejilerin etkinliği, bireylerin yaşam dönemlerine göre değişiklik gösterir ve her yaş grubunun ihtiyaçlarına uygun şekilde uyarlanmalıdır. Aile hekimliği bu stratejilerin tüm yaşlarda gerek farklı başlıklarında gerekse de stratejilerin devam eden süreçlerinin yönetilmesinde etkindir.

Sağlıklı Yaşam Tarzı ve Beslenme

Kronik karaciğer hastalıkları riskini azaltmada sağlıklı yaşam tarzı ve dengeli beslenme kritik öneme sahiptir. Karaciğerde lipitlerin ağırlığının %5'i aştığı durumlar "yağlı karaciğer" olarak tanımlanmaktadır (20). Bu durumun gelişimi, mitokondriyal disfonksiyona bağlı hepatik yağ asitlerinin oksidasyonundaki azalma gibi çeşitli mekanizmalara dayanmaktadır, ki bu durum mikroveziküler steatoza sebep olabilmektedir (21). Makroveziküler steatoza yol açan mekanizma ise, yağ alımı ile salgılanması arasındaki dengesizliğe neden olan yüksek insülin-glukagon oranıdır. Diyabet mellitus, artmış serum trigliserid seviyeleri ve obezite gibi predispozan faktörler de yağlı karaciğer riskini artırabilmektedir (22).

Yağlı karaciğer hastalığına sahip hastaların çoğu herhangi bir semptom göstermemekte ve bu durum genellikle rutin kontroller sırasında keşfedilmektedir (23). Ancak, bazı durumlarda nekroinflamasyonun şiddetli olması fibroz ve siroza ilerleyebilmektedir. Ueno ve ekibinin gerçekleştirdiği bir çalışmada, diyet ve egzersiz kombinasyonunu içeren bir kilo verme programının, non-alkolik steatohepatitli hastaların karaciğer fonksiyon testi sonuçlarını ve karaciğer histolojisini iyileştirebileceği gösterilmektedir (24). Yapılan bir çalışmada 4,5 ila 6,8 kilogram arasında bir kilo kaybının, karaciğer transaminaz seviyelerinin normale dönmesini sağlayabildiği belirtilmiştir (25). Deems ve arkadaşlarının yürüttüğü kronik karaciğer hastalığı olan 42 hasta üzerinde yapılan incelemede, yüksek miktarda yağ ve şeker tüketiminin karaciğer hasarı testlerindeki yüksek seviyelerle ilişkili olduğu belirlenmiştir (26). Bu bulgular ile düşük yağlı diyetlerin ve egzersizin, hekim denetiminde uygulandığında, karaciğerdeki steatozu azaltabileceğini göstermektedir. Özellikle kronik karaciğer hastalığı ve obezitesi bulunan bireylerde, kademeli kilo kaybı önerilmektedir (27). Bu yaklaşımlar, karaciğer sağlığının korunmasında ve iyileştirilmesinde etkili stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Eğitim

Karaciğer hastalıklarının viral, ilaç kaynaklı ve toksik nedenlerle ortaya çıkışını önlemek ve erken safhada tespit etmek için öncelikle hastaların bu konuda bilinçlendirilmeleri gerekmektedir (28). Bu bağlamda, birinci basamak sağlık hizmeti ve aile hekimliği oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. Eğitim programlarının etkinliklerini ölçen araştırmaların sayısı kısıtlı olsa da bu tür

programların hem maliyet açısından uygun hem de kolayca uygulanabilir olduğu kabul edilmektedir. HBV ve HCV ile parenteral yoldan bulaşma ihtimali ve Hepatit A virüsüne (HAV) fekal-oral yolla maruz kalma riski, bazı meslek grupları ve yüksek risk taşıyan aktiviteler nedeniyle artmaktadır. Mesleki hepatotoksik kimyasal maruziyetlerle nadiren karşılaşılsa da göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Açıklanamayan karaciğer anormallikleri gösteren hastalar, belirli kimyasal maddelere maruziyet açısından sorgulanmalı ve durumlarına uygun olarak meslek hastalıkları uzmanları ile değerlendirilmelidir (29). İlaçlara bağlı hepatotoksisite genellikle idiyosenkrazik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkmakta ve bu yüzden önlenmesi güçtür (30). Bununla birlikte, hastaların hepatotoksik ilaçlar ve bu ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek belirtiler ve semptomlar hakkında yetersiz bilgilendirilmesi, karaciğer hasarının artmasına neden olabilmektedir.

Sağlık hizmeti sağlayıcılarının, sıkça reçete ettikleri ilaçların hepatotoksik etkileri hakkında bilgi sahibi olmaları önemlidir. Özellikle, asetaminofenin terapötik dozları bile hepatotoksik potansiyele sahip olabildiği ve bu durumun son zamanlarda kamuoyu tarafından da dikkate alındığı görülmektedir (31). Özellikle günde yaklaşık 50-60 g etanol tüketen hastalar, altta yatan karaciğer hasarına sahip olsunlar ya da olmasınlar asetaminofen toksisitesi açısından en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (32).

Bitkisel ilaçlar da dahil olmak üzere alternatif sağlık terapileri, ciddi hepatotoksisite vakalarına yol açabilmektedir (33). Ayrıca, obezite de nonalkolik steatohepatit gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Nonalkolik steatohepatitli hastalarda kilo kaybı ve sık rastlanan eşlik eden hastalıkların (örneğin, diyabet mellitus, hiperlipidemi) yönetimi, prospektif çalışmalarla henüz değerlendirilmemiş olsa da, bu konuda biyokimyasal ve histolojik iyileşme vakaları bildirilmektedir (34).

Potansiyel Karaciğer Toksik İlaçlar, Bitkisel Ürünler, Vitamin ve Mineral Takviyeleri Hakkında

Karaciğer, metabolizma ve detoksifikasyon süreçlerinde kritik bir rol oynamakta ve alınan çoğu maddenin kimyasal olarak değişime uğramasını sağlamaktadır. Kronik karaciğer hastalığı bulunan bireyler, ilaçların metabolizmasında ve hepatik fonksiyonlarında farklılıklar gösterebilmekte, bu da onları idiyosenkrazik reaksiyonlar ve hepatotoksisiteye karşı daha

savunmasız kılmaktadır. Antidepresanlar, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), kas gevşeticiler, antikonvülsanlar ve diğerleri gibi bilinen hepatotoksisitesi olan ilaç sınıfları, dikkatli kullanımı gerektirmektedir (35). Hepatotoksisite potansiyeli bilinen ilaçlar arasında antibiyotikler ve antiviraller de bulunmaktadır.

İlaçların karaciğer üzerindeki toksik etkileri, tedavi sürecinde daima göz önünde bulundurulmalıdır. Hepatotoksik olduğu bilinen bir ilacın kullanılması gerektiğinde, dikkatli bir şekilde ve hastanın durumu yakından izlenerek ilerlenmelidir. Hastalar, karaciğer hasarının belirtileri konusunda bilgilendirilmeli ve ilgili semptomlar geliştiklerinde hemen sağlık hizmeti almalıdırlar. İlaç tedavisine başlandığında ve tedavi süresince düzenli olarak transaminaz, toplam bilirubin ve alkalen fosfataz seviyeleri gibi karaciğer fonksiyon testleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Bu testler, genellikle tedavinin ilk ayında her iki haftada bir, ardından üç ay boyunca aylık ve daha sonra her üç ayda bir yapılmaktadır (36). Eğer bu değerler, başlangıç seviyelerinin iki katını aşarsa veya hasta karaciğerle ilişkili semptomlar geliştirirse, ilaç kullanımı derhal durdurulmaktadır.

Ağrı yönetiminde yaygın olarak başvurulan nonsteroid anti-inflamatuar gibi ilaçlar, idiyosenkrazik karaciğer toksisitesine neden olabilmektedir. Özellikle ibuprofen gibi NSAİİ'lerin kullanımı, bazı durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde ciddi artışlara yol açabilmektedir. Riley ve Smith'in gerçekleştirdikleri bir çalışma, hepatit C hastalarında ibuprofen gibi reçetesiz NSAİİ'lerin kullanımının, transaminaz seviyelerinde on kat ve üzeri artışlara sebep olabileceğini ortaya koymuştur (37). Çalışmada ayrıca ilacın yeniden kullanımı sonrası benzer bir transaminaz artışı gözlemlenen vakalar da dahil olmak üzere, bu etkilerin ciddiyeti vurgulanmıştır. Kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalar veya hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler de, bu ilaçların öngörülemez hepatotoksisitesi nedeniyle gereksiz NSAİİ kullanımından kaçınmalıdır.

NSAİİ'ların sirotik hastalarda kanama riskini artırma potansiyeli bulunmaktadır. Bu ilaçlar, koagülasyonun zaten bozuk olduğu sirotik hastalarda trombosit fonksiyonunu inhibe ederek kanama eğilimini artırabilmektedir. Aynı zamanda, renal prostaglandin üretimini azaltarak renal kan akışını ve glomerül filtrasyon oranını düşürebilmektedir. Bu durum, renal

yetmezliğe yol açabilmesiyle özellikle prostaglandin aracılı kan akışına daha fazla bağımlı olan sirotik hastalar için kritik bir öneme sahip olmaktadır (38).

Asetaminofen ise, doza bağlı olarak tahmin edilebilir bir hepatotoksisite profiline sahip olup, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda günde en fazla 2 gram olarak güvenle kullanılabileceğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır (39). Ancak, asetaminofenin hepatotoksisitesi, özellikle alkol tüketimi veya açlık durumlarıyla ilişkili olarak daha düşük dozlarda dahi bildirilmiştir (31). Bu nedenle, sağlıklı bireylerde de ilaç seçimi ve dozajı konusunda dikkatli olunması gerekmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde vitamin ve alternatif doğal tedavilere olan ilgi, yıllık 1,6 milyar dolarlık bir satış hacmine ulaşmış durumdadır (25). Hepatoloji alanındaki gayri resmi anketler, hastaların yaklaşık %31'inin bu tür desteklere başvurduğunu ortaya koymaktadır (25). Bu durum, geleneksel olmayan tedavi yöntemlerinin güvenliği konusunda bir değerlendirme ihtiyacını beraberinde getirmektedir. Özellikle reçetesiz temin edilebilen ve bilinen bir hepatotoksin olan vitamin A, yüksek dozda tüketildiğinde karaciğer hasarına yol açabilmektedir. Masif dozlar, genellikle günde 100.000 IU üzerinde alındığında karaciğer hasarını tetiklemekte, hatta bazı durumlarda günde 25.000 IU gibi daha düşük dozlar bile ciddi karaciğer hasarlarına sebep olabilmektedir (25). Alkol tüketimi, vitamin A'nın toksisitesini daha da artırmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olan bireyler, vitamin A'nın megadoz tüketiminin potansiyel riskleri konusunda bilgilendirilmelidir (40).

Demir takviyeleri, sıklıkla multivitamin preparatlarında bulunarak hastalar için kolay erişilebilir bir durumda bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerde fazla demir, genellikle emilmeden atılmakta, ancak kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde fazla demirin karaciğerde birikme eğilimi gözlenmektedir (41). Demir, artan serbest radikal üretimi ve lipit peroksidasyonu yoluyla hepatotoksisiteye sebep olmakta, bu da çeşitli organel disfonksiyonlarına ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açmaktadır (42). Özellikle kronik hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı bulunan hastalar, sekonder hemosideroz için risk altında bulunmaktadır (43). Bir çalışmaya göre; fazla serum demiri birikimi, hastaların %30'una kadarında tespit edilmiş, karaciğer dokusundaki birikim ise hastaların %10'unda bulunmuştur (44). Yüksek hepatik demir konsantrasyonu, bazı araştırmacılar tarafından kronik hepatit C hastalarında interferon-α tedavisine karşı dirençliliğin bir işareti olarak görülmektedir (45). Demir

yüklenmesi olan hastalarda flebotomi uygulandığında, serum transaminaz seviyelerinde önemli iyileşmeler gözlenmiştir (46). Ayrıca, düşük demir diyeti ve geleneksel hepatit C tedavisinin birleştirilmesi, tedaviye yanıtı artıran etkiler göstermiştir (46).

Tüm bu bulgular, kronik karaciğer hastalığı olan bireylerin aşırı demir alımından kaçınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Multivitamin kullanımı söz konusu olduğunda, demir içermeyen ürünlerin tercih edilmesi önerilmeli, demir eksikliği anemisi tespit edilmediği sürece demir takviyesinden kaçınılmalıdır.

Alkol Tüketiminin Azaltılması

Alkolün sağlık üzerine etkileri, bilhassa karaciğer sağlığı açısından önemli ölçüde araştırılmaktadır. Günde 48 gram üstü alkol tüketimi, karaciğer sirozu, karaciğer kanseri risklerini ve erken ölüm ihtimalini yükseltmektedir (44). Alkolün karaciğere zararlı doğrudan etkileri arasında akut alkole bağlı hepatit, steatoz ve siroz bulunmaktadır (47). Kronik karaciğer hastalığına sahip kişiler için güvenli alkol tüketim sınırlarının belirsizliği, bu alanda özellikle hassas olunması gereğini vurgulamaktadır. Hepatit C virüsü ile enfekte kişilerde alkol, sirozun gelişimini hızlandırmakta, hatta artırmaktadır. Bu nedenle, özellikle kronik karaciğer hastalıkları mevcutken, alkol tüketiminden uzak durmanın, hastalığın ilerleyişini yavaşlatma ve sirozun önlenmesinde kilit bir rol oynadığı belirtilmektedir (48). Alkol bağımlılığı, bırakılmasını güçleştiren bir potansiyele sahiptir. Hastane bazlı ve poliklinik tedavi programları, bireysel danışmanlık hizmetleri, alkol tüketiminin azaltılması ve bağımlılıkla mücadelede bireylere destek olmaktadır.

Aşılamalar

Kronik karaciğer hastalıkları bulunan bireylerde, hepatit virüslerinin neden olduğu süper enfeksiyonlar ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Özellikle hepatit A ve B virüsleri, bu durumdaki hastalarda daha şiddetli akut enfeksiyonlara sebep olmaktadır (44). Vento ve ekibinin 163 HBV ve 432 HCV enfeksiyonlu hasta üzerinde gerçekleştirdiği bir araştırmada, kronik hepatit B ve C hastalarının prospektif olarak izlenmesi sonucunda, özellikle kronik hepatit C hastalarında hepatit A süper enfeksiyonunun fulminant hepatik yetmezlik ve ölüm riskini önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir (49). HCV ve HAV süper enfeksiyonuna sahip hastalarda mortalite oranı %35 olarak

bulunurken, bu oran HCV enfeksiyonu olmayanlarda beklenen ölüm oranından 350 kat daha yüksek bulunmuştur (49). Kapsamlı bir çalışmada ise, 115,551 akut hepatit A vakasından 381'inin ölümle sonuçlandığı ve bu ölümlerin %28'inin kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda gerçekleştiği saptanmıştır (50).

Bu bulgular ışığında, kronik karaciğer hastalığı bulunan bireylerde hepatit virüslerine karşı bağışıklığın, hepatit A ve B'ye özgü antikor testleri ile değerlendirilmesinin önemi vurgulanmaktadır (51). Bağışıklık saptanamazsa, hepatit A için iki doz, hepatit B için ise üç dozdan oluşan aşı serilerinin uygulanması önerilmektedir (52). Her iki aşı da aynı anda farklı deltoid kaslarına güvenle yapılabilmekte, hepatit B aşısının ikinci dozu bir ay sonra ve her iki aşının tamamlanması altı ay sonra gerçekleştirilmektedir.

Keeffe ve ekibinin yaptığı çalışma, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatit A ve B aşılarının güvenliğini ve etkinliğini ortaya koymuştur (53). İncelenen gruplar arasında, hepatit B ve C tanılı hastalar dahil bir grupta, inaktif hepatit A aşısı sonrası %94 oranında serokonversiyon elde edilmiştir. Özellikle kronik hepatit C hastalarında, hepatit B aşı serisi ile %100'e yakın serokonversiyon sağlanmıştır (53). Bu sonuçlar, immün yetmezlik veya kronik hastalıkların bazı durumlarda aşı yanıtını düşürebileceğine dair örneklere rağmen, kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde de aşılamanın etkili olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, siroz hastalarına pnömokokal enfeksiyonları önlemek amacıyla pnömokok aşısı ve yüksek mortalite riski taşıdıkları için yıllık influenza aşısı önerilmektedir (54). Bu önlemler, kronik karaciğer hastalığı olan bireylerin sağlığının korunmasında kritik öneme sahiptir.

Çocukluk Çağı Aşılamaları ve Taramalar

Anneden çocuğa hepatit B virüsü (HBV) bulaşma oranlarının 1990 yılında %16 iken, 2030 yılına kadar %50'ye yükselmesi beklenmektedir (55). Bu artış, doğumda uygulanan ilk doz aşının yanı sıra, çocukluk çağı aşılamalarının geniş kapsamlı olmasının, virüsün elimine edilmesi stratejilerinde halen hayati bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmaya göre, hepatit B aşılama programlarının, özellikle de doğumda verilen ilk dozun, büyük bir halk sağlığı başarısı olduğu ve 1990 ile 2020 yılları

arasında 310 milyon hepatit B enfeksiyonunun bu şekilde önlenmiş olduğu tahmin edilmektedir (56).

Yeni enfeksiyonlardaki oluşabilecek artış kapsamında, gebe kadınların HBsAg ile taranması, hepatit B'ye karşı doğumda uygulanan aşı dozunun yüksek kapsama oranlarına ulaşması ve doğum öncesi antiviral tedavinin uygulanması gibi önlemler, hastalığın elimine edilmesi yolunda temel unsurlar haline gelmektedir (55). Literatürdeki verilere bakıldığında HBV immünoglobulin ve aşı kombinasyonu, anneden çocuğa bulaşmayı %94 oranında azalttığı görülmüştür (55). Bu veriler, hepatit B'nin önlenmesi ve eliminasyonu açısından, erken müdahale ve kapsamlı aşılama stratejilerinin merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. Dolayısıyla, bu stratejilerin etkin bir şekilde uygulanması, gelecek nesillerin bu virüsten korunmasında kritik bir öneme sahiptir.

Aile Öyküsü ve Hepatosellüler Kanser Taraması

Hepatit B ve NAYKH alanında yapılan çalışmalarda birinci derece akrabalar arasında, hepatit parametreleri ve karaciğer yağlanması yönünden yapılan taramaların, erken tanı koyma ve tedaviye başlama açısından son derece önemli olduğu bilinmektedir (55). Bu taramalar sayesinde, siroz ve karaciğer kanseri gibi risklerin önlenmesi ve azaltılması mümkün olmaktadır.

Karaciğer kanseri hikayesi bulunan ailelerde, hepatit B enfeksiyonunun karaciğer kanseri gelişim riskini her aşamada artırdığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, aile öyküsü olan HBsAg-seropozitif bireyler için çok değişkenli düzeltilmiş risk oranı, ailede HSK öyküsü olmayan HBsAg-seronegatif bireylerle karşılaştırıldığında 32,3 olup daha yüksek bulunmuştur (57). Bu durum, aile öyküsüne sahip bireylerin, hepatit ve NAYKH açısından daha kapsamlı bir yönetimini ve düzenli karaciğer kanseri taramasını gerektirdiğini göstermektedir.

Siroz, HSK gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Sirozun ilerlemesi, HCC'nin gelişiminde önemli bir etken olmakta ve bu hastalık sirotik bireylerde ölümlerin başlıca sebepleri arasında yer almaktadır. TNM evre IV A gibi ileri evre HSK vakalarında, üç yıllık sağ kalım oranı yalnızca %17 olarak rapor edilmekte, bu da ileri evre HSK'un oldukça kötü bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir (44). Ancak, HSK lezyonlarının erken tespiti ve 2 cm'den küçük lezyonların rezeksiyonu

durumunda, beş yıllık sağ kalım oranı %85 gibi önemli bir seviyeye ulaşabilmektedir (58). Erken evre bireylerde, minimal nüks riski ile başarılı karaciğer transplantasyonları gerçekleştirilebilmektedir.

Hepatosellüler kanser taramasında, serum α-fetoprotein (AFP) ölçümü ve karaciğer ultrasonografisi temel yöntemler olarak önerilmektedir (59). Her iki test de önemli yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarına sahip olmakla birlikte, AFP ölçümünün 20 µg/L üzeri için %64 duyarlılık ve %91 özgüllük sunduğu; ultrasonografinin ise HCC tespitinde %79 duyarlılık ve %94 özgüllük sağladığı bildirilmektedir (44). Ultrasonografi ve AFP'nin birlikte kullanımının, erken tespit açısından etkinliği birçok çalışmayla doğrulanmış olup, bu yöntemlerin kombine edilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak, test sıklığı ve maliyet-etkinlik konusunda devam eden tartışmalar bulunmaktadır. Mevcut verilere göre, sirozlu hastalarda yıllık ultrasonografi ve her altı ayda bir AFP ölçümü önemli bir yer tutmaktadır (59).

Siroz Gelişimi ve Önleyici Tedbirler

Siroz, karaciğerin ileri derecede hasar görmesi sonucu geri döndürülemeyen bir durum olup, ciddiyeti Childs-Pugh skorlama sistemi kullanılarak değerlendirilmekte ve bu sistem, hastanın hayatta kalma süresini tahmin etmekte yardımcı olmaktadır. Erken evre sirozlu hastalar (Child A) için, yaşam süresi 15 ile 20 yıl arasında değişebilmektedir (44). Ancak, bu dönemde özofagus varis kanaması ve HSK gibi ciddi komplikasyonların gelişme riski bulunmaktadır. Bu riskleri minimize etmek için çeşitli önleyici tedbirler ve erken teşhis yöntemleri önem arz etmektedir.

Portal hipertansiyon, sirozun en yaygın komplikasyonlarından biri olup, portal basıncın 12 mm Hg'nin üzerine çıkmasıyla karakterize edilmektedir (44). Bu durum, portal-sistemik kollaterallerin ve sonrasında özofagogastrik varislerin oluşumuna yol açmaktadır. Sirozlu hastaların yaklaşık %60'ında üst endoskopi sırasında varisler saptanmakta ve büyük varislere sahip bireylerde yıllık kanama riski %40 civarında olmaktadır. İlk kanama olayı, %50'ye varan yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir (44). Bu bilgiler ışığında, Child skoru yüksek risk taşıyan bireyleri belirlemede etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu strateji, yüksek riskli hastalara müdahale edilmesini sağlarken, düşük riskli kişilerin gereksiz tedavilere maruz kalmasının önüne geçmektedir. Yüksek riskli bireylerin birinci basamakta tespit edilip ileri

basamaklarda ilgili branşlara sevk edilmesi bu bağlamda ilk ve oldukça önemli bir adımı oluşturmaktadır.

Sonuç

Kronik karaciğer hastalıklarının önlenmesi ve yönetilmesinde birinci basamak sağlık hizmetleri ve aile hekimliği merkezli koruyucu stratejiler hayati önem taşımaktadır. Alkol tüketiminin azaltılması, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının teşvik edilmesi, düzenli fiziksel aktivite ve hepatotoksik madde maruziyetinin önlenmesi gibi önlemler, karaciğer sağlığının korunmasında kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, hepatit gibi viral enfeksiyonlara karşı aşılama ve erken teşhis, karaciğer hastalıklarının ilerlemesini önlemede önemli bir adımdır. Bu bağlamda, aile hekimliği ve birinci basamak sağlık hizmetleri, hastalıkların yönetimi, erken tanısı ve önlenmesi konusunda kritik bir rol üstlenmektedir. Aile hekimleri, hastaların yaşam süreçleri boyunca sürekli bir sağlık desteği sunarak, sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini teşvik etmekte ve risk faktörlerini azaltmaktadırlar. Bireylerin sağlık sorunlarına bütüncül bir bakış açısıyla yaklaşan aile hekimliği, kronik karaciğer hastalıklarının erken evrelerinde etkili müdahaleler sağlayarak, hastalığın ilerlemesini önlemede ve yaşam kalitesini artırmada önemli bir köprü görevi görmektedir. Bu nedenle, birinci basamağın güçlendirilmesi ve aile hekimliği hizmetlerinin desteklenmesi, kronik hastalıkların yükünü hafifletme ve sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliği açısından hayati önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Sharma A, Nagalli S. Chronic liver disease. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
2. Nascimento AC, Maia DR, Neto SM, Lima EM, Twycross M, Baquette RF, et al. Nonalcoholic Fatty liver disease in chronic hepatitis B and C patients from Western Amazon. Int J Hepatol. 2012;2012:695950.
3. Rossi S, Assis DN, Awsare M, Brunner M, Skole K, Rai J, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: physicians' recommendations. Drug safety. 2008;31:261-70.
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. Journal of hepatology. 2019;70(1):151-71.
5. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2008;49(4):608-12.
6. Lin H, Yip TCF, Zhang X, Li G, Tse YK, Hui VWK, et al. Age and the relative importance of liver-related deaths in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023;77(2):573-84.
7. Yameny AA, Alabd SF, Mansor MAM. MiRNA-122 association with TNF-α in some liver diseases of Egyptian patients. Journal of Bioscience and Applied Research. 2023;9(4):212-30.
8. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. Journal of Hepatology. 2021;75:S3-S13.
9. Çavuşoğlu Ç, Demirkol ME. Yaşlılarda bağımlılık. Bağımlılık Dergisi. 2018;19(3):59-69.
10. Cengiz O, Bengi G. Alkolik Karaciğer Hastalıkları. Güncel Gastroenteroloji, 23 (2). 2019:65-71.
11. Araujo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. Liver International. 2018;38:47-51.
12. World Health O. Global Hepatitis Report, 2017. World Health Organization http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/ (Erişim tarihi: 20.02.2024) Geneva: World Health Organization;

2017 [updated 2017; cited 20.02.2024. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016.
13. Organization WH. Global hepatitis report 2017: World Health Organization; 2017.
14. ECDC S. Technical report hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. 2010.
15. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2007;13(17):2436-41.
16. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(11):1020-6.
17. Tuncel F, Alpaslan Duman A. Kronik viral hepatitli olgularda kombine non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı ve önemi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;14(1):77-86.
18. Canivet CM, Smati S, Lannes A, Brisseau J, Judon L, Le Roch M, et al. Awareness of chronic liver diseases, a comparison between diabetologists and general practitioners. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2022;46(4):101848.
19. Mandorfer M, Simbrunner B. Prevention of first decompensation in advanced chronic liver disease. Clinics in Liver Disease. 2021;25(2):291-310.
20. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. Hepatology. 2010;51(2):679-89.
21. Smirne C, Croce E, Di Benedetto D, Cantaluppi V, Comi C, Sainaghi PP, et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. Livers. 2022;2(1):30-76.
22. Tamer F, Ünal RN. Alkole Bağlı Olmayan Hepatik Steatoz ve Diyette Doymuş Yağ Asitleri: Olası Mekanizmalara Güncel Bakış. Akdeniz Tıp Dergisi. 2020;6(2):154-67.
23. Choudhury J, Sanyal AJ, editors. Clinical aspects of fatty liver disease. Seminars in liver disease; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….

24. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. Journal of hepatology. 1997;27(1):103-7.
25. Riley III TR, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. American family physician. 2001;64(9):1555-61.
26. Deems RO, Friedman LS, Friedman MI, Munoz SJ, Deems DA, Maddrey WC. Relationship between liver biochemical tests and dietary intake in patients with liver disease. Journal of clinical gastroenterology. 1994;18(4):304-8.
27. Hickman I, Jonsson J, Prins J, Ash S, Purdie D, Clouston A, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. Gut. 2004;53(3):413-9.
28. Arguedas MR, Fallon MB. Prevention in liver disease. The American journal of the medical sciences. 2001;321(2):145-51.
29. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67(1):6-19.
30. Pandit A, Sachdeva T, Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: a review. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012(Issue):233-43.
31. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pyrsopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. Journal of clinical and translational hepatology. 2016;4(2):131.
32. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. Hepatology. 1995;22(3):767-73.
33. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. Journal of hepatology. 2005;43(5):901-10.
34. Lim H-W, Bernstein DE. Risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, including genetics. Clinics in Liver Disease. 2018;22(1):39-57.

35. Teixeira MA, Rocha H, Santos LKB, Dourado CSdME. Adverse reactions of analgesic and anti-inflammatory drugs in chronic pain. Seven Editora. 2023:233-45.
36. Speeg K, Bay MK. Prevention and treatment of drug-induced liver disease. Gastroenterology clinics of North America. 1995;24(4):1047-64.
37. Riley III TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. The American journal of gastroenterology. 1998;93(9):1563-5.
38. Lee YC, Chang CH, Lin JW, Chen HC, Lin MS, Lai MS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. Liver International. 2012;32(5):859-66.
39. Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. Digestive Diseases. 2015;33(4):464-71.
40. Licata A, Zerbo M, Como S, Cammilleri M, Soresi M, Montalto G, et al. The role of vitamin deficiency in liver disease: to supplement or not supplement? Nutrients. 2021;13(11):4014.
41. Pietrangelo A. Iron and the liver. Liver international. 2016;36:116-23.
42. Recknagel RO, Glende EA, Britton RS. Free radical damage and lipid peroxidation. Hepatotoxicology: CRC press; 2020. p. 401-36.
43. Uygun A, Polat Z. Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar. Güncel gastroenteroloji. 2009;13(4):211-24.
44. Riley TR, Smith JP. Preventive care in chronic liver disease. Journal of general internal medicine. 1999;14:699-704.
45. Herrera JL. Iron depletion is not effective in inducing a virologic response in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy. The American journal of gastroenterology. 1999;94(12):3571-5.
46. Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K, Nakashima T, et al. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. Hepatology research. 2006;36(4):315-21.
47. Kara M, Erdal M. Sıklığı Artan Bir Halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2014;13(1).
48. Türker F, Çavuşoğlu B, Şahin T. Hepatit C'ye bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde öngördürücü faktörlerin

retrospektif analizi. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences. 2022;27(2):204-8.
49. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. New England journal of medicine. 1998;338(5):286-90.
50. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? American Journal of Gastroenterology (Springer Nature). 1995;90(2).
51. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşı raporu. Klimik Derg. 2014;27(Suppl 1):2-18.
52. Tosun S. Hepatitis B virus vaccine. Viral Hepatit Dergisis. 2012;18(2).
53. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology. 1998;27(3):881-6.
54. Polat S, Çıtak EÇ, Çıtak FE. Kronik Karaciğer Hastası Çocuklarda Aşılama. Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi. 2012;6(1).
55. Bhadoria AS, Mohapatra A, Gupta R, Chawla YK, Kant R, Nundy S. Preventive hepatology: An ounce of prevention or pounds of cure to curb liver diseases. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2023;12(3):419.
56. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(12):1399-408.
57. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013;11(12):1636-45. e3.
58. Yıldırım Y. Hepatasolüler karsinomada Cox-2 ifadesi ve hastalığın klinik özellikleri ile ilişkisi. 2007.
59. Chang T-S, Wu Y-C, Tung S-Y, Wei K-L, Hsieh Y-Y, Huang H-C, et al. Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma

surveillance in patients with cirrhosis. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2015;110(6):836-44.

BÖLÜM 10

HEPATİT VİRÜSLERİNİN MİKROBİYOLOJİSİ

Doç. Dr. Mustafa Kerem ÇALGIN[1]
Uzm. Dr. Yunus Emre İBİK[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667916

[1] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Ordu, Türkiye. mkcalgin@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-4236-6177
[2] Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü Ordu, Türkiye. yeibik28@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6298-6181

GİRİŞ

Viral hepatitler, karaciğer dokusunda yaygın iltihaplanmaya neden olan bulaşıcı karaciğer hastalıklarının başında gelmektedir. Özellikle parenteral bulaşma mekanizmasına sahip viral hepatitler küresel ve acil bir sağlık sorunudur. Viral hepatitler yayılım, halk sağlığına verdiği zarar ve ekonomik kayıplar açısından bulaşıcı hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Bugüne kadar viral hepatit A, B, C, D ve E izole edilmiş olup bu patojenler taksonomik, epidemiyolojik ve patogenetik özellikler ve kronik formlara geçiş olasılığı açısından farklılık göstermektedir. Ayrıca yakın zamanda keşfedilen hepatit F ve G virüsleri gibi yeni virüsler diğerlerine göre daha az sıklıkta etken olarak izole edilmektedir. HBV, HCV, HDV ve bazen HEV kronik enfeksiyonlar oluşturabilirken HAV kronikleşmez (Gonzalez Grande ve ark., 2021; Odenwald ve Paul, 2022).

1.HEPATİT A VİRÜS

Hepatit A, hepatit A virüsünün (HAV) neden olduğu enfeksiyöz nekro-inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. HAV bulaşması genellikle fekal-oral yol, kontamine gıda ve suyun yutulması ve kişiden kişiye doğrudan temas yoluyla gerçekleşir. HAV enfeksiyonu bazı bireylerde asemptomatik olabilir, ancak yetişkinlerin >%70'i ve çocukların <%30'unda ikter ve nadiren akut karaciğer yetmezliği ve ölüme yol açan fulminan hepatite neden olabilir (Van Damme ve ark., 2023).

1.1.Viral Sınıflandırma, Yapı ve Genom

HAV, *Picornaviridae* ailesinde yer alan Hepatovirüs cinsine ait bir virüstür. Diğer *Picornaviridae* ailesi üyeleriyle birçok özelliği paylaşmasına rağmen, kısmi nükleotid dizisi ve çok sayıda benzersiz özellik taşıması onu diğer picornavirüslerden ayırarak kendi cinsinde sınıflandırılmasını gerektirmiştir. Farklı hayvanları enfekte eden dokuz Hepatovirüs (A-I) türü tanımlanmıştır. İnsan Hepatit A virüsü Hepatovirüs A türü içerisinde sınıflandırılır ve VP1-2A bölgesinin 168 nükleotidlik bir parçasının incelenmesine dayanan altı genotipe sahiptir. Bunlardan IV-VI genotipleri insanları enfekte edemez. Genotip I, II ve III yedi alt tipe ayrılır (IA, IB, IC, IIA, IIB, IIIA ve IIIB). Dünya çapında, IA genotipi en çok rapor edilen genotiptir ve bunu III takip ederken, II genotipi nadiren rapor edilmiştir.

Farklı genotiplerdeki izolatlar arasındaki nükleotid varyasyonu ~%15'tir ve alt genotipler arasındaki varyasyon VP1 kapsid proteini-P2A proteaz bağlantı bölgesine göre %7 ile %7,5 arasında değişmektedir. HAV suşları arasında belirgin genotip ayrımı varsa da insanlarda bulunan suşlar tek bir serotipi temsil eder ve bu farklılık serolojik yöntemlerin performansını etkilemez. Genotipler ve alt tipler farklı coğrafi dağılımlar gösterme eğilimindedir ve sekans analizi, salgın araştırmaları için faydalı bir göstergedir (Gholizadeh ve ark., 2023; Nemes ve ark., 2023; Savicka ve ark., 2023; Van Damme ve ark., 2023).

HAV, 7500 nükleotid uzunluğunda pozitif polariteli RNA genomuna sahip, 27-32 nm çapında, zarfsız ve küçük bir virüstür. RNA'nın 5′ uçları fiziksel olarak VPg veya 3B'ye bağlıdır. Genom tek bir büyük poliprotein kodlar ve translasyonu internal ribozom giriş bölgesi (IRES) tarafından düzenlenir. HAV genomunun 5′ ve 3′ uçlarında iki kodlamayan bölüm vardır. Yapısal proteinler P1 bölgesinde kodlanırken, virüslerin çoğalmasında rol oynayan yapısal olmayan proteinler P2 ve P3 bölgelerinde kodlanır. Kapsidin antijenik yapısı son derece iyi korunmuştur. HAV dört kapsid proteininden (VP1, VP2, VP3, VP4) ve ayrıca yedi yapısal olmayan polipeptitten (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D) oluşur. HAV konakta dışkıya geçen çıplak virionlar ve kanda dolaşan yarı-gelişmiş virionlar olmak üzere 2 şekilde bulunur. Her iki form da pozitif polariteli RNA’ ya bağlı olarak bulaşıcıdır (Gholizadeh ve ark., 2023; Lanini ve ark., 2019).

1.2.Viral Replikasyon

HAV karaciğerde replike olur. Sialik asit ve gangliosid gibi hepatosit yüzey molekülleriyle etkileşime girerek hücre içine girer. Ardından endozomdan sitoplazmaya viral RNA'yı ileterek konak hücrelere nüfuz eder. Genom replikasyonunda rol alan yapısal olmayan proteinler (2B, 2C, 3AB, 3Dpol), proteaz (3Cpro) ve kapsid proteinleri poliproteinin proteolitik işlenmesi ile üretilir. 2BC hücre içi membranlarda değişikliklere neden olarak membrana bağlı bir replikaz kompleksinin oluşmasına yol açar ve bu da daha sonra RNA genomunun çok sayıda yeni kopyasını yapmak için şablon olarak kullanılan eşleşen negatif polariteli RNA'nın üretimine rehberlik eder. Yeni üretilen pozitif polariteli RNA’ların bir kısmı translasyona, bir kısmı yeni RNA biyosentezine, bir kısmı da hücre içi viral

ürünler üretmek için kapsidlere paketlenmeye yönlendirilebilir. Bu yeni oluşan viral bileşenler, enfekte hücrelerden sırasıyla apikal plazma membranı ve bazolateral plazma membranları yoluyla safra kanalikülüne veya hepatik sinüzoidlere nihai çıkış için multivesiküler cisimlere çekilir (Gholizadeh ve ark., 2023).

1.3.Viral patogenez

Hepatit A virüsünün karaciğer dışındaki dokularda çoğaldığına dair ikna edici bir kanıt bulunmamıştır. Hücresel bağışıklık, birincil enfeksiyondan sonra viral temizlenmeden sorumlu gibi görünürken, hümoral yanıt enfeksiyonun önlenmesinde doğrudan bir role sahiptir. Virüsün hepatosit üzerine sitopatik etkisi yoktur, karaciğer hasarı konakçı immün yanıtına bağlıdır. HAV enfeksiyonunda karaciğer hasarının ana nedeninin patojene spesifik CD8+ T hücreleri olduğu düşünülmekteydi. Ancak yapılan yeni çalışmalar, karaciğer hasarının ciddiyetinin HAV'a özgü CD8+ T hücrelerinden ziyade tümör nekroz faktörü üreten T düzenleyici hücrelerin sayısındaki artış ve bystander (seyirci) CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bystander CD8+ T hücreleri, T hücre reseptörü aktivasyonundan bağımsız olarak sitotoksisite gösterir ve aktivasyonlarına HAV ile enfekte hepatositler tarafından üretilen IL-15 aracılık ediyor gibi görünmektedir. (Lanini ve ark., 2019; Van Damme ve ark., 2023).

2.HEPATİT B VİRÜS

Hepatit B virüsü (HBV) hepatotropik DNA virüsüdür. HBV genellikle kendi başına sitopatik bir patojen olarak kabul edilmese de enfekte hepatositlere karşı immün reaksiyonlar ortaya çıkararak hepatoselüler hasara neden olabilir. Bununla birlikte, bazı konaklarda HBV-DNA konak genomuna entegre olarak konakta onkojenik potansiyeli artırır. Sağlıklı yetişkinlerde akut karaciğer yetmezliği riski yaklaşık %1 olsa da akut enfeksiyon tipik olarak kendini sınırlar. Enfeksiyon 5 yaşından küçük çocuklarda genellikle kronikleşir. Anneden bebeğe bulaşmada ise vakaların >%90'ı kronikleşmeye meyillidir (Hsu ve ark., 2023).

2.1.Viral Sınıflandırma, Yapı ve Genom

HBV, *Hepadnaviridae* ailesi Orthohepadnavirus cinsi içinde sınıflandırılan sirküler yapıda ve kısmen çift sarmallı DNA içeren (RC DNA), zarflı bir virüstür. Reverse transkriptaz enzimi kullanarak DNA'larını konak genomuna entegre edebilen virüslerin dahil olduğu Grup VII'nin bir üyesidir. Genom 3020 ila 3320 nükleotidden (tam uzunluktaki iplik için) ve 1700 ila 2800 nükleotidden (kısa uzunluktaki iplik için) oluşur. DNA virüsleri arasında küçük genoma sahip virüslerden olmasına rağmen aynı zamanda en kompakt olanlardan biridir. Genom, polimeraz (P geni); C genindeki hepatit B kor proteini, C geninin farklı bir şekilde birleştirilmesiyle oluşturulan hepatit B zarf antijeni (HBeAg); S genindeki hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve X genindeki bir replikasyon kofaktörü dahil olmak üzere beş ana proteini kodlayan dört açık okuma çerçevesi (ORFs) içerir (Lanini ve ark., 2019).

42 nm çapında küresel yapılar, 22 nm çapında olanlar ve 22 nm çapında değişken uzunlukta filament yapılar olmak üzere enfekte hastaların serumunda en az üç tip HBV partikülü gözlenmektedir. Dane partikülleri olarak da adlandırılan 42 nm partiküller, hepatit B kor proteini (HBc), viral polimeraz (Pol) ve viral genom DNA'sından oluşan bir nükleokapsidi çevreleyen büyük (L-HBs), orta (M-HBs) ve küçük (S-HBs) olmak üzere üç viral yüzey antijenine sahip bir lipid membrandan oluşan enfeksiyöz virionlardır. Hasta serumunda daha fazla miktarda bulunan 22 nm'lik partiküller, nükleokapsid içermeyen ve dolayısıyla enfeksiyöz olmayan subviral partikülleri içerir. Ayrıca, viral genom içermeyen zarflı partiküller, viral RNA içerenler ve zarfsız partiküller (çıplak nükleokapsidler) dahil olmak üzere enfeksiyon etkeni tarafından üretildiği bilinen diğer enfeksiyöz olmayan partiküller de mevcuttur (Tsukuda ve Watashi, 2020).

En az on HBV genotipi (A-J) bulunmaktadır. HBV genotiplerinin yaygınlığı coğrafi olarak değişmekle birlikte genotip A çoğunlukla kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan ve Afrika'da; genotip B ve C doğu Asya'da; genotip D güney Avrupa, Orta Doğu, Hindistan ve Afrika'da; genotip E batı Afrika'da ve genotip F ve H orta ve Güney Amerika'da bulunur (Jeng ve ark., 2023).

2.2.Viral Replikasyon

HBV hepatositlere NTCP (Sodium taurocholate cotransporting polypeptide) reseptörü yoluyla girer ve RC DNA kapsitten sıyrılarak çekirdeğe taşınır. RC DNA'nın, viral RNA transkripsiyonu için şablon görevi gören kovalent olarak kapalı dairesel cccDNA'ya dönüştürülmesi gerekir. Böylelikle 3,5 kb preC RNA ve pgRNA, 2,4 ve 2,1 kb preS/S mRNA'lar ve 0,7 kb HBx mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleştirilir. Bu RNA'lar protein translasyonu için sitoplazmaya gönderilir. pgRNA kor partikülleri içerisine paketlenir, bunu P proteini aracılı (-) iplik DNA sentezi (ters transkripsiyon), pgRNA degradasyonu ve RC DNA oluşumu için (+) iplik DNA sentezi izler. Bu tür olgun çekirdek partikülleri virion olarak salınmak üzere zarflanabilir veya daha fazla cccDNA üretmek üzere çekirdeğe taşınabilir. Hücre içi cccDNA amplifikasyon yolu, persistan enfeksiyonun devamı için yeterli cccDNA kopyasını sağlar. Çift sarmallı doğrusal DNA, pgRNA'nın anormal bir replikasyon ürünüdür ve konak kromozomal DNA'sına entegrasyon için tercih edilen şablondur. Entegrasyonun HBV yaşam döngüsünde herhangi bir rolü olmamasına rağmen entegrasyon bölgesine bağlı olarak hepatosellüler karsinom (HCC) oluşumuna katkısı bulunabilir. Karaciğerde cccDNA'nın persistansı, HBV'nin ortadan kaldırılmasındaki zorluğun ve iyileşmiş kişilerde bağışıklık sistemi baskılandığında HBV replikasyonunun yeniden aktivasyonunun ana nedenidir (Gao ve Hu, 2007; Tong ve Revill, 2016).

2.3.Viral patogenez

HBV’nin sitopatik bir virüs olmadığı bilinmekte olup karaciğer hasarının çoğunlukla immün aracılı olduğu düşünülmektedir. Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra güçlü T hücresi yanıtları tespit edilirken, kronik hepatitli kişilerde virüse karşı doğal ve kazanılmış immün yanıtlar bozulmuştur. Kronik hepatitte, HBV'ye özgü T hücre yanıtındaki bozulma, T hücrelerinin silinmesinden ziyade çoğunlukla immün tükenmeden kaynaklanmaktadır. Spontan veya tedaviye bağlı HBeAg veya HBsAg temizlenmesi olan hastalarda T hücre yanıtının geri döndüğü gözlendiğinden bu sonuca ulaşılmıştır. B hücre yanıtı akut enfeksiyondan iyileşmede önemlidir ve iyileşmeden onlarca yıl sonra yüksek seviyelerde hepatit B yüzey antikoru tespit edilebilir. B-hücre öldürücü tedaviler alan

kronik hepatit hastalarında HBV reaktivasyon riskinin yüksek olması, B hücrelerinin kronik enfeksiyonun kontrolünde de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Jeng ve ark., 2023).

3.HEPATİT C VİRÜS

Hepatit C virüsü (HCV), akut ve kronik hepatite, siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilen hepatotropik bir virüstür. Temel olarak cilt penetrasyonu gerektiren tıbbi işlemler, kan transfüzyonu, intravenöz ilaç kullanımıyla, az da olsa vertikal veya cinsel yolla bulaş olabilir. Hastaların çoğunda enfeksiyon kronikleşirken, %15-35 oranlarında spontan olarak iyileşme görülebilmektedir (Martinello ve ark., 2023).

3.1.Viral Sınıflandırma, Yapı ve Genom

HCV, Dengue virüsü ve Zika virüsünün de bulunduğu *Flaviviridae* ailesinin bir üyesidir. Lipid yapıda çift katmanlı bir zarfa sahiptir. Translasyon sonucu yaklaşık 3000 amino-asit uzunluğunda bir poliprotein üretimiyle sonuçlanan tek bir açık okuma çerçevesini (ORF) kodlayan yaklaşık 9,5 kb genomdan oluşan tek sarmallı RNA genomuna sahiptir. Poliprotein daha sonra çekirdek (C), glikoprotein zarf 1 (E1) ve zarf 2 (E2) olmak üzere üç yapısal proteine ve viroporin p7, yapısal olmayan proteinler 2 (NS2), NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B olmak üzere yedi yapısal olmayan proteine dönüşür. Yapısal olmayan proteinlerin viral replikasyonda kritik işlevleri vardır. NS3, RNA helikaz ve nükleozittrifosfat (NTPaz) içeren C-terminal bölgesine ve NS serin proteaz içeren bir N-terminal bölgeye sahiptir. NS5B, HCV'nin RNA'ya bağımlı RNA polimerazın yanı sıra viral transkripsiyon ve replikasyonda yer alan önemli bir enzimdir. NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B replikaz mekanizmasını oluştururken, NS2 ve p7 virüsün bir araya gelmesi ve salınımı için gereklidir (Chigbu ve ark., 2019).

Filogenetik analiz sonucu, HCV 7 ana genotip ve 67 alt tipe ayrılmıştır. Genotip 1 ve 3 en yaygın olanlarıdır ve tüm enfeksiyonların %30'undan fazlasını oluşturmaktadır. Genotip 2, 4, 5 ve 6 sırasıyla enfeksiyonların %10'undan azını oluşturmaktadır. Genotip 7 Orta Afrika'dan birkaç kişide bulunmuştur. Ülkemizde ise en yaygın olarak genotip 1b saptanmıştır (Roger ve ark., 2021; Duran ve ark., 2020).

3.2.Viral Replikasyon

HCV replikasyon döngüsü; E1 ve E2 yüzey glikoproteinlerinin hepatosit membranı ile etkileşimi yoluyla hücreye girmesi ile başlar. Sitozole girdikten sonra viral RNA hem replikasyon hem de poliprotein translasyonu işlemleri için kullanılır. Viral RNA, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) olan NS5B proteini tarafından kopyalanır. HCV RNA replikasyonu için; pozitif polariteli HCV RNA genomu, RdRp yoluyla negatif sarmallı bir HCV RNA sentezler. Yeni sentezlenen negatif polariteli HCV RNA zinciri, viral RNA'nın pozitif zincirini sentezlemek için kalıp görevi görebilir. Yapısal proteinlerin ve viral RNA'nın sitozolde birikmesinden sonra virionların morfogenezi başlayabilir. Viral kapsidi oluşturan C proteini, virion morfogenezini başlatmak için hücre içi lipit damlacıklarına bağlanır. Hücre içi lipid damlacıkları hepatositlerin sitozolünde fizyolojik olarak eşit bir şekilde dağılırlar, ancak virüsün replikasyonu sırasında perinükleer alanda konsantre olarak bulunurlar. NS5A proteini virüsün bir araya gelmesinde önemli bir rol oynar. Lipid-kapsid kombinasyonu, yeni kopyalanmış RNA'yı çevreler ve daha sonra endoplazmik retikulumdan türetilen glikoprotein zarfının diğer yapısal proteinlerine (E1 ve E2) bağlanır. Hücreye girdikten sonra; proteinlerinin replikasyonu ve translasyonunun yanı sıra çeşitli bileşenlerinin bir araya gelmesiyle virion, eksositoza ve yeni hücreleri enfekte etmeye hazır hale gelir (Pol ve Lagaye, 2019).

3.3.Viral Patogenez

Kronik HCV enfeksiyonlarının ana komplikasyonu hepatik stellat hücrelerin miyofibrablastlatı aktive etmesi sonucu oluşan fibrogenezdir. İlerleyici karaciğer fibrozuve siroz komplikasyonlarının gelişmesinden sorumludur. Lokal inflamasyon da fibrogenezin artışında rol oynar. Kronik HCV enfeksiyonu, oksidatif stres ve viral epitopları eksprese eden enfekte hepatositlere yönelik immün yanıtın bir sonucu olarak kronik hepatik inflamasyonla ilişkilidir. Kronik HCV enfeksiyonu sırasında gözlenen yardımcı T hücre tip 2 yanıtı, kronik inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Ayrıca enfekte hepatositlerde çok sayıda büyüme faktörü, kemokin ve sitokin üretilir; bu faktörler, bağışıklık hücrelerinin toplanmasına, lokal inflamatuar yanıtın sürdürülmesine ve hepatik stellat hücrelerin miyofibroblastlara farklılaşması sürecine katılır. Hepatositlerin, CD8+ T

hücresi kaynaklı apoptozu, inflamasyonda ve hepatik stellat hücrelerinin aktive edilmesinde de önemli bir etkisi vardır. Ayrıca HCV'nin hepatik stellat hücreleriyle doğrudan etkileşime girerek fibrojenik sürece katılabileceği ileri sürülmüştür. HCV enfeksiyonu sırasında hepatosit proliferasyonunda meydana gelen değişikliklerin de karaciğer fibrozisinin ilerlemesinde rol oynadığı görülmektedir. Bu değişiklikler, HCV proteinleri ile hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan proteinler arasındaki doğrudan hücre içi etkileşimlere ve enfeksiyon sırasında oluşan oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarı nedeniyle hücre döngüsü kontrol noktalarının düzensizleşmesine bağlı olabilir. Hepatit C'ye bağlı sirozlu hastalarda HCC insidansı yıllık kümülatif %4-5 oranında gösterilmiştir. Siroz, HCC oluşumunda temel faktördür çünkü sirozu olmayan HCV ile enfekte hastalarda karsinom gelişimi nadirdir. HCV enfeksiyonunun kanserojen süreçte rol oynadığı ve hücre döngüsünün kontrolünde yer alan moleküler yolları etkilediği gösterilmiştir. DNA hasarı, hücre döngüsü ve apoptoz kontrolündeki anormallikler, enfekte hücrelerin kaybına bağlı olarak artan proliferasyon, lokal inflamasyon ve oksidatif stres hepatosit transformasyonuna yol açabilir (Manns ve ark., 2017).

4.HEPATİT D VİRÜS

Hepatit delta virüsü (HDV), diğer insan patojenlerinden farklı olarak daha çok bitki viroidleriyle ilişkili olan küçük, defektif bir RNA virüsüdür. Hepatit D virionu, HBV zarf proteinleri tarafından çevrelenmiştir. Sadece hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte bir kişide ya iki virüsün ko-enfeksiyonunda ya da süperenfeksiyonu yoluyla enfeksiyona neden olabilir. Klinik tablo hafif hastalıktan fulminan karaciğer yetmezliğine uzanan geniş bir yelpazeye sahiptir. HBV ve HDV ko-enfeksiyonu olan çoğu hastada, tek başına HBV enfeksiyonu olan hastalara kıyasla daha şiddetli karaciğer hastalığına neden olduğu, siroza doğru ilerlemenin daha hızlı olduğu ve hepatik dekompansasyon ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (Hughes ve ark., 2011).

4.1.Viral Sınıflandırma, Yapı, Genom

HDV *Kolmioviridae* familyası içindeki Deltavirus cinsinde sınıflandırılmaktadır. İnsanları enfekte edebilen bilinen en küçük patojenik

virüstür. Virionlar, hepatit D antijeni (HDAg) ile kompleks halde bulunur ve HBV yüzey antijenleri tarafından sarılmış tek bir genom içerir (Negro ve Lok, 2023).

HDV genomu 1672-1697 ribonükleotidden oluşur ve negatif polariteye sahip tek sarmallı, kovalent olarak kapalı dairesel bir RNA molekülünden oluşur. Hem genomik hem de antigenomik RNA, kısa döngülerle kesintiye uğrayan baz çiftlerinin katlanmasıyla %70 oranında kendini tamamlar ve DNA çift sarmal yapısını taklit eder. dsDNA'nın bu tür "moleküler taklit" kompleksleri, konakçıya ait DNA bağımlı RNA-polimerazın (Pol II) RNA'ya bağımlı RNA sentezini gerçekleştirmesini sağlar. HDAg, HDV genomunun bir segmenti içinde iki izoform olarak kodlanır; yani küçük HDAg (S-HDAg, 195 aa, 24kDa) ve büyük HDAg (L-HDAg, 214 aa, 27kDa). Replikasyonu başlatmak ve sürdürmek için S-HDAg gerekliyken, L-HDAg replikasyonu negatif olarak düzenler ve virüsün HBV yüzey proteinleri tarafından sarılmasını aktive eder. Her iki antijen de farklı işlevlerini yerine getirmek için post-translasyonel modifikasyona uğrar (Urban ve ark., 2021).

HDV, sekiz farklı genotipe (1-8) ve sekiz farklı HBV zarf genotipine (A-H) sahiptir. HDV-1 dünya genelinde yaygınken, HDV-2 Güneydoğu Asya ile sınırlıdır. HDV-3, Güney Amerika'nın kuzey bölgelerinde yaygınken, HDV-4 Japonya ve Çin'de bulunur. HDV-5, 6, 7 ve 8 Afrika ülkelerinde yaygındır (Wang ve ark., 2021).

4.2.Viral Replikasyon

HDV genomu, herhangi bir RNA polimeraz aktivitesinden yoksun, yalnızca bir proteini, HDV antijenini (HDAg) kodlayan, tek sarmallı dairesel bir RNA'dır. HDV, viral RNA'yı kopyalamak için hücresel Pol II'yi kullanır. HDV genom replikasyonu, de novo sentezlenen RNA'nın kendi kendini parçalamasını ve hem genomik hem de antigenomik polaritelere sahip dairesel tek sarmallı moleküllerin ligasyonunu içerir. Nükleotid dizilerinin ~%74'ü baz çifti oluşturarak stabilize edilir ve çubuk benzeri olarak adlandırılan sözde çift sarmallı bir yapı oluşturur. HDV ile enfekte olmuş hücrelerde, HDV RNA replikasyonu üç viral RNA formunun üretilmesine yol açar: genomik HDV RNA, antigenomik RNA replikasyon ara maddesi ve S-HDAg ve L-HDAg izoformlarını üreten haberci RNA (mRNA).

Genomik RNA, replikasyon için hücre çekirdeğine gelir. Pol II ilk olarak enfeksiyonun erken aşamasında üretilen ve HDV RNA replikasyon sürecinde rol alan S-HDAg için genomik HDV RNA kalıbından HDAg mRNA'yı sentezler. Antigenomik RNA sentezi nükleolusta meydana gelir ve RNA Pol I veya III tarafından gerçekleştirilir. HDV genomik RNA daha sonra nükleoplazmadaki antigenomik kalıptan Pol II tarafından sentezlenir. Hem genomik HDV hem de antigenomik HDV RNA'lar, HDV ribonükleoproteinlerini (RNP'ler) bir araya getirmek için HDAg proteinleriyle birleşir. Sonrasında genomik HDV RNA'sını taşıyan RNP'ler HBV zarf proteinleri ile birleşerek HDV virionlarını oluşturur (Abeywickrama-Samarakoon ve ark., 2020).

4.3.Viral Patogenez

İnsanlarda HDV enfeksiyonu oluşması için kişi HBV ile enfekte olmalıdır. HDV bulaşı, akut HBV ile ko-enfeksiyon veya HBV enfeksiyonu olan hastalarda süperenfeksiyon yoluyla meydana gelir. HBV, enfekte hepatositlere karşı doğrudan sitopatik oluşturmazken HDV, özellikle S-HDAg yoluyla doğrudan sitopatik etkilere sahip olabilir. Ek olarak, karaciğer hasarında doğal ve kazanılmış immün yanıt rol oynayabilir. L-HDAg, muhtemelen sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatör 3'ü (STAT3) ve NF-kB'yi aktive ederek inflamatuar yanıtı artırır. Bu yanıt, aynı zamanda HDV ile enfekte olmuş hücrelerin temizlenmesine yardımcı olabilir. Bu yanıt sonucu endoplazmik retikulum stresi ve nekroenflamasyonun yanı sıra reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış sonucu HCC gelişimine neden olabilir. HDV ayrıca STAT proteinlerinin aktivasyonunu ve translokasyonunu bloke ederek interferon (IFN) alfa sinyallerine müdahale eder ve HDV'nin kalıcı olmasına neden olabilir. Bu durum IFN alfa bazlı tedavilerin etkinliğini azaltır. HDV enfeksiyonuna karşı kazanılmış immün yanıt zayıftır. Tüm bu etkenler, kronik HDV enfeksiyonu sonucu hızlı, progresif karaciğer hastalığı oluşabilir (Koh ve ark., 2019).

5. HEPATİT E VİRÜS

Hepatit E virüsü (HEV), dünya çapında akut viral hepatitin en yaygın nedenidir. *Hepeviridae* familyasına ait, zarfsız küçük RNA virüsüdür. Çoğunlukla gelişmiş ülkelerde rastlanmakta olup fekal-oral yolla bulaşır.

Hamile kadınlar, bebekler, yaşlılar, bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler, altta yatan kronik karaciğer hastalığı olan hastalar ve HEV ile enfekte hayvanlarla yakın temasta bulunan işçiler risk altındadır. Klinik açıdan bakıldığında, HEV enfeksiyonları akut gelişir ve kendi kendini sınırlar. Fakat immün sistemi baskılanmış hastalarda, akut-kronik karaciğer hastalığı, kronik hepatit, siroz ve karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli klinik belirtilere yol açabilir. HEV ile enfekte hastaların yaklaşık %5-30'unda akut ikterik hepatit görülmektedir. Bazı hastalarda tipik belirtileri arasında, hepatik ensefalopati ve koagülopati gibi klinik komplikasyonlarla birlikte karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesi sonucu akut kronik karaciğer yetmezliği görülür ve ölüm oranlarının %70'e kadar çıkabilir (Aslan & Balaban, 2020).

5.1.Viral Sınıflandırma, Yapı ve Genom

Hepatit E virüsü, *Orthohepevirus* ve *Piscihepevirus* olmak üzere iki cinsten oluşan *Hepeviridae* familyasına aittir. Dört *Orthohepevirus* türü (A'dan D'ye) ve bir *Piscihepevirus* türü (*Piscihepevirus* A) vardır. Hepatit E virüsü, yaklaşık 7,2 kb uzunluğunda pozitif polariteli, tek sarmallı bir RNA genomuna sahiptir. 5′ ucunda 7-metilguanozin RNA başlığı ve 3′ ucunda poliadenillenmiş kuyruğu vardır. Viral genom tipik olarak ORF1, ORF2 ve ORF3'ü kodlar, ancak yalnızca genotip 1 suşlarında mevcut olan dördüncü bir açık okuma çerçevesi (ORF4) de tarif edilmiştir. ORF1, 5' ucunda yer alan yaklaşık 5 kb uzunluğundadır, ORF2, 3' ucunda yaklaşık 2 kb uzunluğundadır. ORF3, 5' ucunda ORF1 ile yalnızca dört nükleotitle örtüşen 372 bazdan ve 3' ucunda ORF2 ile ile örtüşen 331 nükleotidden oluşur. Hem ORF2 hem de ORF3 proteinlerini kodlayan bisistronik bir subgenomik mRNA tanımlanmıştır ve subgenomik RNA kopyalarının sayısı, HEV ile enfekte olmuş hücrelerdeki genomik RNA kopyalarından önemli ölçüde daha yüksektir (Songtanin ve ark., 2023).

HEV'in sekiz genotipi vardır. Genotip 1-4 insanlarda, genotip5-8 sadece hayvanlarda enfeksiyona neden. G1 ve G2, gelişmekte olan ülkelerde su kaynaklı salgınlarından sorumludur, G3 ve G4 ise sanayileşmiş ülkelerde esas olarak az pişmiş domuz etinin tüketilmesiyle bulaşan zoonotik genotiplerdir. HEV enfeksiyonunun klinik seyri genotiplere göre farklılık göstermektedir. Genotip 1 ve 2 enfeksiyonu, akut karaciğer yetmezliğine yol

açabilir ve gebe kadınlarda %20 gibi yüksek bir ölüm oranına neden olabilir. HEV Genotip 3 ve 4 enfeksiyonlarının çoğunluğu klinik olarak asemptomatik seyreder ve yaşlılarda veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda nadiren yetmezliğe neden olur (Gunsar, 2020).

5.2.Viral Replikasyon

HEV virionları geleneksel olarak zarfsız partiküller olarak görülür. Bununla birlikte, kültür hücrelerinden ve serum örneklerinden elde edilen HEV partiküllerinin yarı zarflı olduğu bulunmuştur. Zarfsız virionlar enterik olarak bulaşır. Bağırsak hücrelerinde ilk replikasyon sonrası kan dolaşımına girer ve hepatositlere ulaşır. Pişmemiş veya az pişmiş etteki zarflı virionlar da enterik olarak bulaşabilir ve zarf, gastrointestinal sistemdeki geçiş sırasında soyulur. Kan yoluyla bulaşan zarflı virionlar kan dolaşımından hepatositlere ve karaciğer dışı hedef hücrelere ulaşır. Soyulmadan sonra pozitif polariteli RNA genomu sitozole salınır ve ORF1'in translasyonu için kalıp görevi görür. HEV genomunun 5'UTR bölgesindeki 7-metilguanozin başlığı, translasyonu başlatmak için 40S ribozomal alt birimini görevlendirir. RdRp, negatif polariteli ara RNA üretmek için 3′UTR bölgesine bağlanarak viral genomik RNA'nın transkripsiyonunu başlatır. Bu ara RNA, pozitif polariteli viral genomların sentezi için kalıp görevi görür. Ubikitin-proteazom sistemi de HEV replikasyonuna katkıda bulunur. Viral enkapsidasyon ve bir araya gelme için, kapsid proteini özellikle HEV genomunun 5′ ucundaki 76 nükleotidlik bir bölge ile etkileşime girer. Toplanmanın ardından virionlar, multiveziküler cisimler tarafından taşınır ve hücresel ekzozomal yol yoluyla salınır (Lin & Zhang, 2021).

5.3.Viral Patogenez

HEV enfeksiyonunun patogenezine ilişkin veriler büyük ölçüde hayvan modelleri ve hücre kültürü çalışmalarına dayanır. Hücre kültürü çalışmaları HEV'in sitopatik olmayan bir virüs olduğunu göstermektedir. Hepatosit hasarının HEV ile enfekte hücrelerin temizlenmesi sırasında immün yanıt tarafından oluştuğu düşünülmektedir. Anti-HEV antikorlarının ortaya çıkışı sonrası viremi derecesindeki düşüş, serum transaminaz seviyesinin yükselmesi ve semptomların başlaması buna kanıt olarak gösterilmektedir. CD8+ sitotoksik T hücreleri, akut organ yetmezliği olan

hastalardan alınan karaciğer biyopsilerinde baskın hücre olarak görülmüş, regulatör T hücrelerinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, akut HEV enfeksiyonunun sonucunun (ister subklinik, ister kendi kendini sınırlayan hastalık, ister karaciğer yetmezliği olsun) konağın immün yanıtının gücü tarafından belirlendiği öne sürülmüştür. İmmünsuprese hastalarda HEV enfeksiyonunun kronikleşmesi de bunu destekler. HEV enfeksiyonu sırasında kuluçka, akut enfeksiyon ve nekahet dönemi olmak üzere üç dönem görülür. Virüs vücuda enterik yoldan kontamine yiyecek veya su yoluyla girer. Kuluçka döneminde bağırsak mukozasını geçerek kana yoluyla karaciğere ulaştığında hepatositlere girip çoğalır ve bu organa zarar vermeye başlar. Hayvan çalışmalarında hepatositlerdeki viral replikasyon aşılamadan yaklaşık 7 gün sonra ortaya çıkar ve hepatositlerin %70-90'ını etkiler. Devam eden hepatosit hasarı, ortalama 3 (2-10) haftalık kuluçka döneminden sonra klinik hastalığa yol açar. Viremi, semptomların başlangıcından birkaç gün önce ortaya çıkar, serum transaminaz düzeyleriyle zirveye ulaşır, bundan sonra birkaç hafta devam eder ve buna dışkıda HEV atılımı eşlik eder. Enfeksiyon genellikle kendi kendini sınırlar, ancak nadiren ölümle sonuçlanabilir (Aggarwal ve Goel, 2016; Kupke ve Werner, 2021).

KAYNAKÇA

Abeywickrama-Samarakoon, N., Cortay, J. C., Sureau, C., Müller, S., Alfaiate, D., Guerrieri, F., Chaikuad, A., Schröder, M., Merle, P., Levrero, M., & Dény, P. (2020). Hepatitis Delta Virus histone mimicry drives the recruitment of chromatin remodelers for viral RNA replication. Nature Communications, 11(1). https://doi.org/10.1038/S41467-020-14299-9

Aggarwal, R., & Goel, A. (2016). Advances in hepatitis E – I: virology, pathogenesis and diagnosis. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 10(9), 1053–1063. https://doi.org/10.1080/17474124.2016.1185362

Aslan, A. T., & Balaban, H. Y. (2020). Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. World Journal of Gastroenterology, 26(37), 5543. https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I37.5543

Chigbu, D. I., Loonawat, R., Sehgal, M., Patel, D., & Jain, P. (2019). Hepatitis C Virus Infection: Host–Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. Cells, 8(4). https://doi.org/10.3390/CELLS8040376

Duran, A. Ç., Çetinkaya, Ö. K., Sayıner, A. A., Şeydaoğlu, G., Özkarataş, E., & Abacıoğlu, H. (2020). Changes on Hepatitis C virus genotype distribution in Western Turkey: Evaluation of twelve-year data. The Turkish Journal of Gastroenterology, 31(2), 128. https://doi.org/10.5152/TJG.2020.18798

Gao, W., & Hu, J. (2007). Formation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: removal of genome-linked protein. J Virol, 81(12), 6164-6174. doi:10.1128/JVI.02721-06

Gholizadeh, O., Akbarzadeh, S., Ghazanfari Hashemi, M., Gholami, M., Amini, P., Yekanipour, Z., . . . Poortahmasebi, V. (2023). Hepatitis A: Viral Structure, Classification, Life Cycle, Clinical Symptoms, Diagnosis Error, and Vaccination. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2023, 4263309. doi:10.1155/2023/4263309

Gonzalez Grande, R., Santaella Leiva, I., Lopez Ortega, S., & Jimenez Perez, M. (2021). Present and future management of viral hepatitis. World J Gastroenterol, 27(47), 8081-8102. doi:10.3748/wjg.v27.i47.8081

Gunsar, F. (2020). Hepatitis E update. Hepatology Forum, 1(1), 37. https://doi.org/10.14744/HF.2020.0001

Hsu, Y. C., Huang, D. Q., & Nguyen, M. H. (2023). Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 20(8), 524-537. doi:10.1038/s41575-023-00760-9

Hughes, S. A., Wedemeyer, H., & Harrison, P. M. (2011). Hepatitis delta virus. The Lancet, 378(9785), 73–85. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9

Jeng, W. J., Papatheodoridis, G. V., & Lok, A. S. F. (2023). Hepatitis B. Lancet, 401(10381), 1039-1052. doi:10.1016/S0140-6736(22)01468-4

Lanini, S., Ustianowski, A., Pisapia, R., Zumla, A., & Ippolito, G. (2019). Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. Infect Dis Clin North Am, 33(4), 1045-1062. doi:10.1016/j.idc.2019.08.004

Koh, C., Heller, T., & Glenn, J. S. (2019). Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. Gastroenterology, 156(2), 461. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2018.09.058

Kupke, P., & Werner, J. M. (2021). Hepatitis E Virus Infection—Immune Responses to an Underestimated Global Threat. Cells, 10(9). https://doi.org/10.3390/CELLS10092281

Lin, S., & Zhang, Y. J. (2021). Advances in Hepatitis E Virus Biology and Pathogenesis. Viruses, 13(2). https://doi.org/10.3390/V13020267

Manns, M. P., Buti, M., Gane, E., Pawlotsky, J. M., Razavi, H., Terrault, N., & Younossi, Z. (2017). Hepatitis C virus infection. Nature Reviews Disease Primers 2017 3:1, 3(1), 1–19. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6

Martinello, M., Solomon, S. S., Terrault, N. A., & Dore, G. J. (2023). Hepatitis C. The Lancet, 402(10407), 1085–1096. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01320-X

Negro, F., & Lok, A. S. (2023). Hepatitis D: A Review. JAMA, 330(24), 2376–2387. https://doi.org/10.1001/JAMA.2023.23242

Nemes, K., Persson, S., & Simonsson, M. (2023). Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus as Food- and Waterborne Pathogens-Transmission Routes and Methods for Detection in Food. Viruses-Basel, 15(8), 1725. doi:10.3390/v15081725

Odenwald, M. A., & Paul, S. (2022). Viral hepatitis: Past, present, and future. World J Gastroenterol, 28(14), 1405-1429. doi:10.3748/wjg.v28.i14.1405

Pol, S., & Lagaye, S. (2019). The remarkable history of the hepatitis C virus. Genes and Immunity, 20(5), 436–446. https://doi.org/10.1038/S41435-019-0066-Z

Roger, S., Ducancelle, A., Le Guillou-Guillemette, H., Gaudy, C., & Lunel, F. (2021). HCV virology and diagnosis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 45(3), 101626. https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2021.101626

Savicka, O., Dusacka, D., Zeltmatis, R., Nikisins, S., Azina, I., Ivancenko, L., Tolmane I., Rozentale, B. (2023). Hepatitis A virus subgenotypes in Latvia, 2008-2021. J Infect Public Health, 16(9), 1462-1470. doi:10.1016/j.jiph.2023.07.012

Songtanin, B., Molehin, A. J., Brittan, K., Manatsathit, W., & Nugent, K. (2023). Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. Viruses, 15(6). https://doi.org/10.3390/V15061389

Tong, S., & Revill, P. (2016). Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. J Hepatol, 64(1 Suppl), S4-S16. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.027

Tsukuda, S., & Watashi, K. (2020). Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Res, 182, 104925. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104925

Urban, S., Neumann-Haefelin, C., & Lampertico, P. (2021). Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. Gut, 70(9), 1782. https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-323888

Van Damme, P., Pinto, R. M., Feng, Z., Cui, F., Gentile, A., & Shouval, D. (2023). Hepatitis A virus infection. Nat Rev Dis Primers, 9(1), 51. doi:10.1038/s41572-023-00461-2

Wang, W., Lempp, F. A., Schlund, F., Walter, L., Decker, C. C., Zhang, Z., Ni, Y., & Urban, S. (2021). Assembly and infection efficacy of hepatitis B virus surface protein exchanges in 8 hepatitis D virus genotype isolates. Journal of Hepatology, 75(2), 311–323. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.025

BÖLÜM 11

HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU

Dr. Öğr. Üyesi Hatun ÖZTÜRK ÇERİK[1]
Doç. Dr. İdris Buğra ÇERİK[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667923

[1]Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. hatunozturkcerik@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-0277-5443
[2]Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. cerikbugra@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1419-3950

GİRİŞ

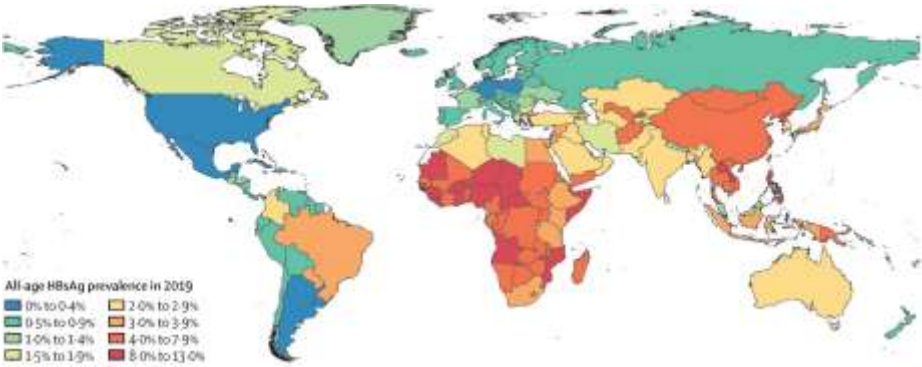
Hepatit B virüsü (HBV), akut ve kronik hepatit nedenleri arasında en önemli patojenlerden biridir. HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık 254 milyon kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu mevcuttur ve her yıl 1,2 milyon yeni enfeksiyonun olduğunu tahmin edilmektedir. HBV, hepadnaviridae ailesine ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonunun tanısında serolojik (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM/IgG) ve biyokimyasal (AST, ALT, Albumin) testler kullanılmaktadır. HBV replikasyonu HBV DNA ile, karaciğer hastalığı aktivitesi ve evrelemesi ise aminotransferazlar, bilirubin, albümin, trombosit sayısı ve elastografi ile değerlendirilir. Akut enfeksiyon, asemptomatik veya ikterik hepatite neden olabilirken, KHB enfeksiyonu siroz, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinom (HCC) ve ölümlere yok açabilmektedir. Mevcut tedaviler, pegile interferon ve nükleoz(t)id analogları siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimini önleyebilir, ancak virüsü yok edemez. HBV prevalansı yüksek olan ülkelerde, virüsün en yaygın bulaş yolu perinatal bulaş olup çoğunlukla anneden çocuğa doğum sırasında (vertikal) veya erken çocukluk döneminde (horizontal) bulaş olur. Ayrıca enfekte bir partnerle cinsel ilişki sırasında, kan veya diğer vücut sıvılarıyla temasla, güvenli olmayan enjeksiyonlarla da bulaş olabilir. HBV enfeksiyonu mevcut güvenli ve etkili aşılarla ile önlenebilir. Doğum dozu aşısı da dahil olmak üzere evrensel bebek aşılaması, kronik HBV enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), 2030 yılına kadar aşılama ve taramaların artırılması, teşhis ve tedavi bağlantıları kurulması, iyileştirici tedavilerin geliştirilmesi ile yeni hepatit vakalarının %90 ve buna bağlı ölümlerin %65 oranında azaltılmasını hedeflemiştir.

1. EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu global önemli bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ, 2022'de 254 milyon kişinin kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonuyla yaşadığını, 1,2 milyon yeni enfeksiyonun olduğunu yaklaşık 1 milyon kişinin KHB'ye bağlı siroz veya hepatoselüler karsinom nedeniyle hayatını kaybettiğini raporlamıştır (WHO 2024). KHB enfeksiyonunun küresel prevalansı yaklaşık %3,5'tir. Ancak prevalans dünyanın farklı yerlerinde büyük farklılıklar göstermektedir. Global HBV prevalansı şekil 1'de verilmiştir (Jeng,

Papatheodoridis ve ark. 2023). Türkiye'deki KHB prevalansı farklı çalışmalarda %4 civarında verilmektedir. Ülkemizde 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır ve erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği olduğu düşünülmektedir (Toy, Önder ve ark. 2011, Tozun, Ozdogan ve ark. 2015). Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018 – 2023) çerçevesinde tarama, tedavi ve aşılama oranlarının artırılmasıyla anneden bebeğe HBV bulaşının %90 azaltılması hedeflenmiştir (TCSağlıkBakanlığı 2018). Dünya sağlık örgütü (DSÖ), 2030 yılına kadar aşılama ve taramaların artırılması, teşhis ve tedavi bağlantıları kurulması, iyileştirici tedavilerin geliştirilmesi ile hepatit vakalarının %90 ve buna bağlı ölümlerin %65 oranında azaltılmasını hedeflemiştir (WHO 2022).

HBV çevrede 7 gün veya daha uzun süre hayatta kalır ve HIV'den daha bulaşıcıdır. Hepatit B virüsünün temel bulaşma yolları; kan, cinsel temas ve perinatal bulaştır. Kan, meni ve tükürük gibi bulaşıcı biyolojik materyallere perkütan veya mukozal teması ile bulaş olur. Ayrıca HBsAg pozitif annelerden yenidoğanlara perinatal veya vertikal bulaş olabilir. Çocuklara açık kesik ve yaralanmalar yoluyla aile içi horizontal bulaş olabilir. Anne sütünde HBV tespit edilebilmektedir ancak HBsAg pozitif annelerin emziren çocuklarına bulaştığına dair bir rapor bulunmamaktadır (6). Damar içi madde kullanan kişiler arasında da kullanılmış enjektör paylaşımı HBV bulaşına neden olmaktadır. HBV'nin baskın bulaşma şekli farklı coğrafi bölgelerde değişiklik göstermektedir. Yüksek prevalanslı bölgelerde perinatal bulaş en sık bulaş nedeni iken, düşük prevalanslı bölgelerde ise korunmasız cinsel ilişki veya damar içi madde kullanımı sık bulaş nedenleridir. HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruplar, orta veya yüksek endemisiteli bölgelerde doğan kişiler, damar içi madde kullanan ve enjektör paylaşan kişiler, erkeklerle seks yapan erkekler, HIV enfeksiyonu olan kişiler ve cinsel partnerleridir (WHO 2024).



HBsAg=hepatitis B surface antigen.Kaynak: Jeng, Wen-Juei, Prof, Hepatitis B Lancet, The, Volume 401, Issue 10381, 1039-1052 Copyright © 2023 Elsevier Ltd

Şekil 1: Global Kronik Hepatit B prevalansı (2019)

2. VİROLOJİ/PATOFİZYOLOJİ

HBV, Hepadnaviridae familyasına ait bir DNA virüsüdür. Virüs genomu kısmen çift, kısmen tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur ve rcDNA (relaxed circular DNA) olarak adlandırılır. HBV hepatositlere girdikten sonra rcDNA, kovalent olarak kapalı dairesel DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. Pregenomik RNA'lar (HBV DNA'ya ters transkripsiyon için bir şablon) ve HBV proteinlerini oluşturacak mRNA'lar cccDNA'dan sentezlenir (Martinez, Boyd ve ark. 2021). CccDNA'nın hepatositlerde persistan olarak kalması, HBV eradikasyonunu zorlaştırmaktadır. Ayrıca cccDNA immünsüpresyon durumunda HBV reaktivasyonuna neden olmaktadır. HBV'nin on farklı genotipi (A-J) vardır. HBV genotipleri coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterir; genotip A çoğunlukla Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan ve Afrika'da bulunurken doğu Asya'da çoğunlukla genotip B ve C saptanmaktadır. Ülkemizde çoğunlukla genotip D görülmektedir (Liu, Zhang ve ark. 2021).

HBV sitopatik bir virüs değildir ve karaciğer hasarının çoğunlukla immün aracılı olduğu düşünülmektedir (Iannaconeve Guidotti 2022). Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra güçlü T hücresi yanıtları tespit edilirken, KHB'li kişilerde HBV'ye doğal ve kazanılmış immün yanıtları bozulmuştur. Spontan veya tedaviye bağlı HBeAg veya HBsAg klerensi olan hastalarda T hücresi yanıtının restorasyonu gözlemlenmiştir. Akut enfeksiyonun iyileşmesinde B hücresi immün yanıtı önemlidir ve iyileşmeden onlarca yıl sonra bile yüksek seviyelerde anti-HBs tespit edilebilir. B

hücrelerini azaltan tedavilerde HBV reaktivasyon riskinin yüksek olması, B hücrelerinin kronik enfeksiyonun kontrolünde de önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Iannaconeve Guidotti 2022).

3. HBV ENFEKSİYONUN DOĞAL SEYRİ

HBV enfeksiyonunda klinik seyir enfeksiyonun alındığı yaşa göre değişmektedir. Genellikle, enfeksiyon çocukluk çağında %90 asemptomatik seyrederken, yetişkinlerde %20-30 semptomatik seyreder. Akut enfeksiyondan kronik enfeksiyona ilerleme riski enfeksiyon yaşıyla ters orantılıdır. HBV perinatal dönemde bulaşırsa %90, beş yaşına kadar bulaşırsa %20-30 ve erişkinlerde bulaşırsa %2-5 civarında kronikleşir (WHO 2024).

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun klinik belirtilerinin spektrumu akut ve kronik hastalıkta farklılık gösterir. Akut HBV enfeksiyonu subklinik veya anikterik hepatit, ikterik hepatit ve bazı durumlarda fulminan hepatit şeklinde seyredebilir. Kronik enfeksiyonda ise belirtiler asemptomatik taşıyıcılıktan kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar değişmektedir. Hem akut hem de kronik enfeksiyonda ekstrahepatik bulgular da ortaya çıkabilir.

Geçmişte, karaciğer hastalığını değerlendirmek için karaciğer biyopsisi kullanılmıştı, ancak yerini büyük ölçüde kan belirteçleri ve elastografi panelleri gibi invaziv olmayan testlere bırakmaya başlamıştır. Düşük trombosit sayısı sirozun erken bir göstergesidir. Yüksek alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri hepatik inflamasyonu gösterir; AST/ALT oranının 1'den fazla olması ilerlemiş fibroz veya sirozun bir göstergesidir. Kan belirteçlerinden APRI (AST/trombosit oran indeksi) ve FİB-4 indeksi (yaş, AST, ALT, trombositler kullanılarak hesaplanır) yaygın olarak kullanılmaktadır.

4. AKUT HBV ENFEKSİYONU

Akut hepatit B (AHB) virüs ile karşılaştıktan 30-180 gün inkübasyon dönemi sonrasında gelişir. İnkübasyon süresi inoküle olan virüs miktarına, bulaş yoluna ve konak immünitesine göre değişmektedir. Akut enfeksiyon çoğunlukla (yaklaşık %70) subklinik veya anikterik seyreder. Semptomatik olanlarda yorgunluk, anoreksi, bulantı, sağ üst kadranda rahatsızlık ve sarılık gibi spesifik olmayan klinik belirtiler gözlenir. Çocuklarda AHB çoğunlukla

asemptomatik seyrederken erişkinde AHB %0.1-1 oranında fulminan hepatite ilerleyebilir ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç olabilir.

Akut HBV enfeksiyonunun tanısı, HBsAg ve hepatit B çekirdek antijenine karşı immünoglobulin M (anti-HBc IgM) antikorunun saptanmasına dayanır. HBsAg virüsle karşılaştıktan sonra ilk yükselen (altı hafta içerisinde) göstergedir. Anti-HBc IgM akut enfeksiyonun tanısındaki en önemli parametredir. Enfekte hepatositlerin sitotoksik T hücreler (CD8 T lenfosit) tarafından parçalanması sonucu ALT ve AST artışı olur. Akut enfeksiyonda; ALT AST'den daha yüksektir ve tipik olarak 1000 ila 2000 ünite/L'ye kadar yükselebilir. Anikterik hepatitli hastalarda serum bilirubin konsantrasyonu normal olabilir. Protrombin zamanı prognozun en iyi göstergesidir. İyileşen hastalarda serum aminotransferazları genellikler 1-4 ay içerisinde normale döner. Erken dönemde hastalarda HBsAg, anti-HBc IgM ve HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyleri yüksektir. İyileşme sırasında HBsAg saptanamaz hale gelir ve anti-HBs serokonversiyonu oluşur. Ancak ne HBsAg'nin ne de anti-HBs'nin saptanamadığı 1-6 aylık bir dönem olabilir. Pencere dönemi olarak isimlendirilen bu evrede tanı anti-HBc IgM pozitifliği ile konulur. İyileşmeden sonra hastalarda anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitif kalır, HBV DNA dolaşımda saptanamaz ancak karaciğerde kalabilir.

AHB tedavisi klinik duruma bağlıdır. İmmünkompetan yetişkinlerin çoğu (>%95) kendiliğinden iyileşir ve özel bir tedavi gerektirmez (Terrault, Lok ve ark. 2018). Çoğu hastada tedavi esas olarak destekleyicidir. Şiddetli (örn. koagülopati gelişmesi [INR>1.5], veya belirgin sarılık [bilirubin >10 mg/dL]) veya uzun süreli seyri olan hastalara (4 haftadan uzun süren kalıcı semptomlar) tedavi önerilir. Tedavide tenofovir veya entekavir monoterapi olarak kullanılabilinir.

5. KRONİK HBV ENFEKSİYONU

HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun sürmesi HBV enfeksiyonunun kronikleştiğini gösterir. Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçının immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir ve kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalarda kronik hepatit görülmez (EASL 2017). Serolojik olarak HBeAg pozitif ya da negatif olmasına göre sınıflandırılır. Biyokimyasal olarak ALT normal ise kronik infeksiyon, ALT yüksek ise kronik hepatit olarak tanımlanır. Klinik seyir, HBsAg ve HBeAg

durumu, HBV DNA ve ALT düzeylerine göre beş aşamaya ayrılabilir; ancak tüm hastalar tüm aşamalardan geçmez. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL-European Association for the Study of the Liver) 2017 yılında yayınladığı HBV enfeksiyonu yönetimi rehberinde kronik HBV enfeksiyonu evreleri, kronikleşmenin iki temel özelliği olan enfeksiyon ve hepatit tanımlamasına göre yeniden isimlendirilmiştir (EASL 2017). Bu tanımlaya göre kronik HBV enfeksiyonu evreleri şu şekildedir;

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu. Bu faz daha önceleri "immün toleran" olarak adlandırılmıştır. Virüse karşı immün yanıt olmadığı için hepatosit hasarı gözlenmez. Bu nedenle ALT düzeyleri normaldir. Virüs kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı için HBV DNA çok yüksektir (>10^7 IU/ml). Perinatal enfeksiyonda bu faz daha sık görülür ve daha uzun sürer.

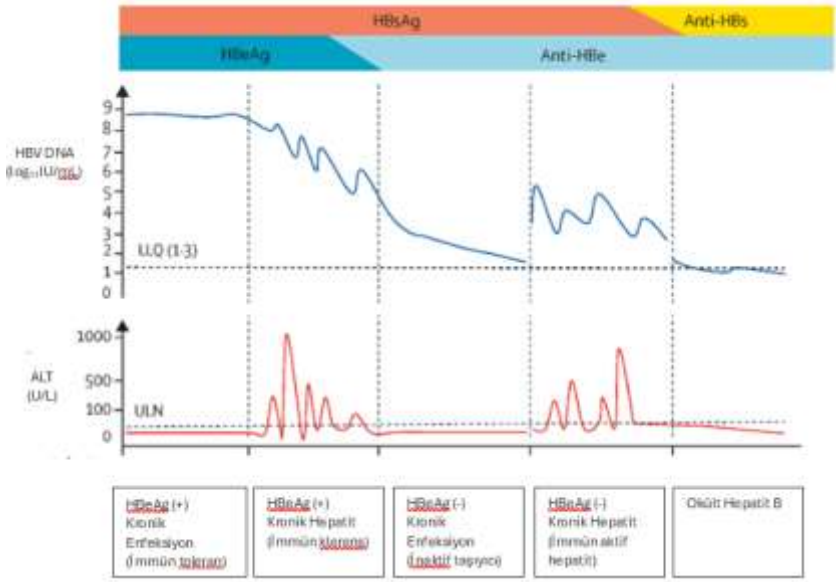
Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit. Daha önce ‘immün klerens’ fazı olarak isimlendirilen bu evrede immün sistem virüse karşı yanıt oluşturmaya başlar. İmmün yanıt sonucunda hepatosit hasarı oluşur ve ALT düzeyleri yükselir. Ayrıca immünite HBV replikasyonunu baskılar ve giderek HBV DNA düzeyi düşmeye başlar (10^4-10^7 IU/ml). Bu evrenin sonunda çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA’da baskılanma oluşur ve hasta HBeAg-negatif enfeksiyon aşamasına girebilir.

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu. Daha önce 'inaktif taşıyıcı' olarak adlandırılan bu fazda immün klerens dönemi sonunda HBeAg'ye karşı antikorlar (anti-HBe) oluşur, HBV DNA iyice düşer (<2,000 IU/ml). Azalan viral yükle beraber immün yanıt zayıflar ve ALT normal, HBV DNA düşük olan bu faza girilir (TKADve VHSD 2024). Vakaların %1-3'ünde kendiliğinden HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon meydana gelebilir.

Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit fazı. İnaktif döneme girdikten sonra HBV replikasyonu bazı nedenlerle tekrar artabilir. Replikasyona karşı oluşan immün yanıtla sonucunda da ALT yükselmesi görülebilir (TKADve VHSD 2024). Bu dönem alevlenme ve baskılanmaların olduğu dalgalı bir seyir gösterebilir. HBeAg negatif olan bu evrede kalıcı veya dalgalı seyirli orta-yüksek serum HBV DNA düzeyleri (>2,000 IU/ml), yüksek ALT değerleri görülür. Karaciğerde hepatosit hasarı ve inflamasyon ortaya çıkar. Karaciğer biyopsisinde nekroenflamasyon ve fibrozis görülür. Bu fazda, spontan remisyon oranı düşüktür.

Faz 5: HBsAg negatif faz. Okkült (gizli) HBV enfeksiyonu olarak da adlandırılan bu fazda serum HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif saptanır. Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir. Bu aşamada hastaların ALT değerleri normaldir ve genellikle serum HBV DNA saptanamayacak düzeydedir. Ancak karaciğerde HBV DNA (cccDNA) sıklıkla tespit edilebilir. Bu hastalarda immünsüpresyon HBV reaktivasyonuna yol açabilir.

Kronik HBV infeksiyonu fazları şekil 2 ‘de verilmiştir.



Şekil 2: Kronik HBV infeksiyonu fazları (Kaynak 2’den uyarlanmıştır.)

Hepatit B virüsünün akut ve kronik enfeksiyonunun evrelerinde kullanılan tanı testleri tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Akut veya Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Evrelerindeki Tanı Testleri

HBsAg	**HBeAg**	**Anti-HBc IgM**	**Total anti-HBc**	**Anti-HBs**	**Anti-HBe**	**HBV DNA**	**ALT**	**Yorum**
Kronik HBV Enfeksiyonu (HBsAg > 6 ay pozitif)								
+	+		+	-	-	+++ (>1milyon IU/mL)	Normal veya hafif yüksek	İmmün-toleran faz, HBeAg + Kronik Enfeksiyon
+	+		+	-	-	+++ (>20,000 IU/mL)	Sürekli yüksek	İmmun-klerens faz (HBeAg + Kronik Hepatit)
+	-		+		+	- / + (≤2000 IU/mL)	Normal veya hafif yüksek	İnaktif Taşıyıcı, HBeAg - Kronik Enfeksiyon
+	-		+	-	+	++ (>2000 IU/mL)	Yüksek	İmmun-aktif faz, (HBeAg - Kronik Hepatit)
-	-		±	±	±	Karaciğer+ Serum -/+	Normal	Okült Hepatit B

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Total anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT	Yorum
Akut HBV Enfeksiyonu								
+	+		±			+++	Yüksek	Erken Faz
		+	±			+	Yüksek	Pencere Dönemi
			+	+	+	±	Normal	İyileşme Dönemi

ALT: Alanin aminotransferaz; anti-HBc: Hepatit B kor antijenine karşı antikor; anti-HBe: Hepatit B e antijenine karşı antikor; anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor; HBeAg: Hepatit B e antijeni; HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni; HBV: Hepatit B virüsü

Kronik HBV enfeksiyonunda viral antijen ve immün kompleks birikimiyle ilişkili ekstrahepatik bulgular da görülebilir. Bu immün kompleksler; deri, böbrek, küçük/orta boydaki arterlerde depolanarak önemli fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir. HBV, arterlerde sistemik nekrotizan vaskülit ile seyreden Poliarteritis nodosa (PAN) tablosuna neden olmaktadır. PAN komplikasyonu olarak da mezenterik, kardiyak, serebral ve renal sistemdeki orta ve küçük arterlerde hemorajik ve trombotik olaylar görülebilmektedir (Wolff, Horisberger ve ark. 2023). Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ateroskleroz ve kronik kalp hastalıkları riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (Chun, Lee ve ark. 2022, Wu, Xiong ve ark. 2024). Kronik HBV enfeksiyonunda ayrıca glomerülonefrit, kriyoglobulinemi, serum hastalığı benzer sendrom, dermatolojik bulgular, artropati, hematolojik veya nörolojik belirtiler görülebilir.

5.1. Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisi

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinin temel amacı siroz veya hepatoselüler karsinom oluşumunu engellemek, ekstrahepatik bulguları önlemek ve mortaliteyi azaltmaktır. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi klinik değişkenlere (örn., karaciğer iltihabı ve/veya sirozun varlığı veya yokluğu), hastanın enfeksiyona karşı immünolojik yanıtına (örn., HBeAg

durumu), virolojik faktörlere (örn. HBV viral yükü ve genotip) ve hastalığın ilerlemesi için risk faktörlerine (örn. >40 yaş ve ailede hepatoselüler karsinom öyküsü) bağlıdır. Tedavide esas amaç HBV'nin tüm genetik elemanları ile birlikte vücuttan temizlenmesini (gerçek kür) sağlamaktır. Ancak mevcut tedavilerle gerçek kür sağlanamamaktadır. HBsAg kaybı ve/veya anti-HBs oluşması olarak tanımlanan fonksiyonel kür, günümüzde optimal tedavi sonlanım noktasıdır. Mevcut antiviral tedavilerin hedefleri HBV DNA'nın baskılanması, HBeAg kaybı (başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalarda) ve HBsAg kaybıdır. Antiviral tedavi aynı zamanda siroz ve hepatoselüler karsinom gibi uzun vadeli komplikasyon riskini, HBV'nin başkalarına bulaşma riskini de azaltabilir.

30 yaş altı, HBeAg pozitif kronik enfeksiyon (immün toleran) fazındaki hastalara tedavi önerilmemektedir. HBeAg negatif kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcı) fazındaki hastalara da tedavi önerilmez (EASL 2017). Tedavi kriterlerini karşılamayan hastalar, karaciğerde fibrozis gelişimi, siroz veya hepatoselüler karsinom gelişimi, HBV replikasyonunda artış veya karaciğer inflamasyonu aktifleşmesi açısından takibine takibe alınır. Kronik HBV tedavisi verilmesi gereken hastalar tablo 2'de verilmiştir (EASL 2017, TKADve VHSD 2024, WHO 2024).

Hamile kadınlarda antiviral tedavi endikasyonları genel olarak hamile olmayan hastalarla aynıdır. Bununla birlikte, viral yükü yüksek (HBV DNA >2x105IU/mL) olan kadınlarda, çocuklarına bulaşmayı önlemek için aminotransferaz düzeyleri normal olsa bile ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterin başlarında tedavi başlanmalıdır (WHO 2024).

Tablo 2: Kronik HBV tedavisi verilmesi gereken hastalar

1.HBeAg pozitif kronik hepatit (ALT >2xNÜS, HBV DNA >20.000 IU/mL)
2.HBeAg negatif kronik hepatit (ALT >2 xNÜS ve HBV DNA >2000 IU/mL)
3.HBeAg pozitif veya negatif kronik hepatit (ALT >NÜS ve HBV DNA >2000 IU/mL), en az orta düzeyde karaciğer fibrozisi veya nekroinflamasyonu varlığında
4.HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu, 30 yaşın üzerinde ise
5.HBV DNA pozitif siroz hastaları
6.Ailede hepatoselüler karsinom veya siroz öyküsü olan hastalarda saptanabilir HBV DNA varlığında
7. Vaskülit, cilt belirtileri (purpura), mikst kriyoglobulinemi, poliarteritis nodosa, artralji, periferik nöropati ve glomerülonefrit gibi ekstrahepatik bulguları olan hastalar

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara immünsüpresif tedavi verilecek olursa HBV DNA veya aminotransferaz düzeylerine bakılmaksızın, kullanılan immünsüpresif tedavinin riskine göre hastalara profilaktik antiviral tedavi önerilir. Çünkü bu hastalar, immünsüpresif tedavi almaları durumunda HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. Risk düzeyi, kullanılan immünosüpresif ajanına göre değişir. Profilaktik antiviral tedavi, anti-CD20 gibi güçlü immünosüpresif tedavi alan HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalarda da endike olabilir.

Günümüzde kronik HBV tedavisinde pegile interferon alfa (PegIFN) veya nükleos(t)id analogları (entekavir, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid) kullanılmaktadır.

5.1.1. Pegile interferon alfa (PegIFN)

PegIFN tedavisi, 48 hafta gibi sınırlı bir süre, subkutan kullanılır ve nükleos(t)id analogları tedavisine kıyasla daha yüksek HBeAg kaybı ve HBsAg kaybı sağlamaktadır. PegIFN tedavisi özellikle tedaviye iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir. HBV DNA düşük, HBeAg pozitif, karaciğer patolojisinde histolojik aktivite indeksi yüksek ve ALT düzeyleri üç kattan daha fazla artmış olan hastaların PegIFN tedavisine daha iyi cevap

vermesi beklenir. (TKADve VHSD 2024). PegIFN tedavisinin başarı oranı genotip A'da en yüksek iken genotip D'de en düşüktür (Erhardt, Blondin ve ark. 2005). Ülkemizde hakim genotip olan genotip D olduğu için PegIFN yanıtı daha düşük olmaktadır. Ayrıca interferonun yan etkilerinin sık olması, hamile kadınlarda, dekompanse hastalığı veya kompanse sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda önerilmemesi kullanımını kısıtlamaktadır.

5.1.2. Nükleos(t)id analogları

Kronik HBV tedavisinde daha önceki yıllarda kullanılmış olan lamivudin, abakavir ve telbivudin gibi tedaviler artan direnç oranları nedeniyle artık önerilmemektedir. Entekavir ve tenofovir yüksek direnç bariyerleri olan, günümüzde ilk seçenek tedavide önerilen nükleos(t)id analoglarıdır.

- Entekavir(ETV) – Entekavir 0.5 mg/gün, peroral olarak kullanılır. Temel avantajları, güçlü antiviral aktivitesi ve nükleoz(t)id almamış hastalarda düşük ilaç direnci oranıdır (beş yıla kadar tedavide yaklaşık %1). Ancak lamivudine dirençli hastalarda entekavir kullanılmamalıdır çünkü beş yıllık tedaviden sonra lamivudine dirençli hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde direnç görülmüştür. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda doz ayarlanmalıdır.
- Tenofovir – Tenofovir, daha önce tedavi naif veya deneyimli (örn. lamivudin) veya ilaç direnci geliştirmiş olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Tenofovirin, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) olmak üzere iki formülasyonu vardır. TDF alan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda tenofovir direncine ilişkin hiçbir mutasyon tanımlanmamıştır.
    - Tenofovir disoproksil fumarat (TDF): 300 mg/gün peroral kullanılır. TDF böbrek yetmezliği, böbrek tübüler fonksiyon bozukluğu ve kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olabilir (Wong, Tse ve ark. 2015). TDF, %2-8 gibi düşük bir oranda, proksimal tübüler disfonksiyon, akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığına neden olarak, serum kreatinin düzeyinde artış, proteinüri, glikozüri, hipofosfatemi ve akut tübüler nekroza yol açabilir(Fung, Kwan ve ark. 2017). Böbreklerden artan fosfat kaybıyla ilişkili olarak da kemik

yoğunluğundaki azalma görülmektedir. TDF gebelerde kullanımı güvenli bir antiviraldir. TDF'in ayrıca serum kolesterol düzeylerinde azaltıcı yönde etkisi vardır.(Shaheen, AlMattooq ve ark. 2017)

- Tenofovir alafenamid (TAF): 25 mg/gün peroral kullanılır. TAF, TDF'ye kıyasla daha az renal toksisiteye sahiptir ve kemik yoğunluğuna etkisi de daha azdır. Özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği veya osteoporoz risk faktörleri olanlarda TAF tercih edilmektedir. Daha fazla veri elde edilene kadar hamile kadınlarda tenofovir alafenamid kullanımından kaçınılmalıdır.

KHB tedavisinde TDF'den TAF'ye geçiş yapılan hastalarda total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), oksitlenmiş LDL, HDL olmayan kolesterol düzeyleri ve ayrıca dislipidemi oranını önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Oksitlenmiş LDL ve HDL olmayan kolesterol düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar gelişimiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan TAF kullanılan hastalar hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık riski açısında dikkatle izlenmelidir(Suzuki, Suda ve ark. 2022).

6. PROFİLAKSİ

Aşılama HBV enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur. HBV enfeksiyonu küresel aşılama yoluyla potansiyel olarak eradike edilebilir. Bebeklik döneminde HBV enfeksiyonundan sonra kronikleşme riskinin yüksek olduğu göz önüne alındığında, doğum dozu da dahil evrensel bebek aşılaması, kronik HBV enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur. 2020 itibarıyla, dünya çapındaki ülkelerin %98'i, evrensel bebek HBV aşısını benimsemiştir, ancak doğum dozunun zamanında uygulanması %50'den az kalmaktadır. DSÖ Afrika bölgesindeki bebeklerin sadece %18'i doğum sırasında aşılanmıştır (1). Birçok yetişkin duyarlı kaldığından, yüksek riskli popülasyonlarda (yüksek riskli cinsel davranışlara sahip kişiler [çoklu seks partnerleri, erkeklerle seks yapan erkekler] ve damar içi madde kullanan kişiler) HBV enfeksiyonunu azaltmak için yetişkin aşılaması gereklidir.

Rekombinant HBV aşıları güvenli ve son derece etkilidir. Altmış yaşın üzerindeki kişilerde veya bağışıklık sistemi zayıf kişilerde yanıt oranlarını

artıran yeni rekombinant aşı (HepB-CpG [(Heplisav-B]) yakın zamanda ABD ve AB'de yetişkinlerde kullanım için lisans almıştır. Hepatit B aşısı 0,1 ve 6. ayda birer doz (20 mcg) olarak yapılır. 1. ve 2. doz arasında en az dört hafta, 2. ve 3. doz arasında en az sekiz hafta olmalıdır. Ayrıca 3. doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır(TKADve VHSD 2024). İmmünsüpresif hastalar ve hemodiyaliz hastalarında 4 dozluk aşılama (0.,1.,2. ve 6. ay) ve çift doz (40 mcg) aşı uygulanması önerilebilir. Yaş ve immün yeterlilik, aşılamaya immünojenik yanıtı etkileyen temel faktörlerdir. Üç dozluk veya dört dozluk birincil aşılama serisinden sonra koruyucu anti-HBs düzeyleri (≥10 mIU/mL) bebek, çocuk veya genç yetişkinlerin %95'inden fazlasında gelişirken, 60 yaş üstü kişilerin yalnızca %60-75'inde gelişmektedir (Pattyn, Hendrickx ve ark. 2021). Primer aşılama sonrası yanıt vermeyenlere aynı aşının olağan veya çift dozda ikinci kürü veya yeni aşılardan birinin yapılması önerilir. Aşılamanın etkinliğini azaltan faktörler arasında obezite, sigara kullanımı, genetik faktörler ve kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve diyabet gibi eşlik eden hastalıklar yer almaktadır. Gebelikte HBV aşılaması kontrendike değildir.

Hepatit B immün globulin (HBIG), bağışıklığı olmayan kişilerin HBsAg pozitif bireylerin biyolojik materyallerine maruziyeti olması durumunda (korunmasız cinsel ilişki veya sağlık çalışanlarında iğne batması gibi), HBsAg pozitif annelerden doğan yenidoğanlara ve HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapılmış hastalara uygulanır. Genellikle ilk aşı dozuyla kombinasyon halinde yapılır.

Doğumda pasif-aktif aşılamanın anneden çocuğa bulaşmayı önlemede genel etkinliği yaklaşık %95'tir. Bu nedenle, tüm hamile kadınlar HBsAg açısından taranmalı ve HBsAg pozitif olan anneden doğan bebeklere doğumdan sonraki 12 saat içinde bir doz HBIG ve HBV aşısı uygulanmalı ve ardından 1. aydan itibaren üç dozluk aşılama serisi tamamlanmalıdır.

Bununla birlikte, maruz kalan tüm temaslılarda enfeksiyonun önlenmesi için uygun önlemler alınmalı ve evde bağışık olduğu bilinmeyen tüm temaslılara ve cinsel temasta bulunanlara hepatit B immün globülini ve hepatit B aşısı uygulanmalıdır.

İmmünosüpresif veya immünomodülatör tedaviler, kronik veya geçmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda, potansiyel olarak fulminan hepatit alevlenmelerine yol açabilecek HBV reaktivasyonuna neden olabilir. HBV reaktivasyonu riski, hastanın HBV serolojisine ve verilecek immünsüpresif

tedavinin türü, dozu ve süresine göre belirlenmektedir. Bu tedavilere başlayacak tüm hastaların HBsAg ve anti-HBc IgG açısından taranması gerekir. Orta ve yüksek reaktivasyon riski olan hastalara, bu tedaviler başlanmadan önce veya onlarla eş zamanlı olarak nükleoz(t)id analog profilaksisi uygulanmalıdır. Nükleos(t)id analogları immünsüpresyonun kesilmesinden sonra en az 6 ay süreyle sürdürülmelidir. Ancak anti-CD20 tedavisi (rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab) alan hastalarda B hücresi fonksiyonunun iyileşmesinde bir gecikme olduğundan bu tedavileri alan hastalarda tedavi kesiminden sonra en az 12 ay daha nükleoz(t)id analoglarına devam edilmelidir.

KAYNAKÇA

Chun, H. S., J. S. Lee, H. W. Lee, B. K. Kim, J. Y. Park, D. Y. Kim, S. H. Ahn and S. U. Kim (2022). "Prevalence and Risk Factors of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Hepatitis B." Dig Dis Sci **67**(7): 3412-3425.

EASL (2017). "EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection." J Hepatol **67**(2): 370-398.

Erhardt, A., D. Blondin, K. Hauck, A. Sagir, T. Kohnle, T. Heintges and D. Häussinger (2005). "Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D." Gut **54**(7): 1009-1013.

Fung, S., P. Kwan, M. Fabri, A. Horban, M. Pelemis, H. W. Hann, S. Gurel, F. A. Caruntu, J. F. Flaherty, B. Massetto, K. Kim, K. M. Kitrinos, G. M. Subramanian, J. G. McHutchison, L. J. Yee, M. Elkhashab, T. Berg, I. Sporea, C. Yurdaydin, P. Husa, M. S. Jablkowski and E. Gane (2017). "Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study." J Hepatol **66**(1): 11-18.

Iannacone, M. and L. G. Guidotti (2022). "Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection." Nat Rev Immunol **22**(1): 19-32.

Jeng, W. J., G. V. Papatheodoridis and A. S. F. Lok (2023). "Hepatitis B." Lancet **401**(10381): 1039-1052.

Liu, Z., Y. Zhang, M. Xu, X. Li and Z. Zhang (2021). "Distribution of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes: A meta-analysis." Medicine (Baltimore) **100**(50): e27941.

Martinez, M. G., A. Boyd, E. Combe, B. Testoni and F. Zoulim (2021). "Covalently closed circular DNA: The ultimate therapeutic target for curing HBV infections." J Hepatol **75**(3): 706-717.

Pattyn, J., G. Hendrickx, A. Vorsters and P. Van Damme (2021). "Hepatitis B Vaccines." The Journal of Infectious Diseases **224**(Supplement_4): S343-S351.

Shaheen, A. A., M. AlMattooq, S. Yazdanfar, K. W. Burak, M. G. Swain, S. E. Congly, M. A. Borman, S. S. Lee, R. P. Myers and C. S. Coffin (2017). "Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers." Aliment Pharmacol Ther **46**(6): 599-604.

Suzuki, K., G. Suda, Y. Yamamoto, S. Abiko, K. Kinoshita, S. Miyamoto, R. Sugiura, M. Kimura, O. Maehara, R. Yamada, T. Kitagataya, T. Shigesawa, M. Ohara, N. Kawagishi, M. Nakai, T. Sho, M. Natsuizaka, K. Morikawa, K. Ogawa and N. Sakamoto (2022). "Effect of switching

from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B." PLoS One **17**(1): e0261760.

TCSağlıkBakanlığı (2018). Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı**:** 48.

Terrault, N. A., A. S. F. Lok, B. J. McMahon, K. M. Chang, J. P. Hwang, M. M. Jonas, R. S. J. Brown, N. H. Bzowej and J. B. Wong (2018). "Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance." Hepatology **67**(4): 1560-1599.

TKAD, T. K. A. D. and V. H. S. D. VHSD (2024). "TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU."

Toy, M., F. O. Önder, T. Wörmann, A. M. Bozdayi, S. W. Schalm, G. J. Borsboom, J. van Rosmalen, J. H. Richardus and C. Yurdaydin (2011). "Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review." BMC Infect Dis **11**: 337.

Tozun, N., O. Ozdogan, Y. Cakaloglu, R. Idilman, Z. Karasu, U. Akarca, S. Kaymakoglu and O. Ergonul (2015). "Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study." Clin Microbiol Infect **21**(11): 1020-1026.

WHO (2022). Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. WHO**:** 134.

WHO (2024). Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. W. H. Organization. World Health Organization**:** 1-242.

WHO (2024). Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. H. a. S. P. H. WHO Global HIV, Guidelines Review Committee, WHO**:** 272.

Wolff, L., A. Horisberger, L. Moi, M. P. Karampetsou and D. Comte (2023). "Polyarteritis Nodosa: Old Disease, New Etiologies." Int J Mol Sci **24**(23).

Wong, G. L., Y. K. Tse, V. W. Wong, T. C. Yip, K. K. Tsoi and H. L. Chan (2015). "Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects." Hepatology **62**(3): 684-693.

Wu, D., F. Xiong, Q. Ran, J. Liu, Q. Wu, L. Wang and W. Lv (2024). "Mendelian randomization of chronic hepatitis B and cardiovascular disease." Front Cardiovasc Med **11**: 1332557.

BÖLÜM 12

SEPSİSTE KARACİĞER

Doç. Dr. CELALİ KURT[1]
Dr. Rana SOYDEMİR[2]
Dr. Uğurcan ÇETİNER[3]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667928

[1] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Bölümü Ordu, Türkiye. celalikurt@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0003-4419-4508
[2] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Bölümü Ordu, Türkiye. celalikurt@yahoo.com, Orcid ID: 0009-0004-3669-6879
[3] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Bölümü Ordu, Türkiye. celalikurt@yahoo.com, Orcid ID: 0009-0003-4314-3722

GİRİŞ

Günümüzde teknolojik ve tıbbi gelişmelerle birlikte yaşam süresinin artması geriatrik, komorbiditeleri olan kırılgan bir nüfusun oranını arttırmıştır. Benzer şekilde gelişen tıbbi uygulamalar, tanı ve tedavi yöntemleriyle birlikte invaziv girişimler, implant cerrahisi, majör cerrahiler ve transplant uygulamaları sık ve yaygın uygulanabilir olmuştur. Tüm bunların neticesinde Human Immnodeficiency Virus (HIV) pozitif ve diğer immünosüpresif birey sayısı, yoğun bakımlarda izlenen hasta sayısı ve invaziv işlemler arttırmaktadır. Bu durum da sepsis insidansının giderek artmasına neden olmaktadır (Gaieski et al., 2013). Sepsis sık görülmesi, yüksek mortalitesi, önemli bir kısmının önlenebilir ve tedavi edilebilir olması nedeniyle bütün klinisyenlerce ve tüm yönleriyle bilinmesi gereken bir sendromdur.

SEPSİS İNSİDANSI VE ÖNEMİ, TARİHÇE VE TANIMLAR

Gelişmiş ülke verilerine göre hastanede tedavi edilen sepsis ve ciddi sepsis insidansı son 10 yılda artış göstererek 100 000 kişi yılı başına sırasıyla 270 – 437 olmuştur. Bu dönemde hastane mortalitesi sepsis için %17, ağır sepsis için %26 olmuştur. Düşük gelirli ülkelerde sepsis insidans ve mortalite verileri yeterli olmamakta ve bu durum küresel tahminleri de sınırlamaktadır. Yüksek gelirli ülkelerin verilerine göre yapılan tahminler ise yıllık 5,3 milyon ölüm potansiyeline sahip 31,5 milyon sepsis ve 19,4 milyon ciddi sepsis varlığını ortaya koymuştur (Fleischmann et al., 2016). Sepsis ayrıca yüksek insidans ve mortalite oranları, yüksek tedavi maliyetleri, ciddi sepsisten kurtulan hastaların sonraki hayatlarında da normal popülasyona göre artmış sağlık sorunları ve tedavi – bakım maliyetleri nedeniyle bir halk sağlığı sorunu olarak da nitelendirilebilir (Tiru et al., 2015).

Sepsis, vücutta bir enfeksiyonun sebep olduğu fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik anormalliklerden oluşan kompleks bir sendrom olup enfeksiyona karşı konağın düzensiz cevabının olduğu ve hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Singer et al., 2016). Önceki yıllarda sepsis tanımları ve terminolojideki farklı kullanımlar nedeniyle karışıklıklar ve epidemiyolojik veri takibinde zorluklar meydana gelmekteydi. Bunu engellemek için aynı klinik tablolara aynı isimleri vermek için ilgili uluslararası kuruluşlar ilk kez 1991 yılında bir konsensus toplantısı yaparak tanımlamalar yayımladılar (Bone et al., 1992). Bu tanımlamalara göre enfeksiyon, pankreatit,

iskemi, travma, hipovolemik şok gibi çeşitli bozukluklarda ortaya çıkabilen sistemik inflamasyonu adlandırmak için SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) terimi kullanılması kabul edildi.

Bu uzlaşı raporunda SIRS kriterleri şöyle tanımlandı:

1) Vücut ısısı (>38^0 C veya <36^0 C)

2) Kalp hızı (>90 /dk)

3) Hiperventilasyon (dakika solunum sayısı > 20 veya $PaCO_2$ > 32 mmHg)

4) Kan lökosit sayısı (>12 000 /mm^3 veya < 4 000 /mm^3)

Duyarlılığı oldukça yüksek, tanı eşiği ve özgüllüğü oldukça düşük bu tablonun kanıtlanmış bir enfeksiyon varlığında ortaya çıkması halinde sepsis teriminin kullanılması gerektiği belirtildi. Organ fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon ve hipoperfüzyonla ilişkili sepsis ciddi/ağır sepsis, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon ise septik şok olarak tanımlandı (Bone et al., 1992). Bu tanımlar eksiklerine rağmen klinisyenler tarafından oldukça kabul gördü ve yıllarca kullanıldı. Hatta 2001 uluslararası sepsis tanımları konferansında 1992 kılavuzu gözden geçirilmiş ve sepsisin klinik semptom ve işaretleri listesinin hasta başı kullanımını genişletecek şekilde genişletilmesi dışında SIRS, sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve multipl organ disfonksiyon sendromu (MODS) tanımlarında değişikliğe gidilmemiştir (Levy et al., 2003). Bu konsensus toplantısında sepsis tanısında kullanılmak üzere genel değişkenler olarak; ateş veya hipotermi, taşikardi, takipne, değişen zihinsel durum, belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi, diyabet yokluğunda hiperglisemi, inflamatuvar değişkenler olarak; lökositoz veya lökopeni veya normal lökosit sayısı ve %10 olgunlaşmamış formlar, plazma C-reaktif proteini artışı, plazma prokalsitonini artışı, hemodinamik değişkenler olarak; arteriyel hipotansiyon, mikst venöz oksijen satürasyonunda düşme, kardiyak indeks artışı, organ fonksiyon bozukluğu değişkenleri olarak; arteriyel hipoksemi, akut oligüri, kreatinin artışı, pıhtılaşma anormallikleri, ileus (bağırsak seslerinin olmaması), trombositopeni, hiperbilirubinemi ve doku perfüzyon değişkenleri olarak da hiperlaktatemi ve kapiller dolumunda azalma veya beneklenme varlığının kullanılması önerilmiştir. Böylece organ fonksiyon bozuklukları ve bazı laboratuvar verileri sepsis tanısında yer almaya başlamıştır.

SIRS ve ağır/ciddi sepsis kavramları ise 2016 yılında yapılan sepsis ve septik şok için üçüncü konsensüs tanımları ile kaldırıldı. Sepsis ve septik şok tanımları kullanılmaya devem etti ve organ fonksiyon bozukluğu değerlendirilmesi için SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) kriterleri kullanılması kabul gördü (Singer et al., 2016). Septik şok, 2001 uzlaşısından daha geniş bir bakış açısıyla sadece bir kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu olmasından ziyade dolaşım ve hücresel metabolik bozuklukların eşlik ettiği ve mortaliteyi anlamlı şekilde arttıran bir sepsis alt kümesi olarak tanımlandı. SOFA skorlama sisteminde her birisi 1- 4 arası puanlanabilen 6 adet organ/sistem bozukluğu değerlendirilir. İki ve daha yüksek puan alınması organ yetersizliği olarak tanımlanmakta ve minimum %10 mortalite oranı ile ilişkilidir. SOFA skorunda solunum sistemi PaO_2/FiO_2 oranı ile, koagülasyon sistemi trombosit sayısıyla, dolaşım sistemi hipotansiyonun göstergesi olarak ortalama arter basıncı ve vazopressör ihtiyacı ile, karaciğer fonksiyonu serum bilirubin seviyesi ile, renal fonksiyon ise serum kreatinin ve idrar çıkışı ile değerlendirilmektedir (Vincent et al., 1996).

Bu uzlaşı tanımlarında ayrıca hasta başında uygulanabilecek, laboratuvar verisi içermeyen, klinik vital bulgularla sepsisten şüphelenmeyi amaçlayan hızlı SOFA (quick SOFA, qSOFA) kriterlerinin kullanılması önerildi. qSOFA da bulunan, solunum sayısının 22/dakika ve üzerinde olması, mental durum değişikliği ve sistolik kan basıncının 100 mmHg'nın altında olması şartlarından ikisinin bulunması sepsis açısından öngörücü olduğu vurgulandı ve kullanılması teşvik edildi.

SEPSİSTE KARACİĞER FONKSİYON BOZUKLUĞU

Sepsis sırasında karaciğer fonksiyon bozukluğu (SKFB) çoğunlukla gözden kaçabilen, önemsiz görülebilen, başka faktörlere atfedilebilen bir durum olmaktadır. SKFB'nin ortak kabul görmüş bir tanımı ve yaygın kullanılan eşik değerleri yoktur ve bu nedenle sepsisli hastalarda görülme sıklığı hakkında da farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromunun bir parçası olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu birçok çalışmada hiperbilirubinemi olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte alternatif olarak transaminazlar, albumin, alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz da kullanılmıştır. İdeal organ disfonksiyon kriterlerini tanımlamak için yapılan bir çalışmada karaciğer disfonksiyonunu açısından

serum bilirubin konsantrasyonunun basitlik, tekrar edilebilirlik, mortalite ile ilişkisi nedeniyle seçildiği görülmüştür. Bu çalışmada serum bilirubin seviyesi arttıkça mortalitenin de önemli oranda artarak bazı gruplarda %90'a yaklaştığı görülmüştür (Marshall et al., 1995). SOFA kriterlerinde de karaciğer fonksiyon bozukluğu bilirubin artışı olarak tanımlanmış olup 1,2 mg/dL'nin üzerinde patolojik kabul edilerek puanlandırılmıştır (Singer et al., 2016; Vincent et al., 1996). İkinci sepsis konsensus 2001 tanımlarında ise SKFB tanımlanmamıştı, organ fonksiyon bozukluğu tanımlamalarında ise hiperbilirubinemi sınırı 4 mg/dL, INR (international normalized rational) 1,5, aPTT (aktive pasiyel tromboplastin time) 60 saniye üzerinde olması olarak yer almıştı (Levy et al., 2003).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1997 yılında yapılan, 1342 atağın dahil edildiği çok merkezli bir sepsis çalışmasında 28 gün içerisinde karaciğer yetmezliği gelişmesi oranı %12 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada SKFB eşlik eden başka kafa karıştırıcı faktörün yokluğunda serum bilirubininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması ve alkalen fosfataz veya transaminaz seviyesinde normalin 2 kat ve üzerinde artış olması olarak tanımlanmıştı(Sands et al., 1997). Yedi ABD eyaletinde 897 hastane kayıtlarını kapsayan ve uluslararası tanı kodları üzerinden 192 980 şiddetli sepsis verilerinin toplandığı bir çalışmada karaciğer yetersizliği %1,3, mortalitesi ise %54 olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada karaciğer yetersizliği oranlarına akut ve subakut karaciğer nekrozu veya hepatik infarktüs tanıları üzerinden ulaşılmış olduğu görülmektedir (Angus et al., 2001). Fransa'da 200'ün üstünde yoğun bakımın katıldığı çok merkezli, 2 haftalık sürede dahil edilen 546 sepsis vakasının değerlendirildiği bir çalışmada karaciğer tutulumu fonksiyon bozukluğu ve yetmezlik olarak iki seviyede sınıflandırılmıştır. Bilirubin seviyesine göre SOFA skorunun 0'dan yüksek olması disfonksiyon, 3 ve 4 puan alması ise karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmış ve ilk 14 güne kadar takipte disfonksiyon ve yetmezlik için insidans sırasıyla %33,8 – 46,6 ve %6,3 – 8,6 olarak bulunmuştur (Brun-Buisson et al., 2004). Bu çalışmada ayrıca SOFA skoruna dahil edilen altı organ ve sistemin her birinin yetersizliğinin mortalite ile güçlü derecede ilişkili olduğu ve altta yatan komorbit durum olarak kronik karaciğer yetmezliği olmasının da mortalite için belirgin risk faktörlerinden olduğu görülmüştür (Brun-Buisson et al., 2004). Septik şoklu hastaların dahil edildiği ve akut karaciğer yetmezliği kriterleri olarak 1) bilirubin değerinin 2,5

mg/dL, 2) alanin aminotransferaz seviyesinin normalin üst sınırının iki katından fazla olması ve 3) INR'nin (international normalized ratio) 1,5 üzerinde olması ölçütlerini kullanan bu çalışmada ise SKFB ilk 3 gün içerisinde %20 olarak rapor edilmiştir (Bakker et al., 2004b). Ülkemizde 77 SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve MODS atağının karaciğer disfonksiyonu açısından ayrı ayrı değerlendirildiği küçük bir çalışmada %46 oranında karaciğer fonksiyon bozukluğu geliştiği, enfektif olmayan SIRS vakalarında da %22 oranında karaciğer tutulumu olduğu görülmüştür. Tüm gruplardaki SKFB gelişen hastalarda (%69) bilirubin artışı olduğu ve hatta %52 oranında izole bilirubin yüksekliği oluştuğu, %30 hastada transaminaz yüksekliği görüldüğü ve SKFB gelişen grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Kurt C et al., 2022).

KARACİĞERİN GENEL FONKSİYONLARI

Karaciğerin başlıca fonksiyonları arasında kanın filtrasyonu ve depolanması, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması, safra üretimi, vitamin ve demir depolanması, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi ve ilaçların detoksifikasyonu bulunur. Bu fonksiyonlar, karaciğerin vücudun genel sağlığını ve homeostazisini korumadaki kritik rolünü vurgular (Hall & Hall, 2021).

1. Kan Filtrasyonu ve Depolanması: Karaciğer, portal ven ve hepatik arterden gelen kanı filtre eder ve depolar. Yaklaşık 450 ml kan karaciğerin damarlarında bulunur, bu da vücudun toplam kan hacminin yaklaşık %10'unu oluşturur.

2. Karbonhidrat Metabolizması: Karaciğer, büyük miktarlarda glikojen depolar ve gerektiğinde glikoza çevirir. Ayrıca, galaktoz ve fruktozu glikoza dönüştürür, glukoneojenez yapar ve karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok kimyasal bileşik oluşturur.

3. Yağ Metabolizması: Karaciğer, yağ asitlerini okside ederek diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlar, büyük miktarlarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezler, protein ve karbonhidratlardan yağ sentezler.

4. Protein Metabolizması: Karaciğer, amino asitlerin deaminasyonu, amonyağın uzaklaştırılması için üre oluşumu, plazma proteinlerinin sentezi ve çeşitli amino asitlerin ve diğer bileşiklerin sentezi gibi protein metabolizmasında önemli rol oynar.

5. Safra Oluşumu: Karaciğer, sindirim sürecinde önemli olan safra üretir. Safra, hemoglobin yıkım ürünleri ve diğer maddelerin atılmasına yardımcı olur.

6. Vitamin ve Demir Depolanması: Karaciğer, A vitamini, D vitamini ve B12 vitamini gibi önemli vitaminleri depolar. Karaciğer, demiri ferritin formunda depolar ve gerektiğinde serbest bırakır. Apoferritin-ferritin sistemi, kan demir seviyelerini düzenler ve demir depolama ortamı olarak işlev görür.

7. Pıhtılaşma Faktörlerinin Oluşumu: Karaciğer, fibrinojen, protrombin ve diğer önemli pıhtılaşma faktörlerini üretir.

8. İlaçların ve Hormonların Detoksifikasyonu ve Atılımı: Karaciğer, birçok ilacı detoksifiye eder ve safra yoluyla atar. Ayrıca, tiroksin ve steroid hormonlar gibi birçok hormonun kimyasal olarak değiştirilmesi veya atılması işlemlerini gerçekleştirir.

9. Kan Temizleme Fonksiyonu (Hepatik Makrofaj Sistemi): Karaciğerin venöz sinüslerinde yer alan Kupffer hücreleri, büyük fagositik makrofajlardır ve kanı temizleme işlevi görürler. Kan, bağırsak kapillerlerinden geçerken birçok bakteri toplar. Portal venlerden karaciğere giren kan örnekleri neredeyse her zaman kolon basili içerir, ancak sistemik dolaşımdan alınan kan örneklerinde bu durum nadirdir. Kupffer hücreleri, bakterileri ve diğer yabancı maddeleri fagosite ederek kanı temizlerler. Bir bakteri Kupffer hücresiyle temas ettiğinde, hücre duvarından içeri geçer ve sindirilir. Bağırsaklardan gelen bakterilerin %1'inden daha azı karaciğerden sistemik dolaşıma geçebilir (Hall & Hall, 2021).

10. Diğer Metabolik Fonksiyonlar

KARACİĞERİN ENFEKSİYONLA SAVAŞTA ROLÜ

Karaciğer, enfeksiyonlara karşı vücudun en önemli savunma organlarından biridir. Patojenlerin tanınması, yakalanması ve ortadan kaldırılması için doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemleri aracılığıyla çalışır.

DOĞUŞTAN GELEN BAĞIŞIKLIK

1. Kupffer Hücreleri**:** Karaciğerin sinüzoidlerinde yer alan Kupffer hücreleri, patojenlerin hızlı bir şekilde tanınması ve ortadan kaldırılmasında hayati bir rol oynar. Bu hücreler, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) gibi moleküllere yanıt olarak pro-inflamatuar sitokinler salgılar. Bu sayede,

enfeksiyonların yayılmasını engellerler. Kupffer hücreleri ayrıca, karaciğere gelen kanı temizleyerek patojenlerin sistemik dolaşıma geçmesini önler (Gao et al., 2008; Kubes & Jenne, 2018)

2. Karaciğer Sinüzoidal Endotelyal Hücreleri (LSECs): LSECs, antijen sunumu ve immünolojik toleransın sağlanmasında kritik bir rol oynar. Antijenleri CD8 T hücrelerine çapraz sunarak bu hücrelerin aktivasyonunu ve hafıza hücrelerine dönüşümünü sağlar. Ayrıca, MHC sınıf I ve II moleküllerini ve kostimülatör molekülleri ifade ederler (Bogdanos et al., 2013; Racanelli & Rehermann B, 2006).

3. Doğal Öldürücü Hücreler (NK) ve Doğal Öldürücü T Hücreleri (NKT): Karaciğer, NK ve NKT hücreleri açısından zengindir. NK hücreleri, virüsle enfekte olmuş hücrelere karşı sitotoksik aktivite gösterir. NKT hücreleri ise lipid antijenlerini tanır ve hızla IFN-γ ve IL-4 gibi sitokinler salgılar. Bu hücreler, immün yanıtın hızla başlamasına yardımcı olur (Robinson et al., 2016; Zhou et al., 2016).

4. Kompleman Sistemi: Karaciğer, plazmada bulunan kompleman bileşenlerinin ana üretim yeridir. Kompleman sistemi, patojenlerin opsonizasyonu, inflamatuar yanıtın teşviki ve patojenlerin hücre zarlarının yıkılması gibi savunma mekanizmalarını içerir (Klein et al., 2007; Peng et al., 2016).

KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK

1. Hepatositlerin Rolü: Hepatositler, immün sistemin enfeksiyonlara yanıtını modüle eden çeşitli molekülleri üretir. Bu hücreler, MHC sınıf I ve II moleküllerini ifade ederek antijen sunabilir ve T hücrelerini aktive edebilirler. Ayrıca, akut faz proteinleri ve kompleman proteinleri üreterek sistemik doğuştan gelen bağışıklığı destekler (Gao et al., 2008; Kubes & Jenne, 2018).

2. Hepatik Dendritik Hücreler (DC'ler): Hepatik dendritik hücreler, portal traktlarda ve parankima boyunca bulunur. Bu hücreler, antijen sunumu, sitokin üretimi ve immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Yüksek fagositik kapasiteye sahip olan bu hücreler, immün sistemin diğer bileşenleriyle etkileşime girer ve immün yanıtları modüle eder (Bogdanos et al., 2013; Racanelli & Rehermann B, 2006).

AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Karaciğer, enfeksiyon ve inflamasyon yanıtı sırasında önemli miktarda akut faz proteinleri üretir. Bu proteinler, patojenlerin tanınması, bağlanması ve eliminasyonunda kritik rol oynar. Örneğin, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA), patojenleri opsonize ederek fagositoz için hedef haline getirir ve kompleman sistemini aktive eder. Akut faz proteinleri ayrıca inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde ve patojenlerin hücre zarlarının yıkılmasında önemli rol oynar (Klein et al., 2007; Peng et al., 2016).

Özetle; karaciğer, enfeksiyonlara karşı savunmada kritik bir rol oynar ve bağışıklık sisteminin merkezi bileşenlerinden biridir. Karaciğer sinüzoidlerinde bulunan Kupffer hücreleri, büyük fagositik makrofajlar olarak görev yapar ve kanı sürekli tarayarak bakterileri ve diğer zararlı maddeleri fagosite ederler. Bu hücreler, özellikle portal ven yoluyla karaciğere gelen kanı temizleyerek patojenlerin sistemik dolaşıma geçmesini önler, böylece enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Karaciğer ayrıca, inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında akut faz proteinlerinin sentezinde önemli bir rol oynar. Enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA) ve fibrinojen gibi akut faz proteinleri, patojenlerin opsonizasyonunu sağlar ve immün hücrelerin aktivasyonunu destekler. Bu proteinler, enfeksiyon bölgesinde bağışıklık tepkisini hızlandırarak patojenlerin hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasına yardımcı olur.

İmmünolojik açıdan karaciğer, immün yanıtları modüle eden çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar. Bu sitokinler, inflamatuar yanıtın düzenlenmesine katkıda bulunur ve aşırı immün tepkileri baskılar. Karaciğer ayrıca, doğal öldürücü hücreler (NK), NKT hücreleri, dendritik hücreler ve T lenfositleri gibi birçok lenfoid hücre tipine ev sahipliği yapar, bu da enfeksiyonlara ve malignitelere karşı güçlü ve hızlı bir immün yanıt oluşturulmasını sağlar. Bu çift yönlü rol, karaciğerin hem doğrudan savunma hem de immün düzenleme kapasitesini ortaya koyar.

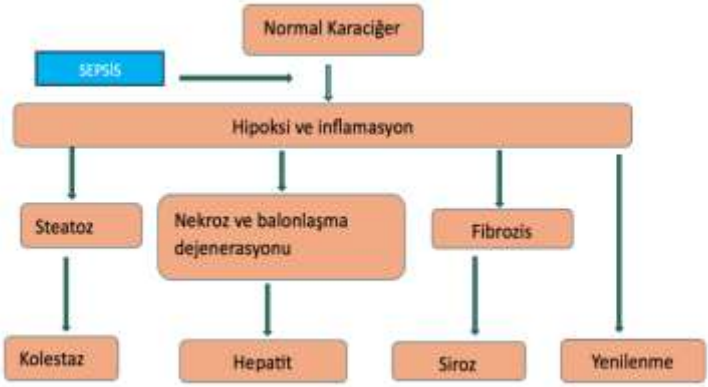
SEPSİSTE KARACİĞER DİSFONKSİYONUN TEMEL MEKANİZMALARI

Sepsiste karaciğer, patojenler, toksinler veya aşırı inflamasyon nedeniyle hasar görür. Hasar, aktif hepatoselüler fonksiyon bozukluğundan karaciğer hasarına ve ardından karaciğer yetmezliğine doğru ilerler. Karaciğer fonksiyon

bozukluğu, hepatoselüler fonksiyonlarda, azalmış sentez veya azalmış klirens fonksiyonu gibi hafif değişikliklerden oluşur (Yan et al., 2014). Yapılan otopsi çalışmalarında sepsis nedeniyle ölen hastaların büyük çoğunluğunda hepatit ve karaciğer yağlanması saptanmıştır. Hepatik lezyonlar arasında portal inflamasyon, sentrilobüler nekroz, lobüler inflamasyon, hepatoselüler apoptoz, kolanjit/kolanjiyolit ve steatoz yer alıyordu (Koskinas et al., 2008).

Sepsiste karaciğer hasarı için; akut karaciğer yetmezliği, aşağıdaki maddelerden en az ikisi ile tanımlandı: (a) bilirubin değerinin 2,5 mg/dL'den (> 43 µmol/L) yüksek olması, (b) serum alanin transaminaz konsantrasyonunun üst sınırın iki katından fazla olması, (c) protrombin süresinin kontrol değerinin 1,5 katından fazla olması veya uluslararası normalleştirilmiş oranın 1,5'ten büyük olması (Bakker et al., 2004a).

Şekil 1 de belirtildiği gibi sepsiste karaciğer hasarı inflamasyon ve hipoksi aracılı olabilir. Sonucunda kolestaz , hepatit veya rejenerasyon ile iyileşme görülebilir (Condotta et al., 2013a).



Şekil 1. Sepsiste karaciğer hasarı

Karaciğer bakterilerin ve toksinlerinin temizlenmesinde görevli iken sepsiste bunlarla birlikte inflamatuar sitokinlerin salınmasına ve aşırı inflamatuar yanıtın oluşmasına sebep olabilir (Yan et al., 2014). Eksojen toksinler özellikle lipopolisakkaritler karaciğerin hepatosit hücreleri üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak sitotoksik etkilere sahiptir. Hepatositlerde çeşitli metabolik değişikliklere neden olur. Karaciğerin hepatosit hücreleri, sepsiste IL-6 seviyelerinde artış ile inflamasyonda artışa neden olur. Bunun sonucunda

C-re aktif protein, *a* -1-antitripsin, fibrinojen, protrombin ve haptoglobin seviyelerinde artışa yol açarken albümin, transfer ve antitrombinin hepatik üretimi azalır. Protein- C yolu inhibe olur ve sepsiste prokoagülan yol aktive olur (Bakker et al., 2004a). Ayrıca karaciğerdeki glikoz metabolizması glikojenoliz ve glukoneonegezisteki artışlarla değişir. Yapılan bir çalışmada *E.coli* nin endotoksinin (lipopolisakkarit) perfüze edilmiş karaciğerde glikojenolizi 2-3 kat arttırdığı gözlenmiş. Endotoksinin, Kupffer hücrelerinden prostaglandin D2 salınımını uyararak karaciğerde glikojenolizi uyardığı ve bunu takiben parankimal karaciğer hücrelerinde glikojenolizi aktive ettiği sonucuna varılmıştır (E Casteleijn et al., 1988). Sepsiste sitokrom P450 enzimlerinin, proinflamatuar sitokinler, TNF-a, IL-1β, IFN-y veya IL-6 tarafından uyarılan kültürlenmiş hepatositlerde down regüle olduğu ve böylece endobiyotik ve ksenobiyotik bileşiklerin eliminasyonu önemli ölçüde bozulmuş olduğu görülmüş (Jacob et al., 2009)

Kuppfer hücreleri, sistemik inflamatuar sendromunda (SIRS), hepatik akut faz proteinlerinin arttırılmasında ve nitrik oksit üretiminde büyük ölçüde rol oynadığı bilinen tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- *α* / kaşektin) dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuar aracılar üretebilir. Kuppfer hücreleri, ayrıca kan hücreleri(trombositler, nötrofiller) ile etkileşeme girerek karaciğer sinüzoidlerine nötrofil geçişini arttırarak pro-inflamatuar yanıtı arttırır. Karaciğer hasarı nötrofiller yüzey yapışma moleküllerini, doku faktörünü ve Kupffer hücrelerini up regüle ederken, doku faktörü yolu inhibitörü ve trombomodulin endotel hücrelerinde neredeyse tespit edilemeyecek seviyeye gelir. Bu, mikro dolaşım bozukluklarına, fibrin birikmesine, hepatosit hasarına, endotoksin ve bakteri yayılmasına ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir (Dhainaut et al., 2001)

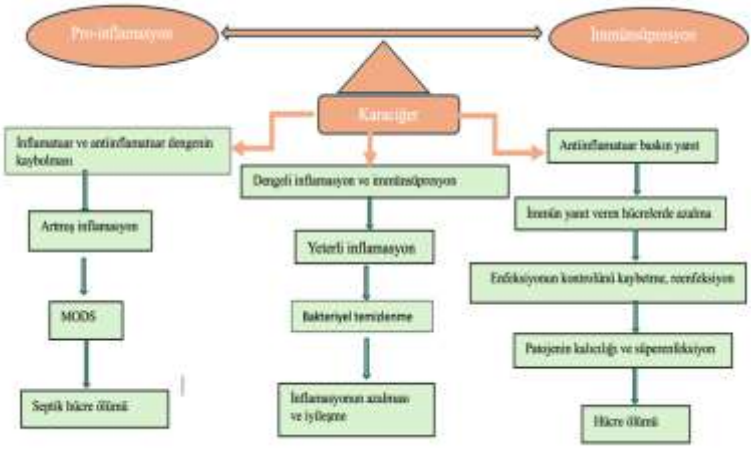
Sepsis sırasında karaciğerde proinflamatuar ve antiinflamatuar yanıtlar arasında bir dengenin sağlanması hayati önem taşımaktadır. Aşırı inflamasyon sepsiste organ hasarlarına ve mortalite de artışa sebep olurken; antienflamatuvar yanıtta aşırı artışta immün sistemin baskılanmasına ve reenfeksiyon/süperenfeksiyon riskini arttırarak sepsisi şiddetlendirebilir.(Yan et al., 2014) Septik farelerde yapılan çalışmalarda karaciğere infiltre olan CD4, CD8, NK ve NKT hücrelerinin hücre sayısında artış vardı ve bu durum septik farelerde ciddi inflamatuar yanıtla ilişkiliydi. Aşırı inflamatuar tepkiler hepatik hücrelerin nekrozuna ve apoptoza neden oldu ve bu da karaciğer hasarına neden

olur. Karaciğerin sepsis yanıtı, inflamatuar sitokinlerin yanı sıra immün reaksiyonların önlenmesinde kritik bir rol oynayan IL-10, transforme edici büyüme faktörü β ve glukokortikoidler gibi anti-inflamatuar mediyatörlerin eş zamanlı indüksiyonunu da içerir (Condotta et al., 2013b). Hepatoselüler fonksiyon bozukluğundan sorumlu bir diğer önemli sitokin ise IL-18'dir. LPS ile karşılaşma sonrası kuppfer hücreleri tarafından salgılanan bu sitokin, LPS kaynaklı karaciğer toksisitesinde kritik bir rol oynar. LPS, kaspaz-1 bağımlı yolak ile IL-18 üretimini indükleyebilir. IL-18, hepatik lenfositler tarafından hepatositlerde apoptoz yoluyla doğrudan karaciğer hasarından ve TNF- α nın tekrar artmasına sebep olan İnterferon gamanın artışına neden olur. Interferon gama ayrıca TLR-4 up regülasyonunu sağlayarak LPS ye karşı aşırı inflamatuar yanıtı arttırır(Tsutsui et al., 1997) . Sitokinler gibi reaktif oksijen ürünleri de LPS'nin karaciğere verdiği hasara katkıda bulunur. Sepsisin erken evresinde yeterli doku perfüzyonunu sürdürmek için azalan vasküler dirençten NO'nun (nitrik oksit) sorumlu olduğu ve sepsisin daha sonraki seyrinde aşırı NO salınımının genel hipotansiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. NO'nun vazodilatör etkisine yanıt olarak, karaciğer sinüzoidlerindeki kan akışının çarpıcı biçimde azaltılmasında rol oynayan güçlü bir vazokonstriktör olan dolaşımdaki endotelin-1 artar. Düşük dozda NO hepatik akımı koruyucu etki yaparken, artmış düzeyleri endotelin-1 aracılığıyla hepatik sinüzoid damar çaplarını daraltır (Sakamoto et al., 1993)

Karaciğerin lipopolisakkaritlere ve endotoksinlere karşı duyarsızlaştırması sepsiste immünsüpresyonun ana mekanizmasıdır. İmmünsüpresyonla SIRS gelişimi engellendiği düşünülmesine karşın sepsiste mortaliteyi arttırır. Duyarsızlaştırılma lipopolisakkaritlerin (LPS) bağlandığı TLR-4 reseptörlerinin down regüle edilmesi ile olur. Böyle LPS immün yanıtı daha az uyarmış olur. (Daha az TNF-a ve daha fazla IL-10) LPS toleransı karaciğerin sinüzoidal endotel hücrelerinde (LSEC), adezyon moleküllerini down regüle ederek sinüzoidal endotele nötrofil adezyonunu da azaltmış olur. Ayrıca düşük seviyelerde CD80/86 eksprese ederek $CD8^+$ T hücresi toleransını indüklerler. Sonuçta sepsiste yeniden enfeksiyona yatkınlık oluşturup ölüme sebep olabilir (Uhrig et al., 2005).

Miyeloidden türetilmiş baskılayıcı hücreler (MDSC), sepsiste karaciğerde toplanarak immunsupresyonu arttırır. Bunu da arginaz I ve NO sentaz 2 salgılayarak $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücresi çoğalması üzerinde güçlü bir

baskılayıcı etkisiyle yapar. MDSC'ler, anti-inflamatuar IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü-β üretir ve pro-inflamatuar sitokin salınımını inhibe ederek yapar. Karaciğerdeki APCler (kuppfer hücreleri, MDSCler, LSECler gibi), LPS'ye yanıt olarak programlanmış hücre ölümü 1 ligand 1 (PD-L1) ve IL-10'un ekspresyonu ile immünsupresyona destek sağlar (Tsutsui et al., 1997; Uhrig et al., 2005).



Şekil 2. Sepsiste karaciğerin disfonksiyonu (MODS: çoklu organ yetmezliği)

Şekil 2. Sepsiste karaciğerin disfonksiyonu hipovolemi; hipoksiye bağlı olabileceği gibi bakterileri elimine etmekle görevli olan hücrelerin aşırı aktive olması ile multiple organ yetmezliğine uzanan bir süreçle inflamatuar yanıtı baskılanması sonucu ortaya çıkan süper enfeksiyonlar veya reenfeksiyonlara kadar uzanabilir (Yan et al., 2014).

KAYNAKÇA

Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, *29*(7), 1303–1310. https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002

Bakker, J., Grover, R., McLuckie, A., Holzapfel, L., Andersson, J., Lodato, R., Watson, D., Grossman, S., Donaldson, J., & Takala, J. (2004a). Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl- L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Critical Care Medicine*, *32*(1), 1–12. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000105118.66983.19

Bakker, J., Grover, R., McLuckie, A., Holzapfel, L., Andersson, J., Lodato, R., Watson, D., Grossman, S., Donaldson, J., & Takala, J. (2004b). Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Critical Care Medicine*, *32*(1), 1–12. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000105118.66983.19

Bogdanos, D. P., Gao, B., & Gershwin, M. E. (2013). Liver Immunology. *Comprehensive Physiology*, *3*(2), 567. https://doi.org/10.1002/CPHY.C120011

Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, *101*(6), 1644–1655. https://doi.org/10.1378/CHEST.101.6.1644

Brun-Buisson, C., Meshaka, P., Pinton, P., & Vallet, B. (2004). EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Medicine*, *30*(4), 580–588. https://doi.org/10.1007/S00134-003-2121-4/TABLES/5

Condotta, S. A., Rai, D., James, B. R., Griffith, T. S., & Badovinac, V. P. (2013a). Sustained and incomplete recovery of naive CD8+ T cell precursors after sepsis contributes to impaired CD8+ T cell responses to infection. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *190*(5), 1991–2000. https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1202379

Condotta, S. A., Rai, D., James, B. R., Griffith, T. S., & Badovinac, V. P. (2013b). Sustained and Incomplete Recovery of Naive CD8+ T Cell Precursors after Sepsis Contributes to Impaired CD8+ T Cell Responses to Infection. *The Journal of Immunology*, *190*(5), 1991–2000. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202379

Dhainaut, J. F., Marin, N., Mignon, A., Vinsonneau, C., & Sprung, C. (2001). Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Critical Care Medicine*, *29*(7 Suppl). https://doi.org/10.1097/00003246-200107001-00016

E Casteleijn, J Kuiper, H C Van Rooij, J A Kamps, J F Koster, & T J Van Berkel. (1988). Endotoxin stimulates glycogenolysis in the liver by means of intercellular communication. *Journal of Biological Chemistry* , *263*(15), 6953–6955.

Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., & Reinhart, K. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *193*(3), 259–272. https://doi.org/10.1164/RCCM.201504-0781OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF

Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J., & Carr, B. G. (2013). Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the united states. *Critical Care Medicine*, *41*(5), 1167–1174. https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31827C09F8

Gao, B., Jeong, W., & Tian, Z. (2008). Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology*, *47*(2), 729–736. https://doi.org/10.1002/hep.22034

Hall, J. E., & Hall, M. E. (Eds.). (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.

Jacob, A., Zhou, M., Wu, R., & Wang, P. (2009). The role of hepatic cytochrome P-450 in sepsis. In *Int J Clin Exp Med* (Vol. 2). www.ijcem.com/IJCEM908002

Klein, I., Cornejo, J. C., Polakos, N. K., John, B., Wuensch, S. A., Topham, D. J., Pierce, R. H., & Crispe, I. N. (2007). Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood*, *110*(12), 4077–4085. https://doi.org/10.1182/BLOOD-2007-02-073841

Koskinas, J., Gomatos, I. P., Tiniakos, D. G., Memos, N., Boutsikou, M., Garatzioti, A., Archimandritis, A., & Betrosian, A. (2008). Liver histology in ICU patients dying from sepsis: A clinico-pathological study. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *14*(9), 1389. https://doi.org/10.3748/WJG.14.1389

Kubes, P., & Jenne, C. (2018). Immune Responses in the Liver. *Annual Review of Immunology*, *36*, 247–277. https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-051116-052415

Kurt C, Tabak F, Özaras R, Mert A, & Öztürk R. (2022). Sepsisin Farklı Evrelerinde Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunun Değerlendirilmesi. *Smyrna Tıp Dergisi*, *3*, 52–60.

Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, *31*(4), 1250–1256. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B

Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L., & Sibbald, W. J. (1995). Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine*, *23*(10), 1638–1652. https://doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007

Peng, H., Wisse, E., & Tian, Z. (2016). Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, *13*(3), 328–336. https://doi.org/10.1038/CMI.2015.96

Racanelli, V., & Rehermann B. (2006). The liver as an immunological organ. *Hepatology*, *43*(S1), S54–S62. https://doi.org/10.1002/hep.21060

Robinson, M., Harmon, C., & O'Farrelly, C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*, *13*(3), 267–276. https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3

Sakamoto, M., Ueno, T., Kin, M., Ohira, H., Torimura, T., Inuzuka, S., Sata, M., & Tanikawa, K. (1993). Ito cell contraction in response to endothelin-1 and substance P. *Hepatology*, *18*(4), 978–983. https://doi.org/10.1002/HEP.1840180432

Sands, K. E., Bates, D. W., Lanken, P. N., Graman, P. S., Hibberd, P. L., Kahn, K. L., Parsonnet, J., Panzer, R., Orav, E. J., Snydman, D. R., Black, E., Schwartz, J. S., Moore, R., Johnson, B. L., & Platt, R. (1997). Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 Academic Medical Centers. *JAMA*, *278*(3), 234–240. https://doi.org/10.1001/JAMA.1997.03550030074038

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801–810. https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0287

Tiru, B., DiNino, E. K., Orenstein, A., Mailloux, P. T., Pesaturo, A., Gupta, A., & McGee, W. T. (2015). The Economic and Humanistic Burden of Severe Sepsis. *PharmacoEconomics*, *33*(9), 925–937. https://doi.org/10.1007/S40273-015-0282-Y/METRICS

Tsutsui, H., Matsui, K., Kawada, N., Hyodo, Y., Hayashi, N., Okamura, H., Higashino, K., Nakanishi, K., & (Baltimore, Md. : 1950). (1997). IL-18 accounts for both TNF-alpha-and Fas ligand-mediated hepatotoxic pathways in endotoxin-induced liver injury in mice. *Journal of Immunology*, *159*(8), 3961–3967.

Uhrig, A., Banafsche, R., Kremer, M., Hegenbarth, S., Hamann, A., Neurath, M., Gerken, G., Limmer, A., & Knolle, P. (2005). Development and functional consequences of LPS tolerance in sinusoidal endothelial cells of the liver. *Journal of Leukocyte Biology*, *77*(5), 626–633. https://doi.org/10.1189/jlb.0604332

Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendon~a, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., Thijs, L. G., De Mendonga, A., & Suter, R. M. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems. *Intensive Care Med*, *22*, 707–710. https://www.savedata.ch/mdsidocu/SOFA_score.pdf

Yan, J., Li, S., & Li, S. (2014). The role of the liver in sepsis. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 33, Issue 6, pp. 498–510). Informa Healthcare. https://doi.org/10.3109/08830185.2014.889129

Zhou, Z., Xu, M., & Gao, B. (2016). Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, *13*(3), 301–315. https://doi.org/10.1038/cmi.2015.97;published

BÖLÜM 13

KARACIĞER HASTALIKLARINDA LABORATUVAR TESTLERI

Doç. Dr. Murat CİHAN[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667932

[1] Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, Ordu, TÜRKİYE, mcihan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6611-7226

GİRİŞ

Karaciğer hastalıkları yılda 2 milyon kişiden daha fazla insanın hayatını kaybetmesine yol açmaktadır. Bu hastalıklar temel olarak siroz, viral hepatit ve karaciğer kanserleri olarak gruplandırılmıştır. Karaciğer hastalıkları dünyadaki her 25 ölümün bir tanesinden (%4) sorumlu iken, karaciğer hastalıkları ilişkili ölümlerin %25'i de kadınlarda görülmektedir (1)

Her ne kadar viral hepatitlerde aşılama sayesinde mortalitede azalma görülse de son yıllarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ilişkili morbidite ve mortalite oranında artış kaydedilmektedir (2).

Karaciğer fonksiyonları arasında albümin, plazma proteinleri, lipoproteinler gibi proteinlerin sentezi, karbonhidratların ve endojen lipitlerin sentez ve depolanması, uzamış açlıkta vücudun glikoz ihtiyacını karşılamak için glukoneogenez, transaminasyon gibi metabolik reaksiyonlar, ilaçların detoksifikasyonu, amonyağın üreye dönüşümü ve safra asitlerinin salgılanması sayılabilir.

Bu bağlamda karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer hastalığının saptanması, karaciğer hastalığı tedavilerinin etkinliğinin ölçülmesi (örneğin, otoimmün hepatit için immünosupresif ajanlar), hastalık prognozunun izlenmesinde (örneğin, viral veya alkolle ilişkili hepatit) aktif olarak kullanılmaktadır. Örneğin, protrombin zamanı ve serum bilirubin ve albümin konsantrasyonlarını içeren Child-Turcotte-Pugh skoru (Child-Pugh sınıfı) sağkalım tahmininde kullanılan önemli ve temel biyokimyasal parametreler ile hesaplanabilen bir ölçüttür.

Karaciğer fonksiyon testleri temel olarak dört grupta değerlendirilebilir:

1. Hepatosit Hasarını Değerlendiren Testler: Aminotransferazlar gibi karaciğer enzimleri normalde hücre içindedir ve hepatositler hasar gördüğünde dolaşıma salınır. Laktat dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, izositat dehidrogenaz ve sorbitol dehidrogenaz gibi diğer karaciğer enzimleri de karaciğer hasarının ölçütleridir ancak aminotransferazlara kıyasla daha az hassastır.

2. Organik Anyon Taşıma ve İlaç Metabolizasyon Kapasitesini Değerlendiren Testler: Bilirubin, safra asitleri, kafein ve lidokain metabolitlerinin serum ölçümleri, çeşitli nefes testleri ve bromsülfalein ve indosiyanin yeşili gibi metabolizasyon kapasitesini değerlendiren testler bu kategori altında değerlendirilebilir.

3. Sentez Kapasitesini Değerlendiren Testler: Serum albümin ve protrombin zamanı karaciğerin sentez kapasitesini değerlendirmedeki temel testlerdir. Diğer testler arasında serum lipoproteinleri, seruloplazmin, ferritin ve alfa-1 antitripsin konsantrasyonları yer alır.

4. Kronik İnflamasyonu, Defektif İmmun Regülasyonu veya Viral Hepatiti Saptayan Testler: İmmünoglobulinler, hepatit serolojileri ve spesifik otoantikorlar bu testler arasındadır. Bu maddelerin çoğu, hepatositler tarafından değil, B lenfositleri tarafından yapılan proteinlerdir. Ancak, primer biliyer kolanjit gibi bazı karaciğer hastalıkları için oldukça spesifiktirler.

Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde klinisyenler genellikle tekil test değerlendirmesinden ziyade testlerin birlikte değerlendirilmesini ön planda tutarlar. Serum aminotransferazlarının yükselmesi hepatoselüler yaralanmayı (serum toplam bilirubin yükselmesiyle birlikte olabilir) gösterirken, alkalen fosfataz ve serum toplam bilirubin yükselmesi kolestazı gösterir.

1. Hepatosit Hasarını Değerlendiren Testler

A. Serum Aminotransferazlar:

Karaciğer hücre hasarının hassas göstergeleridir. En yaygın ölçülenler alanin aminotransferaz (ALT; serum glutamik-piruvik transaminaz [SGPT]) ve aspartat aminotransferaz (AST; serum glutamik-oksaloasetik transaminaz [SGOT])'dır. Bu enzimler, sırasıyla alanin ve aspartatın alfa-amino gruplarını ketoglutaratın alfa-keto grubuna transfer ederek piruvat ve oksaloasetatın oluşumuna neden olurlar (3-4).

ALT, en yüksek konsantrasyonda karaciğerde bulunur. AST, azalan konsantrasyon sırasıyla karaciğerde, kalp kasında, iskelet kasında, böbreklerde, beyinde, pankreasta, dalakta, akciğerlerde, lökositlerde ve eritrositlerde bulunur ve ALT'ye göre karaciğer hastalığı için daha az spesifiktir (5).

Aminotransferazların hücre içindeki yeri değişkendir. ALT sadece sitozolde bulunurken, AST hem sitozolde hem de mitokondride bulunur. AST'nin sitozolik ve mitokondriyal formları immünolojik olarak farklı izoenzimlerdir ve çeşitli laboratuvar teknikleriyle ayırt edilebilirler. İnsan karaciğerinde AST aktivitesinin yaklaşık %80'i mitokondriyal izoenzimden

kaynaklanır. Buna karşılık, sağlıklı insanlarda dolaşımdaki AST aktivitesinin çoğu sitozolik izoenzimden kaynaklanır (5).

Serum ALT veya AST'nin izoenzim analizi rutin olarak yapılmaz, çünkü her ikisinin de doku spesifik izoenzimleri yoktur, akut miyokard enfarktüsü (MI) ve kronik (ancak akut olmayan) alkolle ilişkili karaciğer hastalığı dışında, her ikisi de mitokondriyal AST artışı ile ilişkilidir. Yaygın doku nekrozundan sonra serumda büyük mitokondriyal AST artışları meydana gelir ve mitokondriyal AST testleri daha önce akut miyokard enfarktüsünün tanısı için kullanılmıştır (6)

ALT seviyeleri genellikle erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve vücut kitle indeksi ile doğrudan, serum lipit seviyeleri ve yaş ile biraz ilişkilidir. Karaciğer hastalığı için tanımlanabilir risk faktörleri olmayan erkeklerde normal serum ALT seviyesi 29 ila 33 IU/L, kadınlarda ise 19 ila 25 IU/L aralığındadır. Kadınlarda, ALT seviyeleri normal menstrual döngü sırasında değişkenlik gösterir. Yaşla birlikte seviyeler azalır (7)

Serum aminotransferazların vücuttan uzaklaştırılması tıpkı diğer proteinler gibi retiküloendotelyal sistem üzerinden gerçekleştirilir.; AST, ALT'den daha hızlı temizlenir. AST'nin temizlenmesindeki ana yer hepatik sinüzoidal hücredir. Safra veya idrarla atılımın önemli bir rol oynaması olası değildir, çünkü enzimler idrarda neredeyse tespit edilemez ve safra içinde yalnızca çok az miktarda bulunur (8).

Artmış AST ve ALT'nin Nedenleri

- Karaciğer Hastalığı:

Serum aminotransferazlar çoğu karaciğer hastalığında ve karaciğeri etkilediği bilinen hastalıklarda (çeşitli enfeksiyonlar, akut ve kronik kalp yetmezliği ve metastatik karsinom gibi) yüksektir. Normalin üst sınırının sekiz katına kadar olan yükselmeler spesifik değildir ve yukarıdaki hastalıklarda da saptanması mümkündür. En yüksek artış, geniş hepatoselüler hücre hasarı ile ilişkili bozukluklarda meydana gelir. Bu durumlara örnek olarak akut viral hepatit, iskemik hepatit (hipoksik hepatit, şok karaciğer), akut ilaç veya asetaminofen toksisitesi ve bazı safra yolları patolojileri verilebilir.

Serum aminotransaminaz yüksekliği ile karaciğer hücre nekrozunun büyüklüğü arasında güçlü bir ilişki bulunmamaktadır. Başka bir ifade ile, serum transaminaz yüksekliği hepatosit nekrozunu tahmin ettirmede iyi bir parametre

değildir. Ancak, akut karaciğer yetmezliğinde kötü prognoz ile ilişkili parametreler arasında plazma AST ve ALT seviyelerindeki hızlı düşüş de bulunmaktadır. Diğer parametreler ise, plazma bilirubin konsantrasyonundaki artış ve protrombin zamanının uzamasıdır. AST ve ALT'deki hızlı düşüş genellikle iyi prognoza atfedilse de yukarıda da belirtildiği gibi akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda hepatositlerin yıkımını da yansıtabilir (9)

- Diğer Durumlar

Serum aminotransferazlar bazı durumlarda yanlış pozitif veya negatif olarak değerlendirilebilir. Eritromisin ve furosemid gibi ilaçlar yanlış pozitif aminotransferaz nedeni iken böbrek yetmezliği olan veya izoniazid alan kişilerde yanlış negatif serum AST saptanabilir. Böbrek yetmezliği olan kişilerde, serum AST aktivitesi hemodiyalizden sonra önemli ölçüde artar, bu da üre olmadığı görünen bir inhibitörün çıkarıldığını gösterir. Crohn hastalığı olan hastalarda, nedeni belirsiz serum ALT değerlerinin düşük olduğu tanımlanmıştır. Kahve tüketimi ve özellikle kafein, mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış şekilde serum ALT ve AST seviyelerini düşürebilir (10-12).

AST ve ALT oranı :

AST ve ALT'nin serumdaki artış hızı, konsantrasyon vb faktörlerin hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalardan birisi de Fernando De Ritis tarafından yapılmıştır. AST/ALT oranı ile hastalıkları gruplandırmayı amaçlayan bu çalışmada ALT'nin genellikle AST'den yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Genel olarak bu oranın 0.5-0.7 arasında olduğu belirlenmiştir (9). Tablo 1'de De Ritis oranı ve bu oranla ilişkili hastalıkların genel bir özeti sunulmuştur.

Tablo 1. De Ritis Oranı ve İlişkili Hastalıklar

AST/ALT≤1	AST/ALT>1	AST/ALT>4
Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	Non Biliyer Siroz	Wilson Hastalığı
Kolestatik Sarılık	Alkol ilişkili Hepatit	Fulminan Karaciğer Hastalıkları
HCV (Hepatit C Virüsü) Enfeksiyonları	İnfiltratif Karaciğer Hastalıkları	
Akut Karaciğer Hastalıkları		

Hepatoselüler hasarın çoğu nedeni serum AST düzeyinin ALT'den düşük olması ile ilişkilidir. AST'nin ALT'ye oranının 2:1 veya daha büyük olması, özellikle yükselmiş gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) varlığında alkolik karaciğer hastalığını düşündürür (13) Ancak, AST ve ALT oranı, nonalkolik steatohepatitisli hastalarda nadiren alkolik karaciğer hastalığı paterninde yükselebilir ve sirozu gelişen hepatit C hastalarında sıklıkla yüksektir (ancak ikiden büyük olmaz). Ayrıca, Wilson hastalığı veya viral hepatit nedeniyle sirozu olan hastalarda AST'nin ALT'den büyük olduğu görülebilir, ancak sirozu olan hastalarda oran genellikle ikiden büyük değildir.

Aşağıdaki hastalık gruplarında da AST ve/veya ALT'nin artış paterni önem arz eder.

- Alkolik yağlı karaciğer hastalığı – AST < normalin üst sınırının 8 katı; ALT < normalin üst sınırının 5 katı.
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı – AST ve ALT < normalin üst sınırının 4 katı.
- Sarılıkla birlikte akut viral hepatit veya toksin ilişkili hepatit – AST ve ALT > normalin üst sınırının 25 katı.
- İskemik hepatit (iskemik hepatopati) – AST ve ALT > normalin üst sınırının 50 katı (ek olarak laktat dehidrogenaz genellikle belirgin şekilde yüksektir).
- Kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu – Net bir kestirim noktası bulunmamaktadır. Normal AST/ALT değerlerinden normalin iki hatta 10 katından daha fazla AST/ALT değerleri de görülebilir.
- Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu – İnaktif taşıyıcılarda AST ve ALT normal olabilirken, kronik hepatit B'si olan çoğu hastada hafif ila orta derecede yükselmeler (yaklaşık normalin üst sınırının iki katı) vardır; alevlenmelerle birlikte, düzeyler normalin üst sınırının 10 katından fazladır (13).

Diğer laboratuvar anormallikleri — Wilson hastalığı olan hastalarda Coombs-negatif hemolitik anemi, alkalen fosfataz (birim/L) ile total bilirubin (mg/dL) oranı iki veya daha az veya normal/alt normal alkalen fosfataz olabilir. Wilson hastalığına bağlı akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda AST ile ALT oranı genellikle 2.2'den büyük ve alkalen fosfataz ile total bilirubin oranı dörtten küçüktür (9).

B. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Laktat dehidrogenaz, vücudun dokularında bulunan bir sitoplazmik enzimdir. Serumda beş izoenzim formu bulunur ve çeşitli elektroforetik tekniklerle ayrılabilirler. En yavaş göç eden bant, karaciğerde baskındır.

Karaciğer hastalığı olan kişilerde, LDH serum aminotransferazlar kadar hassas değildir ve izoenzim analizi kullanıldığında bile zayıf tanısal özgüllüğe sahiptir. Akut hepatoselüler hasarı olan hastalarda, belirgin şekilde yükselmiş serum LDH seviyesi, iskemik hepatiti (ALT/LDH oranı 1.5'ten az) viral hepatitten (ALT/LDH oranı ≥1.5) ayırt eder ve duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %94 ve %84'tür (13).

LDH, birçok başka bozuklukta da spesifik olmayan şekilde yükselir.

C. Glutamat Dehidrogenaz (GDH)

Serum glutamat dehidrogenaz (GDH) ölçümü nadiren yapılır. GDH, öncelikle karaciğer, kalp, kas ve böbreklerde bulunan bir mitokondriyal enzimdir. Karaciğerde, en yüksek konsantrasyonda santralobüler hepatositlerde bulunur. GDH, ilaç kaynaklı karaciğer hasarında kullanılması önerilse de klinikte kullanımı nadirdir. Buna ek olarak GDH'ın lobül merkezinde bulunduğu ve alkol ilişkili hepatit için de kullanılabileceği düşünülmesine rağmen alkol ilişkili hepatitin klinik tanısında da GDH'ın kullanımı yaygınlaşmamıştır (15)

İzositrat dehidrogenaz ve sorbitol dehidrogenaz karaciğer hasarının değerlendirilmesi için kullanımı önerilen enzimler olsalar da klinikte kullanımları çok kısıtlıdır.

2. Kolestaz ile İlişkili Karaciğer Testleri

A. Bilirübin

Bilirubin Sentez ve Metabolizması: Bilirubin, hem metabolizmasının katabolik ürünüdür ve hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz ve triptofan pirrolazın yıkımıyla oluşur. Günlük bilirubin üretiminin %80'i hemoglobinden türetilir; kalan %20'si diğer hem proteinlerinden ve hızlıca dönüşen küçük bir serbest hem havuzundan katkıda bulunur. Üretilen bilirubinin bir kısmı daha sonra karaciğerde konjüge edilir (16).

Ölçüm Metodu : Bilirubinin diazo bileşiği (diazotize sülfonilik asit) ile reaksiyona girmesiyle iki nispeten stabil dipirril azopigmenti oluşur. Bu fraksiyonlar spektrofotometrik olarak tespit edilebilir (maksimum emilimleri

540 nm'de gerçekleşir). İndirekt ve direkt fraksiyonlar, alkol varlığında veya yokluğunda üretim hızlarına göre ayrılır. Alkolsüz bir dakika içinde üretilen fraksiyon direkt bilirubin konsantrasyonunu temsil eder; toplam serum bilirubini, alkol eklenmesinden sonra 30 dakika içinde reaksiyona giren miktardır ve indirekt fraksiyon, toplam ve direkt bilirubin arasındaki farktır.

Referans Düzeyi: Total bilirubin düzeyinin ortalaması erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Serum bilirubin konsantrasyonu, plazma albümini ile ilişkili olduğundan, bilirübinin albümine bağlanmasını engelleyecek salisilatlar, sülfonamidler veya serbest yağ asitleri varlığında değişkenlik gösterir (genelde azalma eğilimindedir). Buna karşılık, serum albümin konsantrasyonundaki artış (örneğin, hacim kasılmasına bağlı olarak) bilirubinin konsantrasyonunu arttırabilir.

Sağlıklı insanlarda, Gilbert sendromu olanlar da dahil olmak üzere, serum bilirubinin neredeyse %100'ü konjüge değildir. Konjüge hiperbilirubinemi sadece hepatobilier hastalıklarda meydana gelir.

Serum bilirubinin artması üç temel fizyopatolojiden dolayı gerçekleşir: Bilirubinin aşırı üretimi, bilirubinin alımı, konjugasyonu veya atılımında bozulma veya hasarlı hepatositlerden veya safra kanallarından geri sızma sonucu.

Serum bilirubin seviyeleri ve yükselme süresi, bazı durumlarda hastalık prognozunu belirlemede faydalı olabilir. Viral hepatitte serum bilirubin konsantrasyonu ne kadar yüksekse, hepatoselüler hasarın histolojik kanıtı o kadar fazla olur ve hastalığın seyri o kadar uzun olur. Benzer şekilde, alkolle ilişkili hepatitte 5 mg/dL'nin (85.5 mikromol/L) üzerindeki serum bilirubin konsantrasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Primer biliyer kolanjitte yükselen bilirubin konsantrasyonu kötü prognoz belirtisidir. Ancak, serum bilirubin konsantrasyonu ile hastalık sonucu arasındaki ilişki her zaman geçerli değildir. Örneğin, serum bilirubinin sadece orta düzeyli artışlarına rağmen akut karaciğer yetmezliği olan hastalar ölebilir. Ayrıca, aşırı bilirubin üretimi ile ilişkili durumlar (örneğin, hemoliz) veya azalmış temizleme (örneğin, böbrek yetmezliği) hepatik disfonksiyonun derecesine orantısız hiperbilirubinemi ile sonuçlanabilir (9).

Direkt ve İndirekt Bilirubin: İndirekt hiperbilirubinemi genellikle bilirubin aşırı üretimi veya bilirubinin alımı veya konjügasyonundaki bozulmalardan kaynaklanır. Serum indirekt bilirubin konsantrasyonu 1.2

mg/dL'nin (20.5 mikromol/L) üzerinde ve direkt fraksiyon toplam serum bilirubinin %15'inden az olduğunda akla yukarıda bahsedilen fizyopatolojilerin gelmesi önemlidir.

Buna karşılık, direkt hiperbilirubinemi genellikle azalmış atılım veya geri sızma (tıkanmış bir safra sisteminden) nedeniyle meydana gelir ve genellikle hepatik disfonksiyonun daha hassas bir göstergesidir. (9) Diazo yöntemi kullanılarak, konjüge (direkt) bilirubin konsantrasyonunda 0.3 mg/dL'nin (5.1 mikromol/L) üzerinde veya daha doğru teknikler kullanılarak, konjüge bilirubin konsantrasyonunda 0.1 mg/dL'nin (1.7 mikromol/L) üzerinde bir artış karaciğer hasarını düşündürmelidir (9)

İdrar Bilirubin: İdrarda bilirubin bulunması, direkt hiperbilirubinemi ve dolayısıyla altta yatan hepatobilier hastalığı yansıtır. Konjüge bilirubinin aksine, konjüge olmayan bilirubin albüminle sıkıca bağlanır; bu nedenle glomerulus tarafından filtre edilmez veya idrarda bulunmaz. Toplam serum bilirubin konsantrasyonu normal olduğunda idrarda konjüge bilirubin bulunabilir çünkü konjüge bilirubin için renal reabsorptif kapasite düşüktür ve kullanılan yöntemler idrar bilirubin konsantrasyonlarını 0.05 mg/dL (0.9 mikromol/L) kadar düşük olarak tespit edebilir. Böylece, bilirubinüri karaciğer hastalığının erken bir işareti olabilir, idrardan bilirubinin temizlenmesi ise iyileşmenin erken bir işareti olabilir, çünkü yukarıda belirtildiği gibi, delta bilirubin protein bağlıdır. Bu da serumda yarı ömrünü artırır ve glomerulus boyunca filtrasyonunu engeller (9).

B. Alkalen Fosfataz:

Alkali ortamda fosfat esterlerinin hidrolizinde görev alan, glikoprotein yapıda ve glikozilfosfotidilinozitol (GPI) çıpası ile membranda stabilize edilmiş bir enzimdir. Çeşitli iyonlar tarafından aktive ve inhibe edilebilir. Mangan, kobalt ve magnezyum gibi iyonlarla aktive olurken, inorganik fosfat etkisini azaltır.

Hepatositlerin kanaliküler, biliyer epitelin lümene komşu yüzü, ince bağırsakların fırçamsı kenarı, böbreklerde proksimal tübül, plasenta ve lökositlerde bulunur. Farklı dokularda bulunması nedeniyle düzeyinin patolojik artışı veya azalması tek bir doku/organa atfedilemez. Kemik, karaciğer, ince bağırsam ve plasenta izoenzimleri bulunmaktadır (17)

Hepatik sistemi etkileyen hastalıklarda yükselmesinin yanı sıra, intra ve ekstra hepatik kolestaz, primer metastatik karaciğer tümörleri, Paget tümörü ve infeksiyöz mononükleoz gibi hastalıklarda da arttığı saptanmıştır (17).

İzole alkalen fosfataz yükselmesinin karaciğerden kaynaklandığını doğrulamak için GGT veya serum 5'-nükleotidaz seviyesi ölçülmelidir. Bu testler genellikle karaciğer bozukluklarında alkalen fosfataz ile paralel olarak yükselir, ancak kemik bozukluklarında artmaz. Yükselmiş serum alkalen fosfataz ve normal GGT veya 5'-nükleotidaz, klinisyeni kemik hastalıklarına yönlendirmelidir (9)

Yükselmiş kemik alkalen fosfatazı, yüksek kemik turnoverını gösterir ve bu turnover iyileşen kırıklar, osteomalazi, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, Paget kemik hastalığı, osteojenik sarkom ve kemik metastazları gibi çeşitli bozukluklardan kaynaklanabilir (9)

Yükselmiş hepatik alkalen fosfatazı olan hastalarda ileri tanısal testler genellikle karaciğer parankimasını ve safra kanallarını değerlendirmek için sağ üst kadran ultrasonografisi ile başlar (9).

Ekstrahepatik kolestazda en temel neden koledokolithiyazis iken, pankreas, safra kesesi, ampulla kanserlerinde, primer sklerozan kolanjit, kronik pankreatit gibi patolojilerde de görülebilir.

İntrahepatik kolestazın birçok olası nedeni vardır, bunlar ilaç toksisitesi, primer biliyer kolanjit (PBK), primer sklerozan kolanjit, viral hepatit, gebeliğin kolestazı, benign postoperatif kolestaz, infiltratif hastalıklar olarak özetlenebilir. Bu olgularda ek testler olarak antimitokondrial antikorlar (AMA), antinükleer antikorlar ve anti düz kas antikorları kontrol edilmelidir. AMA varlığı PBK için oldukça karakteristiktir ve tanıyı doğrulamak için karaciğer biyopsisi düşünülebilir.

ALP düzeyi minimum 6 ay boyunca normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek ve bu yüksekliği açıklayacak aşikâr bir neden bulunamayan kişilerde karaciğer biyopsisi yapılarak neden araştırılır (9).

Hepatik ve kolestatik sistemin birbirleri ile yakın ilişkisi nedeniyle hastalığın temel kökeni bazen karışabilmektedir. Bu da tedaviyi ve prognozu etkilemektedir. R faktörü olarak da bilinen bir formülasyon ile hastalığın köken aldığı doku hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir (18). Bu formül aşağıda belirtilmiştir:

R değeri = (ALT /ALT-nüs) / (ALP/ ALP-nüs)

nüs: Normalin üst sınırı

R değerinin yorumlanması ise şu kriterlere göre yapılmaktadır:

R≥5: Hepatobiliyer hasar

R≤2: Kolestatik patern

2-R-5: Mikst patern

C. Gama Glutamil Transferaz

Gama glutamil transferaz (GGT) başta serum olmak üzere hücrelerin dış yüzeyinde bulunan ve sayıca az aminoaside sahip peptitlerin transferinden sorumlu bir enzimdir. Başlıca kaynağı karaciğer olan GGT'nin bulunduğu diğer dokular böbrek, pankreas ve ince bağırsaktır. (19)

Alkol ilişkili karaciğer hasarı, GGT düzeyinin değerlendirildiği başlıca klinik patolojidir. Bununla birlikte GGT yüksekliği, pankreas hastalığı, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus ve alkolizm gibi birçok klinik durumda rapor edilmiştir. Serum GGT değerleri, fenitoin ve barbitüratlar gibi ilaçları alan hastalarda da yüksektir. GGT, hepatobiliyer hastalığı tespit etmek için hassastır, ancak kullanımını sınırlayan spesifiklik eksikliği vardır (9).

Karaciğer ilişkili biyokimyasal testleri normal olan (alkalen fosfataz dahil) olgularda yükselmiş GGT, karaciğer hastalığı için kapsamlı bir inceleme yapmayı gerektiren bir laboratuvar bulgusu değildir. Diğer serum enzimlerinin yükseldiği (örneğin, yükselmiş alkalen fosfatazın karaciğer kaynaklı olduğunu doğrulamak veya yükselmiş AST ve AST ile ALT oranı 2:1'den büyük olan bir hastada alkol kötüye kullanımından şüphelenmek) durumlarda GGT ölçümünün yapılması ayırıcı tanıda faydalı olabilir (9).

D. 5' Nükleotidaz

5' Nükleotidaz, başta karaciğer olmak üzere bağırsak, beyin, kan damarları, pankreas ve kalpte bulunmasına rağmen serum içindeki 5' nükleotidazın kaynağı hepatobiliyer dokudur (20). Bu nedenle çok hepatobiliyer hastalıklar için çok sensitif bir belirteç olmasına rağmen rutinde kullanımı bulunmamaktadır. Kemik hastalıklarında düzeyi artmamaktadır. Bu nedenle GGT'den daha iyi bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (21)

KAYNAKÇA

1. Devarbhavi H ve ark. Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. Journal of Hepatology, August 2023. vol. 79 j 516–537.
   T. Güney And A. Karataş, Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Güncel Gelişmeler. Hepatoloji, Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2020, pp.167-176.
2. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum Enzyme Tests in Diseases of the Liver and Biliary Tree. Am J Clin Pathol 1978; 70:248.
3. Zimmerman HJ, West M. Serum Enzyme Levels in the Diagnosis of Hepatic Disease. Am J Gastroenterol 1963; 40:387.
4. Rej R. Aspartate Aminotransferase Activity and Isoenzyme Proportions in Human Liver Tissues. Clin Chem 1978; 24:1971
5. Rej R. Measurement of Aminotransferases: Part 1. Aspartate Aminotransferase. Crit Rev Clin Lab Sci 1984; 21:99.
6. Yamazaki H, Kamitani T, Matsui T, et al. Association of Low Alanine Aminotransferase with Loss of Independence or Death: A 5-year Population-Based Cohort Study.J Gastroenterol Hepatol 2019; 34:1793.
7. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morino Y. Plasma Clearance of Intravenously Injected Aspartate Aminotransferase Isozymes: Evidence for Preferential Uptake by Sinusoidal Liver Cells. Hepatology 1985; 5:367.
8. Pincus MR ve ark. Evaluation of Liver Function. Ed: McPherson RA and Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23. Edition, 289-306
9. Sabath LD, Gerstein DA, Finland M. Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase. False Elevations During Administration of Erythromycin. N EnglJ Med 1968; 279:1137.
10. Vadstrup S. Subnormal Alanine Aminotransferase Values in Blood of Patients with Crohn Disease. Scand J Gastroenterol 2004; 39:554.
11. Ruhi CE, EverhartJE. Coffee and Caffeine Consumption Reduce the Risk of Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity in the United States. Gastroenterology 2005; 128:24.

12.Moussavian SN, Becker RC, Piepmeyer JL, et al. Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase and Chronic Alcoholism. Influence of Alcohol Ingestion and Liver Disease. Dig Dis Sci 1985; 30:211.
13.Cassidy WM, Reynolds TB. Serum Lactic Dehydrogenase in the Differential Diagnosis of Acute Hepatocellular Injury. J Clin Gastroenterol 1994; 19:118.
14.Van Waes L, Lieber CS. Glutamate Dehydrogenase: A Reliable Marker of Liver Cell Necrosis in the Alcoholic. Br Med J 1977; 2:1508.
15.Sticova E, Jirsa M. New Insights in Bilirubin Metabolism and Their Clinical Implications. World J Gastroenterol 2013; 19:6398.
16.Akça S, Çelik K, Aydın H ve ark. Siroz Hastalarında Alkalen Fosfataz İzoenzimlerinin Farklı Yöntemlerle Belirlenmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2010; 8(1): 15-22
17.Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver Function Tests. 2023 Jul 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29494096.
18.Noyan T. Serum Gama Glutamil Transferaz: Son Elde Edilen Bulgular ve Çeşitli Hastalıkların Fizyopatolojisindeki Önemi Van Tıp Dergisi: 16 (1):48-55, 2009
19.Goldberg DM. 5'nucleotidase: Recent Advances in Cell Biology, Methodology and Clinical Significance. Digestion. 1973;8(1):87-99
20.Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN. The Plasma Removal on Indocyanine Green and Sulfobromophthalein: Effect of Dosage and Blocking Agents. J Clin Invest. 1961 Sep;40(9):1648-55

BÖLÜM 14

KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN TEŞHİS VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Gülşah AYDIN[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667934

[1] Ordu Üniversitesi Ulubey Meslek Yüksekokulu Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Ordu, TÜRKİYE, gulsahaydinn@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5376-0690

1. GİRİŞ

Karaciğer insan vücudundaki en büyük katı organ ve bez olarak kabul edilir. Besin maddeleri ve önemli vitaminleri üreten metabolizma merkezi gibi birçok işlevi olan, aynı zamanda atık metabolitlerin atılmasında da önemli rol oynayan önemli bir organdır[1]. Toplam karaciğer fonksiyonunun kaybı, birkaç dakika içinde ölüme yol açabilir, bu da karaciğerin önemini gösterir. Kanser vücudun belirli bir bölgesindeki hücrelerin kontrolsüz ve sürekli bölünüp yayılmasıyla oluşan bir hastalıktır. Tümörün varlığı her durumda kanser anlamına gelmez. Birçok tümör iyi huyludur. Karaciğerde hemanjiyom, adenom ve fokal nodüler hiperplazidir (FNH) gibi iyi huylu tümörler de yer alabilmektedir. Karaciğer fibrozu, yağlı karaciğer, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi karaciğeri etkileyebilecek çeşitli patolojiler vardır. Karaciğer kanseri dünya çapında kansere bağlı ölümlerin ana nedenlerinden biridir. Hepatoselüler karsinom (HCC), morfolojik ve moleküler düzeyde hepatoselüler özelliklerle karakterize edilen tümörleri belirtirken intrahepatik kolanjiokarsinom (iCCA), safra epitel hücresini belirtir [2, 3]. HCC ve iCCA primer karaciğer kanserleri az sayıda etkili tedavisi olan oldukça öldürücü tümörlerdir [4].

2. KARACİĞER KANSERİ

Karaciğer, insanlarda primer kanserin altıncı en yaygın bölgesidir ve genellikle siroz ve inflamasyonun arka planında ortaya çıkar. Kronik hepatit, viral enfeksiyonlara yanıt olarak bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, kronik hasara yanıt olarak doğuştan gelen bağışıklık hücresi tarafından tetiklenen pro-inflamatuar sitokin ortamının oluşturulması ve hepatositler de dahil olmak üzere içsel hepatik hücre tiplerinin dengesizleşmesi gibi olaylarla tetiklenir. Kronik karaciğer hasarı sırasında, karaciğerin damar yapısındaki fonksiyonel değişikliklerden iltihaplanma ve fibroz, anjiyogenezi teşvik ederek hipoksiye neden olur. İkinci yol olarak, kronik karaciğer hastalığında tipik olan yara iyileşme süreci, proanjiyogenik sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını teşvik eder[5-7]. Bu durumlar zamanla reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin aşırı üretimine yol açarak, DNA hasarı onarımının[8] kontrol mekanizmalarının dengesizleşmesine neden olur. Sürekli rejeneratif yanıt, hepatik yıldız hücrelerinin (HSC'ler) aktivasyonuna, kollajen birikmesine, fibrozise ve ardından siroza yol açar[9].

HCC için ana risk faktörleri kronik hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları, kronik alkol tüketimi, sigara kullanımı, obezite, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, diyabet ve aşırı demir yüküyle ilişkilidir [10, 11]. İlerlemiş karaciğer fibrozu ve siroz, HCC için önemli risk faktörleridir. Vakaların %90'a kadarı sirozlu karaciğer sebebiyle meydana gelir[12, 13]. Karaciğer kanseri gelişiminde hücre döngüsünün düzensizliği ve apoptoz, inflamasyonla ilişkili moleküler yollar ve fibrogenez süreçleri gibi çok sayıda hücresel mekanizma rol oynamaktadır[14]. Fibrozis ve kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF), tümör mikro ortamını modüle ederek karaciğer kanseri gelişimini etkileyebilir[15]. Ayrıca karaciğer, anatomik konumu ve organizasyonunun yanı sıra kendine özgü metabolik ve immünosüpresif ortamı nedeniyle sıklıkla diğer organlardaki (özellikle kolon) kanserlerin metastazları tarafından da kolonize edilir.

Sistemik metabolik bekçi organı olarak karaciğer, bağırsaktan türetilen patojenler, mikroorganizmayla ilişkili moleküler modeller, Toll benzeri reseptör agonistleri ve çeşitli metabolitler tarafından sürekli olarak hedef alınır. Bu nedenle karaciğer, etkili T hücresi aracılı antijen yanıtlarını bozan ve Kupffer hücreleri (KC'ler), HSC'ler, dendritik hücreler (DC'ler), düzenleyici T (Treg) hücreleri dahil olmak üzere yerleşik karaciğer hücre popülasyonları tarafından korunan immün baskılayıcı bir ortam mevcuttur.

Kronik inflamasyon, hepatik metabolik programı da yeniden şekillendirebilir; çünkü sızan bağışıklık hücreleri, β-oksidasyonu ve hepatik lipit dönüşümünü baskılayan sitokinler salgılar[16]. Bu dengedeki değişiklikler, karaciğer iltihabının patogenezinde kritik öneme sahiptir ve kanserojen değişikliklerin ilerlemesini destekler. Nekro inflamasyonun etkeni olarak hücre ölümü hepatosit ölümü, NASH, viral hepatit ve siroz gibi kronik karaciğer hastalıklarına eşlik eden bir süreçtir[17].

İnflamasyonun neden olduğu kalıcı telafi edici hücre ölümü ve proliferasyonu oksidatif stresi şiddetlendirir. Bu durum DNA hasarına ve hepatik parankimal hücrelerde gen mutasyonuna neden olur[18]. ROS veya reaktif nitrojen türleri tarafından üretilen mutajenik lezyonlar DNA onarım mekanizmasındaki anahtar enzimleri inhibe eder. Uygun onarım mekanizması olmadan, hasarlı DNA genomik kararsızlığa yol açar ve mutasyon oranını daha da artırır [19]. Oksidatif stres varlığında hücresel onkogenlerin aktivasyonu ve hücre-hücre füzyonu hepatosit yaşlanmasına neden olur. Genetik ve immün

gözetim sistemleri tarafından etkili bir eliminasyon sağlanmadığı takdirde, bu yaşlanan hücreler malignite öncesi potansiyel kazanır[20].

2.1. MOLEKÜLER HEDEFLER VE SİNYAL YOLLARI

HCC'de tümör proteini 53 (TP53), katenin beta 1 (CTNNB1), AT-zengin etkileşim alanı (ARID) 1A (ARID1A) ve ARID2, AXIN1 ve tüberoz skleroz kompleksi-1 (TSC1) ve tüberoz skleroz kompleksindeki mutasyonlar- 2 (TSC2) genlerinin yanı sıra siklin D1/fibroblast büyüme faktörü 19 amplifikasyonu, MET proto-onkogen, reseptör tirozin kinaz (c-MET) ve c-MYC sıklıkla gözlenmektedir[2]. iCCA'da TP53, izositrat dehidrojenaz-1 (IDH1) ve izositrat dehidrojenaz-2 (IDH2), v-Ki-ras2 Kirsten sıçan sarkomu viral onkogen homologu (KRAS) ve dekapentaplejik homolog 4 (SMAD4) genlerine karşı mutasyonlar gösterilmiştir.[3] Rapamisin (mTOR) kompleksinin memeli hedefi, amino asitlerden, besinlerden ve hücre dışı sinyallerden gelen girdileri birleştiren hücre büyümesi ve metabolizmasının merkezi bir düzenleyicisidir. Spesifik olarak mTORC1, protein sentezini, glikoz ve lipid metabolizmasını ve otofajiyi düzenlerken mTORC2, serin/treonin kinazların adenin/sitozin/guanin ailesini, özellikle de protein kinaz B proteinlerini modüle ederek karaciğer tümör oluşumunu teşvik eder. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, mTORC1 ve mTORC2'nin karaciğer tümörü gelişimi ve ilerlemesinde anahtar rolünü göstermiştir. MTOR aktivasyonu birçok tümör tipinde tanımlandığından, karaciğer kanseri tedavisi de dahil olmak üzere kanser tedavisi için hedeflenen bir yoldur[21]. Karaciğer kanserinde en sık mutasyona uğrayan gen olan TP53'teki değişikliğin, oksidatif stres[22] tarafından indüklendiği ileri sürülmüştür; bu stres aynı zamanda epigenetik yeniden modelleme (örneğin, mikroRNA (miRNA) tabanlı susturma ve DNA metilasyonu)[23]. Uyumsuzluk onarım proteinlerini ve mutL homolog 1 (MLH1) ve p53 gibi tümör baskılayıcıları kodlayan genlerin hipermetilasyonu, bunların ekspresyonunu susturur ve tümörün başlatılmasını kolaylaştırır[24].

Bu genetik anormallikler, karaciğer kanseri tedavisinde hedefe yönelik ilaç kullanımı için eşsiz olanak sağlar. Hedefe yönelik kanser tedavileri spesifik onkogenik proteinleri inhibe etme kapasitesine sahiptir. Böylece kanser tedavisinin kişiselleştirilebileceği yönünde bir fikir ortaya çıkar.

2.2. OBEZİTE VE KARACİĞER KANSERİ

Obezite, vücutta aşırı yağ birikmesiyle karakterize edilen anormal bir durumdur. Genel olarak yüksek vücut kitle indeksi (BMI) obezitenin göstergesidir. Yüksek vücut kitle indeksi (BMI) karaciğer kanseri mortalitesini ve primer karaciğer kanseri oluşumunu artırmaktadır. Artan BMI meme, kolon, prostat, endometriyum, böbrek ve safra kesesi kanseri riskini artırır [25]. Artan BMI'ye yanıt olarak gelişen bir hastalık olan NAYKH, birincil karaciğer kanserinin bir nedeni olmasına rağmen, obezitenin primer karaciğer kanseri için bir risk faktörü olarak rolü klinik verilerle net bir şekilde anlaşılamamıştır. Dolayısıyla obezite, karaciğer kanserine bağlı mortalitenin yanı sıra birincil karaciğer kanserinin ortaya çıkma riskini de artırır.

Karaciğer yağ depolama için önemli bir organdır Yağ dokusu tarafından salgılanan pro-inflamatuar sitokinler (yani tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6), karaciğer kanserinin onkogenik sinyal aracılarıdır[26]. Adipokinlerin pro-inflamatuar etkisi ve lipotoksisite, karaciğer kanserini tetikler. inflamatuar yanıtın yanı sıra proliferasyon veya onkogenik mutasyonlar yoluyla karsinogenez meydana gelir[27].

Ayrıca insülin direnci veya hiperinsülinemi, obezitenin eşlik ettiği hücre proliferasyonunun önemli bir özelliğidir[28]. Son olarak obezite, bağırsak mikrobiyomu tarafından uyarılan deoksikolik asit, obez farelerde DNA hasarına yol açarak kanser gelişimini etkiler.[29] BMI arttıkça (>25 kg/m2) primer karaciğer kanserinin ortaya çıkma ve ölüm riskinin arttığını gösterdi. Ancak düşük BMI, karaciğer kanseri dışında karaciğer hastalığı olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkiliyken yüksek BMI karaciğer kanseri mortalitesini ve primer karaciğer kanseri oluşumunu arttırmaktadır.

2.3. KARACİĞER METASTAZI

Hastalar yaşlandıkça karaciğer metastazlarına sahip başlıca kanserlerin oluşumu daha yaygın olarak gözlenmektedir. Çoğunlukla kolorektal veya akciğer olmak üzere belirli kanser alt türlerine odaklansa da pankreas, meme, prostat ve rektum kanserleri de dahil olmak üzere karaciğere yayıldığı bilinen başka kanserler de vardır[30-32]. Gastrointestinal sistem, meme ve prostat kanserlerinin yanı sıra nöroendokrin tümörler ve sarkomlar da karaciğere metastaz yapar. Aslında karaciğer, lenf nodlarından sonra metastazdan en sık etkilenen organdır[33] Karaciğer metastazı primer karaciğer tümörlerinden

daha yaygındır[34-36]. Karaciğer metastazı olan hastalarda en sık görülen primer bölgeler tanı anındaki yaşa göre değişmektedir. 20-50 yaş arası kadınlar için meme kanseri, karaciğere metastaz yapan en yaygın kanserdir. 20-50 yaş arası erkeklerde karaciğer metastazı ile en sık görülen tanı kolon kanseridir. Karaciğer metastazı olan hastaların hayatta kalma oranı, karaciğer metastazı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azdır.

2.4. KARACİĞER KANSERİNDE GÖZLENEN SEMPTOMLAR

HCC durumunda karın ağrısı, anoreksi, kilo kaybı, karın muayenesinde ele gelen kitle ve varis kanaması, yeni başlayan veya kötüleşen asit, koagülopati, sarılık ve ensefalopati olarak kendini gösteren hepatik dekompansasyon gibi semptomlar gözlenir. HCC aynı zamanda intratümöral ve/veya kapsüler yırtılma ile ortaya çıkabileceğinden kanama meydana gelebilir. Bu durum akut karın ağrısına ve hemorajik şoka yol açabilir. Daha az görülen semptomlar arasında merkezi safra ağacının basısına bağlı sarılık ve tümör nekrozundan kaynaklanan ateş yer alır. Tanı anında hastaların yaklaşık %10'unda metastaz olacaktır. En sık metastaz bölgeleri akciğer, karın içi lenf düğümleri, kemik ve adrenal bezdir[37].

2.5. FANTOMLAR ve TEŞHİSTE KULLANILAN MATERYALLER

Karaciğer fantomları insan dokusuna alternatif olarak geliştirilmiş ve farklı amaçlarla kullanılır. Kullanılan malzemeler oda sıcaklığında insan dokusu için de aynı özellikleri göstermelidir[38]. Aynı zamanda organ modeli özelliklerinin insan yoğunluğu, anatomi büyüklüğü, ağırlığı gibi gerçek organ özellikleriyle uyumlu olması gerekir. Fantomlar toksik olmayan malzemelerden yapılmalı, yapısını korumalı ve tekrarlanabilir olmalıdır. Fantom bileşenleri arasında farklı düzeyde benzerlik vardır. Doku eşdeğeri malzemelerden yapılmış bir fantom, teşhis ekipmanının kalite kontrolünde önemli bir faktör olarak kabul edilir. Fantomlarda kullanılan sentetik malzemelerin neredeyse insan dokusuna eşdeğer olacak şekilde kontrollü olarak üretilmesi esastır[39].

Fantom üretimi için kullanılan en yaygın materyaller poliakrilamid (PAA), karragenan, polisakkarit, agar, agaroz, polivinil alkol (PVA), poliüretan, jelatin ve silikon, ticari sert plastikler ve elastomerik malzemelerdir.

Üç boyutlu yazıcı için karaciğer fantomunun üretiminde en sık kullanılan maddeler Tangoiyahı[40, 41], balmumu[42], plastik[42], polymax[43] ve silikon jeldir[44].

Belirli amaçlara ulaşmak için karaciğer fantomlarının imalatında kullanılan bazı malzemeler de vardır. Yağlı karaciğer dokularını taklit etmek için kullanılan malzemelere su içinde tertbütil alkolle birleştirilmiş glikoz çözeltisi adı verilirken[45] sıvı doku taşıyıcıları üretmek için bütanol, metanol, gliserin, KNO3 ve NaCl gibi malzemeler kullanılır[46].

Tanısal ve girişimsel prosedürler konusunda eğitim verecek yeni başlayanlar için karaciğer fantomuna ihtiyaç vardır. Perkütan biyopsiler ve karaciğer rezeksiyonu gibi bu uygulamaları gerçek hastaya uygulamadan önce, fantomlar kullanılır [47]. Fantomlar lezyonları değerlendirmek, patoloji görselleştirmesini iyileştirmek ve farklı rekonstrüksiyon teknikleri geliştirerek elde etmek için özellikle BT'de uygun algoritmalar geliştirerek yeni rekonstrüksiyon yöntemleri oluşturur. Fantom, cihazın hastaların vücudundaki konumu hakkında cerrahın faydalanabileceği ayrıntılı bilgi sağlar [48].

Fantomlar ayrıca lazer kaynaklı termoterapi gibi tümör termoterapi yöntemleri için de uygulanır. Bu tip tedavi termal enerjinin tümör dokusuna belirli bir süre kadar uygulanmasıyla uygulanır. Bu nedenle kanser dokusu pıhtılaşmaya başlar ve ardından nekrotik doku haline gelir[49]. Bu tedavi tekniğinin uygulanmasında PAA jeli kullanılır[50]. Bu alandaki diğer bir uygulama ise jelatin materyal kullanılarak uygulanan mikrodalga pıhtılaşma tedavisidir (MCT)[51]. Tümör dokusu, karaciğer yüzeyinin birkaç milimetre altında bulunabilir ve mekanizmalar, doku sıcaklığını hızla yükselten ve lokalize hücre tahribatı yaratan hassas, yüksek düzeyde kontrollü bir enerji dozu sağlar. MCT, diğer enerji bazlı tedavilerle ilişkili tehlikelerin çoğunu büyük ölçüde azaltır. Mikrodalga enerjisi dokuya doğru ilerlerken, su molekülleri mikrodalga alanıyla hizalanmaya çalışarak çarpışmalarına ve sürtünme yaratmalarına neden olur. Üretilen ısı hızla tüm hedef dokuları yok eder ve sadece birkaç saniye içinde son derece hassas bir tedavi bölgesi oluşur.

3. KARACİĞER KANSERİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Karaciğer kanseri hastalarının çoğu kliniklere metastatik veya tedavi edilemeyen hastalıkla başvurur. Bu hastalara müdahale yapılmazsa ortalama hayatta kalma süresi tedavi olmaksızın 6 ile 12 aydır. Tedaviye yönelik ilk

yöntem 1980'lerin başında bir karaciğer nakli olarak belirlendi[52]. İmmünsüpresyon ihtiyacı, transplantasyon sonrası erken nüks ve hasta sağkalımının kötü olması nedeniyle karaciğer naklinin yaygın kullanımını engellendi[53]. Günümüze kadar karaciğer nakli için kabul edilen tek kanser endikasyonu HCC'dir[54, 55]. HCC tedavileri genel olarak küratif amaçlı tedaviler (karaciğer nakli, rezeksiyon ve ablasyon) ve küratif olmayan tedaviler (lokal-bölgesel tedaviler ve sistemik tedaviler) olarak ikiye ayrılabilir. Çoğu karaciğer tümörü tipi için ablasyon ve rezeksiyon içeren cerrahi müdahale tek iyileştirici tedavidir.

Malign karaciğer tümörlerine yönelik tedavi seçenekleri hızla gelişmektedir. Palyatif rezeksiyon ve tümör küçültme operasyonları bazı malign tümörler için faydalıdır. Karaciğer parankimini koruyucu işlemler hem minimal invazif hem de açık cerrahi ile yapılabilmektedir. Tümörün temizlenmesi ya tek başına cerrahi tümörektomiyle ya da ablatif tekniklerle kombinasyon halinde sağlanır. Ciddi tıbbi hastalıklar veya zayıf karaciğer fonksiyonu nedeniyle açık rezeksiyon cerrahisine uygun aday olmayan küçük tümörlü hastalarda lokal ablatif tedavi denenmektedir. Yerel doku tahribatını gerçekleştirmek için farklı enerji kaynakları kullanan ablasyon tedavileri hem primer hem de metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Tüm ablasyon yöntemleri perkütan olarak veya mini invaziv veya açık cerrahi yoluyla gerçekleştirilebilir[56]. Radyofrekans ablasyonu ve mikrodalga ablasyonu, karaciğer kanseri tedavisinde en sık kullanılan termal ablasyon tekniklerdir. Elektrokemoterapi, geri dönüşümlü elektroporasyonu kemoterapötik ilaçların eş zamanlı uygulanmasıyla birleştiren hepatik tümörler için başka bir yeni ablasyon tedavisidir[57]. Her ablasyon yöntemi ayrı bir tedavi olarak veya diğer büyük karaciğer cerrahisi türleri ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Bu yaklaşımlar modern antikanser ilaçları veya radyoterapi gibi diğer tedavilerle uyumlu hale getirilerek hastalara uygulanır. Ayrıca iki aşamalı hepatektomi (TSH) gibi invazif prosedürler, hedefe yönelik kemoterapi ve radyoterapilerdeki ilerlemeler, tümörlerin seçici ablasyonu için yeni cihazlar ve laparoskopi veya robot yardımlı cerrahi yoluyla minimal invaziv yaklaşımlarda uygulanır [58-60]. Kemoterapi çoğunlukla tümörün ilerlemesini en aza indirmek için aşamalar arası bekleme döneminde uygulanır. Metastatik veya tedavi edilemeyen hastalık için mevcut uygulama palyatif kemoterapidir. Radyasyon tedavisinin tümör yükünü azalttığı düşünülebilirse

de[61] iCCA'lı hastalarda fayda gösteren hiçbir prospektif randomize çalışma mevcut değildir.

3.1. MEVCUT KEMOTERAPÖTİKLER

Çoğu karaciğer kanseri, sınırlı tedavi seçeneklerinin mevcut olduğu ileri bir aşamada teşhis edilir. HCC'nin ileri evreleri için birinci basamak tedavi olarak çoklu kinaz inhibitörü sorafenib kullanımı klinik olarak onaylıdır [62]. İlaç MAP kinaz kaskadının inhibisyonu yoluyla tümör anjiyogenezini, hücre bölünmesini ve çoğalmasını baskılayarak kanser hücrelerinin apoptozunu indükler. Sorafenib molekülü c-KIT, FLT-3, VEGF reseptörü-2, VEGF reseptörü-3, serin-treonin kinaz Raf-1, trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü-β ve RET proteinlerinin inhibisyonunu hedef alır[63]. Sorafenibin tedavi etkinliğinin arttırmak amacıyla bu çoklu kinaz inhibitörünün diğer ilaçlarla kombinasyonları da denenmektedir. HepG2 hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre hatlarında, vorinostat ve sorafenib, Bax, Bid, Bak, Bim ve Bad'in aktivitesini yukarı doğru düzenleyerek ve anti-apoptotik proteinler Bcl-xl, Bcl-2 ve MCL-1aşağı doğru düzenleyerek sinerjistik olarak apoptozu indükler[64]. HCC hastaları tarafından iyi tolere edilen sorafenib ve doksorubisin kombinasyonu, hastalığın kontrolünde sinerjistik bir etki gösterir[65, 66]. Sorafenib'in uzun süreli uygulanmasıyla kanser hücreleri ilaca dirençli hale gelir ve ilacın etkisiz hale gelmesine neden olur. Ayrıca kanser hastalarına uygulanan sorafenib olumsuz yan etkilere neden olmaktadır.

Çeşitli kanserlerin büyümesini engellemek için kullanılan diğer ilaç olan 5-FU, S fazında hücre ilerlemesini inhibe eder ve p53'ü yukarı düzenler. 5-FU'nun etkinliği diğer bir kemoterapötik olan sisplatin ile kombinasyonu hepatik arter infüzyonu HCC hastalarının sağkalımını arttırır[67]. İlerlemiş karaciğer kanseri için PDL1 inhibitörü atezolizumab ve anti-VEGF ajanı bevacizumab kombine edilerek başarıyla uygulanır[68].

İleri evre HCC'li hastalar için, multikinaz inhibitörleri sorafenib ve lenvatinib, plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında 3 ila 5 ay genel sağkalım faydası sağlayan birinci basamak tedavi ilaçlarıdır[69]. Birinci basamak tedavi stratejisi, yani gemsitabin artı sisplatin veya diğer platin bazlı ilaçlarla kemoterapi, ileri evre iCCA için kısmi faydalar gösterir[70]. Bu bağlamda ileri HCC'de birinci basamak tedavi sorafenibdir; karaciğer kanseri tedavisi için onaylanmış bir multikinaz inhibitörü; bu ilacın genel sağkalımda önemli bir

iyileşme sağladığı gösterilmiştir ancak antiproliferatif tedavilere direnç gelişmesi nedeniyle hastalığın ilerlemesini önleyememektedir[71].

3.2. DOĞAL ÜRÜNLER

Kanserlerin önlenmesi, gelişmesi, ilerlemesi ve tedavisinde hastaların beslenmesinin de rolü büyüktür. Meyve, sebze ve baharatlarda bulunan çeşitli doğal bileşikler terapötik seçenekler sağlayabilecek anti-tümör, anti-proliferatif, anti-inflamatuar ve antioksidan sistemleri aktive etmektedir[72]. Kanser gelişiminde rol oynayan mekanizmaları baskılamada işlev görür ve hastalığın önlenmesiyle ilişkili mekanizmaları uyarır. Avrupa'da yapılan bir araştırma, daha yüksek meyve ve sebze tüketiminin daha düşük kanser gelişimi riski ile ilişkili olduğunu gösterir[73]. Bu bileşikler, yeni kanser tedavi rejimleri için bazı bileşikler, kanserli olmayan hücreleri etkilenmeden bırakarak kanser hücrelerine sitotoksisiteye neden olma konusunda seçicilik göstermektedir[74]. Piperin gibi bileşikler, ilaç metabolizması için gerekli enzimleri inhibe eder. Bu durum, plazma konsantrasyonlarını artırmak için mevcut veya potansiyel kemoterapötik ilaçlarla birlikte uygulamanın gelecekte kullanılacağını gösterebilir[75]. Diğer doğal bileşikler, konakçı toksisitesini arttırmadan mevcut ilaç rejimlerinin etkinliğini artırabilir. H22 hücreleri için Lentinus edodes ve Tricholoma matsutake'den elde edilen polisakkaritler 5-florourasil'in (5-FU) inhibitör etkisini arttırır [76].

Karabiber ve uzun biberlerden elde edilen bir alkaloid olan piperin, anti-tümör, anti-mutajenik, antioksidan ve anti-proliferatif aktivitelere sahiptir. Lipid peroksidasyonunu azaltır ve ilaçların ve fitokimyasalların biyoyararlanımını artıran aril hidrokarbon hidroksilaz ve UDP-glukuronil transferaz gibi ilaç metabolizmasında yer alan enzimleri inhibe eder[77]. Aynı zamanda bağırsağın lipit ortamıyla etkileşime girdiğinde bağırsak emilimini de artırır[78].

Zerdeçalın bir bileşeni olan kurkuminin, karaciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda çok sayıda biyolojik etkisi vardır. Sıçanlar için kurkumin, piperinin dietilnitrozaminin neden olduğu HCC üzerindeki etkisini arttırdı. Tek başına kurkumin veya plaseboya kıyasla kombinasyonla daha az morfolojik, biyokimyasal, apoptotik ve proliferatif değişiklikler meydana geldi; bu, sıçanların karaciğerinde ve serumunda sinerjistik aktivitenin bir göstergesidir[79].

Oleocanthal, Akdeniz diyetindeki yağın ana kaynağı olan sızma zeytinyağında bulunan fenolik bir bileşiktir. Sızma zeytinyağı tüketimi ile kanser, metabolik, kardiyovasküler, Alzheimer ve osteoporoz hastalıklarının görülme sıklığı arasında negatif bir korelasyon vardır. Oleocanthal kanser hücrelerini öldürür ve apoptozu uyarır [80].

Allium ekstraktları tümör önleyici özelliklere sahiptir ve çeşitli kanser risklerinin azalmasıyla ilişkilidir. Bu ekstraktlar, karsinojenezin çeşitli aşamalarını bloke eden çeşitli organosülfür bileşiklerinden ve flavanollerden oluşur[81]. Allium ekstraktlarının bir başka bileşeni olan S-Alil sistein (SAC), anti-proliferatif etkiler göstermiştir. Ayrıca kanser hücrelerinin allium ampul ekstraktı ile tedavisi apoptotik hücre sayısını arttırır. Bu hücrelerde kaspaz-9 aktivitesinin arttığı ve tümör baskılayıcı p53'ün ekspresyonu görüldü. Allium ekstraktının yaygın bir kanser kemoterapötik ilacı olan doksorubisin ile kombinasyonu sinerjistik bir etki yarattı ve sitotoksisiteyi tetiklemek için gerekli olan plazma konsantrasyonlarında azalmalara yol açar [81].

Geleneksel tıpta kullanılan bir bitki olan Cnidium officinale Makino, Çin'e özgüdür ve burada ağrı, iltihaplanma, adet bozuklukları ve düşük kan basıncını yönetmek için kullanılır. Bu bitkinin özleri tümör anjiyogenezini ve metastazı azaltır[82] ve insandaki ağız ve kolorektal kanserleri inhibe eder[83, 84]. Makino ekstraktlarına maruz kalan HepG2 hücreleri, hücre canlılığında azalma ve apoptotik cisimciklerde artış gösterdi. Buna doza bağlı olarak p53 ve kaspaz-3'ün yukarı regülasyonu ve Bcl-2, CDK4 ve siklin D'nin daha düşük ekspresyonlarına neden olduğu belirlendi[85].

Yaygın olarak Kore veya Avrupa ökseotu olarak bilinen Viscum album var (VAV) bitkisi, Asya'da kronik karaciğer bozuklukları için bitkisel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Bitkinin özleri, sitotoksisite olmaksızın normal karaciğer hücrelerinin çoğalmasını uyarır.

Ayrıca tedaviyle birlikte S-faz regülatörü, Cdk2 ve siklin D1 seviyelerinde aşağı regüle ve p21 gen ekspresyonunda yukarı regüle olur. Böylece proliferasyonun inhibisyonuna ek olarak hücre döngüsü durması da belirgindir[86].

Hem HepG2 hem de Hep3B hücreleri için Juglans mandshurica Maxim'den izole edilen iki türdeş orta derecede sitotoksisiteye sahipti (bileşik 4) veya %50 hücre ölümüne neden oldu (bileşik 5) [87]. Alkaloidlerinden biri,

HepG2 hücrelerinin apoptozunun ve otofajisinin uyarılması gibi anti-hepatoma özelliklere sahipti ve Hep3B hücrelerinin otofajik ölümünü indükledi[88].

3.3. İMMÜNOTERAPÖTİK AJANLAR

Bağışıklık sistemi genellikle kanser hücrelerinin öldürülmesinde rol oynar. İmmünoterapi bağışıklık sisteminin kanser hücreleri ile savaşmasını sağlayan bir tedavi türüdür. İmmünoterapi, kök hücreleri hedef alarak yaygın kemoterapilere karşı dirençle mücadeleye yardımcı olur[89]. PD-1 ve PD-L1 hedefleme gibi bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ve kanser aşıları yoluyla diğer yararlı yaklaşımlar, kanserin ilerlemesini engeller ve kanser hücrelerini öldürür. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, bu proteinleri eksprese eden kanser hücrelerine saldırmada insan bağışıklık sisteminin aktivitesini azaltmaktan sorumlu olan proteinleri hedef alır. Bu kontrol noktaları, programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü 1 ligand 1'in (PD-L1) hücrelere bağlanması yoluyla meydana gelir[90]. PD-L1 ekspresyonu yüksek HCC hastaları, PD-L1 ekspresyonu düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında prognozu kötüdür ve nüksetme olasılığı iki kat fazladır [91].

PD-L1/PD-1 blokajının hedeflenmesi, HCC için risk faktörleri olan hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarını azaltabilir. bu kontrol noktası inhibitörleri hastaların bağışıklık sistemlerini güçlendirir ve kanser hücrelerini öldürür. PD-1 kontrol noktası inhibitörü nivolumab HCC dahil çok sayıda malign neoplazm için FDA onaylıdır. HCC'de nivolumabın bir CTLA-4 negatif regülatörü olan ipilimumab ile birlikte kullanımı da FDA onaylıdır[91, 92]

mAb'lerin kanseri tedavi etmek için kullanılması, hücreleri öldürmek için spesifik kanser antijenlerinin nasıl hedef alınabileceğinin bir örneğidir. Etkili olabilmesi için bu sentetik antikorların uygun antijenlere bağlanması gerekir. Kanser türleri arasındaki farklılıklar nedeniyle bu yaklaşım yalnızca bazı kanserler için uygundur. Uygun antikor-antijen etkileşimlerinde bile etkiler kanser türüne göre değişir. İmmün kontrol noktası düzenleyicisi PD-1'e karşı mAb'lerin tasarlanması, T hücresi apoptozunu azaltır, antitümör bağışıklığını güçlendirir ve hücre proliferasyonunu inhibe eder [93] Anti-PD-1 veya anti-PD-L1 ilaçları, T hücresi aktivitesini uyarır ve kanser hücrelerine saldırmak için bağışıklık sistemini güçlendirir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri olarak kullanılan Nivolumab ve ipilimumab, sırasıyla PD-1 ve CTLA-4 antijenlerini hedef alan, bunların neoplastik hücreler üzerindeki

etkileşimini bloke eden ve bağışıklık sisteminin tümör hücrelerine saldırmasına izin veren mAb'lerdir. immünoterapinin, kombine/sinerjistik bir etki sağlamak üzere halihazırda karaciğer kanserini tedavi etmek için kullanılan ilaçlarla da kombine edilebilir [94]. Sorafenib, immünosupresyonu önleyerek bu ilaçla kombinasyon tedavisinin düşünülmesine neden olmaktadır[94, 95]. Ayrıca Kanser aşıları virüslerin neden olduğu kanserlere karşı faydalıdır. Bu Hepatit B ve C virüslerine karşı aşılar, karaciğer kanserine yakalanma olasılığını azaltır.

3.4. NANOİLAÇLAR

Karaciğer kanseri cerrahi işlemlere ek olarak kemoterapiyle klinik olarak tedavi edilebilir. çoklu ilaç direnci nedeniyle zamanla kemoterapik ilaçların kanser hücrelerine karşı etkinlikleri azalır[96]. Karaciğer kemoterapötik ilaçlarının çoğu tirozin kinaz inhibitörüdür ve normal hücre fonksiyonlarını da bozarak sinyal yollarını bloke eder. vücuttaki saç kökleri, kemik iliği ve gastrointestinal sistem hücreleri gibi normal hücre büyümesini de inhibe eder[97].

Karaciğer kanseri tedavisine yönelik geleneksel yaklaşımların birçok sınırlaması vardır. Hücrelerle spesifik olmayan etkileşim, yan etkiler, ilaç hedefleme eksikliği, karaciğer kanseri hücrelerinin direnci, antikanser ilaçların geçirgenliği, çözünürlüğü ve stabilitesi ile ilgili sorunlar nedeniyle kemoterapi, karaciğer kanseri için bütünsel bir tedavi sağlamaz. Bu nedenle kanserli hücreye ilaç molekülünü direk taşıyacak nanotaşıyıcılar bu alanda kullanılarak bu olumsuzluklardan kaçınılır. Nanotaşıyıcılar tümör bölgesinde yüksek ilaç birikimine sahipken sağlıklı dokular üzerindeki toksik etkileri de en aza indirmektedir. Nanoteknolojiyle, kanser hücrelerini hedefleme ve öldürmede minimal düzeyde etkili ilaçların aktivitesi geliştirebilir. Bu, ilaçların boyutunun ve yüzey özelliklerinin optimize edilmesi ve/veya sistemik toksisite ve yan etki olasılığını azaltan bölgeleri hedef almak için dokuya özgü hedef belirleme cihazlarının kullanılmasıyla gerçekleştirilir[98]. Nanoteknoloji mevcut kombinasyon tedavisi yaklaşımlarını değiştirebilir ve geçirgenliği, tutulumu ve farmakokinetik profilleri iyileştirebilir ve böylece yan etkileri azaltabilir[99].

Mevcut nanoterapötik sistemler, karaciğer kanseri için yalnızca sınırlı sayıda klinik olarak onaylanmış nanoilaç geliştirmiştir. Bir in vitro çalışmada, minimum düzeyde sızan ve anti-insan karaciğer kanseri mAb'leri ile kovalent olarak bağlanmak için fotostabil olan, ışıldayan, organik boya katkılı, çekirdek

kabuk nanopartikülleri kullanıldı. Floresan silika nanopartikülleri, HepG2 karaciğer kanseri hücrelerini etkili ve seçici bir şekilde arar[100]. Bu yaklaşım yaygın kemoterapötik ilaçlar için faydalıdır çünkü akış pompalarından kaynaklanan toksisite ve ilaç direnci yaygın sorunlardır. Birçok araştırmacı, karaciğer kanserlerinin tedavisinde daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermek için bu tekniklerden yararlanır[101, 102]

Mezogözenekli ve çıngırak tipi bir yapıya sahip silika, HepG2 hücrelerini öldürme ve fareleri tedavi etme etkinliğini ölçmek için dosetaksel ile yüklendi. Bu yöntem, karaciğer kanseri hücrelerini öldürmek için serbest docetaxel ile karşılaştırıldığında docetaxel miktarının yalnızca %7'sini gerektiriyordu. Ayrıca terapi, anti-tümör aktivitesi artan ICR fareleri için düşük sistematik toksisite ve hepatokarsinomlarla deri altı transplante edilen fareler için tümör inhibisyonunda %15'lik bir iyileşme gösterdi[103]. Başka bir çalışma, ilaç salınımlı mikrokürelerin/boncukların, intra-arteriyel uygulamaya kıyasla hepatik tümörleri tedavi etmek için gereken doksorubisin miktarını en aza indirdiğini gösterdi. Bu mikroküreler, 9-50 nmol/L arasında değişen doksorubisinin plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlandı. Bu, doksorubisinin intra-arteriyel uygulamasına kıyasla %70 ila %85 daha düşüktü. Tümör nekrozu tedaviden bir saat sonra arttı ve yedi günde optimum seviyelere ulaştı, bu da ilacın mikrokürelerden daha fazla elüsyona uğradığını gösteriyor; minimal yan etkiler vardı[104].

Kombinasyon tedavileri, ilaçlara dirençli hale gelen kanser hücrelerini kemo-duyarlı hale getirmek ve tümörlerin tedavisinde ilaçların performansını arttırmak için kullanılır[105]. Nanopartiküller, ajanların etki mekanizmasına başka bir unsur ekleyerek bu sonuçları iyileştirmiştir. HepG2 hücreleri için, doksorubisin ve kemosensitizan kurkuminin lipit nanopartikülleri olarak verilmesi, 48 saat boyunca sürekli salınmaya izin verdi ve daha yüksek sitotoksisite, artan apoptoz ve azalan IC50 ve L02 hücreleri için bir azalma gözlendi. Önerildiği gibi olası bir sinerjiye yol açtı. Dietilnitrozaminin neden olduğu karaciğer kanserleri için, serbest doksorubisin/kurkumin ile karşılaştırıldığında doksorubisin/kurkumin yaklaşımıyla tümörlerin büyümesinin sinerjistik bir inhibisyonu belirgindir[94].

REFERANSLAR

1. Wakim, K.G., *Physiology of the liver.* The American journal of medicine, 1954. **16**(2): p. 256-271.
2. Ally, A., et al., *Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma.* Cell, 2017. **169**(7): p. 1327-1341. e23.
3. Farshidfar, F., et al., *Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles.* Cell reports, 2017. **18**(11): p. 2780-2794.
4. Wong, M.C., et al., *International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile.* Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 45846.
5. Valfrè di Bonzo, L., et al., *Angiogenesis and liver fibrogenesis.* Histology and histopathology, 2009.
6. Fernandez, M. and D. Semela, *J. Bruix J, I. Colle, M. Pinzani, J. Bosch.* Angiogenesis in liver disease, J. Hepatol, 2009. **50**: p. 604-620.
7. Marra, F. and F. Tacke, *Roles for chemokines in liver disease.* Gastroenterology, 2014. **147**(3): p. 577-594. e1.
8. Kanwal, F., et al., *Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2018. **155**(6): p. 1828-1837. e2.
9. Anstee, Q.M., et al., *From NASH to HCC: current concepts and future challenges.* Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2019. **16**(7): p. 411-428.
10. Singal, A.G. and H.B. El-Serag, *Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice.* Clinical gastroenterology and hepatology, 2015. **13**(12): p. 2140-2151.
11. Llovet, J., et al., *Hepatocellular carcinoma Nat Rev Dis Primers 2: 16018*. 2016.
12. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors.* Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. S35-S50.
13. O'Rourke, J.M., et al., *Carcinogenesis on the background of liver fibrosis: Implications for the management of hepatocellular cancer.* World journal of gastroenterology, 2018. **24**(39): p. 4436.

14.Jindal, A., A. Thadi, and K. Shailubhai, *Hepatocellular carcinoma: etiology and current and future drugs.* Journal of clinical and experimental hepatology, 2019. **9**(2): p. 221-232.

15.Baglieri, J., D.A. Brenner, and T. Kisseleva, *The role of fibrosis and liver-associated fibroblasts in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma.* International journal of molecular sciences, 2019. **20**(7): p. 1723.

16.Malehmir, M., et al., *Platelet GPIbα is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer.* Nature medicine, 2019. **25**(4): p. 641-655.

17.Gautheron, J., et al., *A positive feedback loop between RIP 3 and JNK controls non-alcoholic steatohepatitis.* EMBO molecular medicine, 2014. **6**(8): p. 1062-1074.

18.Sutti, S., et al., *Adaptive immune responses triggered by oxidative stress contribute to hepatic inflammation in NASH.* Hepatology, 2014. **59**(3): p. 886-897.

19.Boege, Y., et al., *A dual role of caspase-8 in triggering and sensing proliferation-associated DNA damage, a key determinant of liver cancer development.* Cancer cell, 2017. **32**(3): p. 342-359. e10.

20.Stauffer, J.K., et al., *Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections.* Hepatology, 2012. **56**(4): p. 1567-1574.

21.Matter, M.S., et al., *Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: current state and future trends.* Journal of hepatology, 2014. **60**(4): p. 855-865.

22.Takai, A., et al., *A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by AID causing deleterious p53 mutations.* Oncogene, 2009. **28**(4): p. 469-478.

23.Grivennikov, S.I., F.R. Greten, and M. Karin, *Immunity, inflammation, and cancer.* Cell, 2010. **140**(6): p. 883-899.

24.Elinav, E., et al., *Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms.* Nature Reviews Cancer, 2013. **13**(11): p. 759-771.

25.Organization, W.H., *World Health Statistics 2016 [OP]: Monitoring Health for the Sustainable Development Goals (SDGs)*. 2016: World Health Organization.

26.Park, E.J., et al., *Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression.* Cell, 2010. **140**(2): p. 197-208.

27.Larsson, S. and A. Wolk, *Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies.* British journal of cancer, 2007. **97**(7): p. 1005-1008.

28.Pollak, M., *Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia.* Nature Reviews Cancer, 2008. **8**(12): p. 915-928.

29.Yoshimoto, S., et al., *Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome.* Nature, 2013. **499**(7456): p. 97-101.

30.Hendriks, L., et al., *Single organ metastatic disease and local disease status, prognostic factors for overall survival in stage IV non-small cell lung cancer: results from a population-based study.* European journal of cancer, 2015. **51**(17): p. 2534-2544.

31.Kulaylat, A.N., et al., *Overall survival by pattern of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis.* Journal of Surgical Oncology, 2014. **110**(8): p. 1011-1015.

32.Manfredi, S., et al., *Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer.* Annals of surgery, 2006. **244**(2): p. 254-259.

33.Yu, J., et al., *Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination.* Nature medicine, 2021. **27**(1): p. 152-164.

34.Clark, A.M., et al., *Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models.* Experimental Biology and Medicine, 2016. **241**(15): p. 1639-1652.

35.Venuta, F. and E.A. Rendina, *Combined pulmonary artery and bronchial sleeve resection.* Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2008. **13**(4): p. 260-273.

36.Hallet, J., et al., *Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes.* Cancer, 2015. **121**(4): p. 589-597.

37.Horn, S.R., et al., *Epidemiology of liver metastases.* Cancer epidemiology, 2020. **67**: p. 101760.

38.Oglat, A.A., et al., *A new scatter particle and mixture fluid for preparing blood mimicking fluid for wall-less flow phantom.* Journal of medical ultrasound, 2018. **26**(3): p. 134-142.

39.Kondo, T., M. Kitatuji, and H. Kanda. *New tissue mimicking materials for ultrasound phantoms*. in *IEEE Ultrasonics Symposium, 2005.* 2005. IEEE.

40.Leng, S., et al., *Construction of realistic phantoms from patient images and a commercial three-dimensional printer.* Journal of medical imaging, 2016. **3**(3): p. 033501-033501.

41.Gear, J.I., et al., *Abdo-Man: a 3D-printed anthropomorphic phantom for validating quantitative SIRT.* EJNMMI physics, 2016. **3**: p. 1-16.

42.Lee, M.Y., et al., *A depth-sensing technique on 3D-printed compensator for total body irradiation patient measurement and treatment planning.* Medical physics, 2016. **43**(11): p. 6137-6144.

43.Bücking, T.M., et al., *From medical imaging data to 3D printed anatomical models.* PloS one, 2017. **12**(5): p. e0178540.

44.In, E., E. Walker, and H. Naguib, *Novel development of 3D printable UV-curable silicone for multimodal imaging phantom.* Bioprinting, 2017. **7**: p. 19-26.

45.Li, J.-H., C.-Y. Tsai, and H.-M. Huang, *Assessment of hepatic fatty infiltration using dual-energy computed tomography: a phantom study.* Physiological measurement, 2014. **35**(4): p. 597.

46.FitzGerald, P.F., et al., *Liquid tissue surrogates for X-ray and CT phantom studies.* Medical physics, 2017. **44**(12): p. 6251-6260.

47.Patil, S., et al., *Needle steering in 3-D via rapid replanning.* IEEE Transactions on Robotics, 2014. **30**(4): p. 853-864.

48.Casciaro, S., et al., *Full experimental modelling of a liver tissue mimicking phantom for medical ultrasound studies employing different hydrogels.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2009. **20**: p. 983-989.

49.Fromageau, J., et al., *Characterization of PVA cryogel for intravascular ultrasound elasticity imaging.* IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 2003. **50**(10): p. 1318-1324.

50.Li, K., et al., *Evaluation of the ablation margin of hepatocellular carcinoma using CEUS-CT/MR image fusion in a phantom model and in patients.* BMC cancer, 2017. **17**: p. 1-10.

51.Zhai, F., et al., *Comparative experiments on phantom and ex vivo liver tissue in microwave ablation.* Electromagnetic Biology and Medicine, 2015. **34**(1): p. 29-36.

52.Adam, R., et al., *2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)–50-year evolution of liver transplantation.* Transplant International, 2018. **31**(12): p. 1293-1317.

53.Sapisochin, G., et al., *Transplant oncology in primary and metastatic liver tumors: principles, evidence, and opportunities.* Annals of surgery, 2021. **273**(3): p. 483-493.

54.Sapisochin, G. and J. Bruix, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches.* Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2017. **14**(4): p. 203-217.

55.Yao, F., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging.* American Journal of Transplantation, 2007. **7**(11): p. 2587-2596.

56.Giglio, M.C., et al., *Laparoscopic versus open thermal ablation of colorectal liver metastases: a propensity score-based analysis of local control of the ablated tumors.* Annals of Surgical Oncology, 2020. **27**: p. 2370-2380.

57.Coletti, L., et al., *Safety and feasibility of electrochemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases: a pilot study.* International Journal of Surgery, 2017. **44**: p. 26-32.

58.Hilal, M.A., et al., *The Southampton consensus guidelines for laparoscopic liver surgery: from indication to implementation.* Annals of surgery, 2018. **268**(1): p. 11-18.

59.Fruscione, M., et al., *Robotic-assisted versus laparoscopic major liver resection: analysis of outcomes from a single center.* Hpb, 2019. **21**(7): p. 906-911.

60.Fahrner, R., et al., *Robotic hepatic surgery in malignancy: review of the current literature.* Journal of Robotic Surgery, 2019. **13**(4): p. 533-538.

61.Makuuchi, M., et al., *Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report.* Surgery, 1990. **107**(5): p. 521-527.

62.Vogel, A., et al., *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology, 2018. **29**: p. iv238-iv255.

63.Song, J., et al., *LATS2 overexpression attenuates the therapeutic resistance of liver cancer HepG2 cells to sorafenib-mediated death via inhibiting the AMPK–Mfn2 signaling pathway.* Cancer Cell International, 2019. **19**(1).

64.Zhang, G., et al., *Vorinostat and sorafenib synergistically kill tumor cells via FLIP suppression and CD95 activation.* Clinical cancer research, 2008. **14**(17): p. 5385-5399.

65.Richly, H., et al., *Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from a phase I extension trial.* European Journal of Cancer, 2009. **45**(4): p. 579-587.

66.Farlow, S., et al., *Abstract A12: variation in response to triple VEGFR inhibitor tivozanib in mouse models of hepatocellular carcinoma.* Molecular Cancer Therapeutics, 2009. **8**(12_Supplement): p. A12-A12.

67.Nouso, K., et al., *Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan.* British journal of cancer, 2013. **109**(7): p. 1904-1907.

68.Finn, R.S., et al., *Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma.* New England Journal of Medicine, 2020. **382**(20): p. 1894-1905.

69.Kudo, M., et al., *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial.* The Lancet, 2018. **391**(10126): p. 1163-1173.

70.Valle, J., et al., *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer.* New England Journal of Medicine, 2010. **362**(14): p. 1273-1281.

71.Zhai, B. and X.-Y. Sun, *Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma.* World journal of hepatology, 2013. **5**(7): p. 345.

72.Li, X., R. Sun, and R. Liu, *Natural products in licorice for the therapy of liver diseases: Progress and future opportunities.* Pharmacological Research, 2019. **144**: p. 210-226.

73.Soerjomataram, I., et al., *Increased consumption of fruit and vegetables and future cancer incidence in selected European countries.* European Journal of Cancer, 2010. **46**(14): p. 2563-2580.

74.Zhou, Y., et al., *Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer.* Nutrients, 2016. **8**(3): p. 156.

75.Bhardwaj, R.K., et al., *Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2002. **302**(2): p. 645-650.

76.Ren, M., et al., *Polysaccharides from Tricholoma matsutake and Lentinus edodes enhance 5-fluorouracil-mediated H22 cell growth inhibition.* Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014. **34**(3): p. 309-316.

77.Srinivasan, K., *Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects.* Critical reviews in food science and nutrition, 2007. **47**(8): p. 735-748.

78.Johri, R.K., et al., *Piperine-mediated changes in the permeability of rat intestinal epithelial cells: the status of γ-glutamyl transpeptidase activity, uptake of amino acids and lipid peroxidation.* Biochemical Pharmacology, 1992. **43**(7): p. 1401-1407.

79.Patial, V., et al., *Synergistic effect of curcumin and piperine in suppression of DENA-induced hepatocellular carcinoma in rats.* Environmental toxicology and pharmacology, 2015. **40**(2): p. 445-452.

80.Polini, B., et al., *Oleocanthal and oleacein contribute to the in vitro therapeutic potential of extra virgin oil-derived extracts in non-melanoma skin cancer.* Toxicology in Vitro, 2018. **52**: p. 243-250.

81.Khazaei, S., et al., *In vitro antiproliferative and apoptosis inducing effect of Allium atroviolaceum bulb extract on breast, cervical, and liver cancer cells.* Frontiers in pharmacology, 2017. **8**: p. 5.

82.Jeong, J.B., et al., *Protective effect of the extracts from Cnidium officinale against oxidative damage induced by hydrogen peroxide via antioxidant effect.* Food and Chemical Toxicology, 2009. **47**(3): p. 525-529.

83.Lee, K.-E., et al., *Effect of methanol extracts of Cnidium officinale Makino and Capsella bursa-pastoris on the apoptosis of HSC-2 human oral cancer cells.* Experimental and therapeutic medicine, 2013. **5**(3): p. 789-792.

84.De la Cruz, J., D.-H. Kim, and S.G. Hwang, *Anti cancer effects of Cnidium officinale Makino extract mediated through apoptosis and cell cycle arrest in the HT-29 human colorectal cancer cell line.* Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(13): p. 5117-21.

85.Hong, H., et al., *Cnidium officinale Makino extract induces apoptosis through activation of caspase-3 and p53 in human liver cancer HepG2 cells.* Experimental and therapeutic medicine, 2017. **14**(4): p. 3191-3197.

86.dela Cruz, J.F., et al., *Viscum album var hot water extract mediates anti-cancer effects through G1 phase cell cycle arrest in SK-Hep1 human hepatocarcinoma cells.* Asian Pac. J. Cancer Prev, 2015. **16**: p. 6417-6421.

87.Cheng, Z.-Y., et al., *Phenylpropanoids from Juglans mandshurica exhibit cytotoxicities on liver cancer cell lines through apoptosis induction.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017. **27**(3): p. 597-601.

88.Lou, L.-L., et al., *Alkaloids from Juglans Mandshurica maxim induce distinctive cell death in hepatocellular carcinoma cells.* Natural product research, 2019. **33**(6): p. 911-914.

89.Pan, Q.-Z., et al., *Annexin A3 as a potential target for immunotherapy of liver cancer stem-like cells.* Stem Cells, 2015. **33**(2): p. 354-366.

90.Ho, C.-M., et al., *Harnessing immunotherapy for liver recipients with hepatocellular carcinoma: a review from a transplant oncology perspective.* Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2019. **11**: p. 1758835919843463.

91.Gao, Q., et al., *Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.* Clinical Cancer Research, 2009. **15**(3): p. 971-979.

92. Food and D. Administration, *FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma*. 2020, March.
93. Keir, M.E., et al., *PD-1 and its ligands in tolerance and immunity.* Annu. Rev. Immunol., 2008. **26**: p. 677-704.
94. Zhao, X., et al., *Codelivery of doxorubicin and curcumin with lipid nanoparticles results in improved efficacy of chemotherapy in liver cancer.* International journal of nanomedicine, 2015: p. 257-270.
95. Kudo, M., *Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: 2017 update.* Liver cancer, 2017. **6**(1): p. 1-12.
96. Depalo, N., et al., *Sorafenib delivery nanoplatform based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles magnetically targets hepatocellular carcinoma.* Nano Research, 2017. **10**: p. 2431-2448.
97. Chabner, B.A. and T.G. Roberts Jr, *Chemotherapy and the war on cancer.* Nature Reviews Cancer, 2005. **5**(1): p. 65-72.
98. Reddy, L.H. and P. Couvreur, *Nanotechnology for therapy and imaging of liver diseases.* Journal of hepatology, 2011. **55**(6): p. 1461-1466.
99. Singh, S.K., et al., *Drug delivery approaches for breast cancer.* International journal of nanomedicine, 2017: p. 6205-6218.
100. He, X., et al., *A novel fluorescent label based on organic dye-doped silica nanoparticles for HepG liver cancer cell recognition.* Journal of nanoscience and nanotechnology, 2004. **4**(6): p. 585-589.
101. Ballout, F., et al., *Thymoquinone-based nanotechnology for cancer therapy: Promises and challenges.* Drug discovery today, 2018. **23**(5): p. 1089-1098.
102. Xia, Q., L. Li, and L. Zhao, *Silica nanoparticle-based dual-responsive nanoprodrug system for liver cancer therapy.* Experimental and Therapeutic Medicine, 2017. **14**(3): p. 2071-2077.
103. Li, L., et al., *In vivo delivery of silica nanorattle encapsulated docetaxel for liver cancer therapy with low toxicity and high efficacy.* ACS nano, 2010. **4**(11): p. 6874-6882.
104. Hong, K., et al., *New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer.* Clinical Cancer Research, 2006. **12**(8): p. 2563-2567.

105. Saraswathy, M. and S. Gong, *Different strategies to overcome multidrug resistance in cancer.* Biotechnology advances, 2013. **31**(8): p. 1397-1407.

BÖLÜM 15

DETOKSIFIKASYON VE GLUTATYON METABOLIZMASI

Prof. Dr. Tülin BAYRAK [1]
Prof. Dr. Ahmet BAYRAK [2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667939

[1] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. bayrakt09@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3596-0488
[2] Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. abayrak@odu.edu.tr., Orcid ID: 0000-0002-1243-2172

GİRİŞ

Karaciğer, toksik molekülleri idrar yoluyla vücuttan etkili bir şekilde elimine edilebilecek suda daha çözünür metabolitlere dönüştürme kapasitesi sayesinde organizmayı potansiyel olarak toksik kimyasal saldırılardan korumada önemli bir rol oynar. Karaciğerin bu koruyucu yeteneği, ortak temel özellikleri ilaç üzerindeki fonksiyonel grupların oksidasyonunu, indirgenmesini ve hidrolizini (Faz I) ve/veya konjugasyonunu (Faz II) katalize etme yetenekleri olan çok çeşitli ksenobiyotik biyotransformasyon enzimlerinin ekspresyonundan kaynaklanır. Bu enzim sistemlerinin birçoğunun geniş substrat spesifikliği, izoenzim çeşitliliği ve uyarılabilirliği, onları, günlük olarak maruz kaldığımız çevredeki çok çeşitli farklı kimyasal yapılarla baş etmeye özellikle iyi adapte olmuş hale getirir. Glutatyon metabolizması, bireyin ilaçları detoksifiye etme yeteneğini belirleyebilir. Hücresel glutatyon homeostazisini bozulması ksenobiyotik toksisitesine duyarlılığı etkileyebilir.

1. Detoksifikasyon Mekanizması

Besinle alınan doğal bileşikler dışında kalan ve çeşitli yollardan vücuda giren kimyasal maddelere, ilaçlar dahil, **ksenobiyotikler** denilir. İnsanlar ilaçlar, alkol, besin katkı maddeleri, tarım ilaçları, hava kirliliği, vb. gibi çeşitli yabancı kimyasallara (ksenobiyotikler) giderek daha fazla maruz kalmaktadırlar. Suda çözünen toksik bileşikler genellikle çok kolay atılırlar. Fakat hidrofobik yapıda olan toksik bileşiklerin ortadan kaldırılması ve atılması çok zordur.

Karaciğer, ksenobiyotiklerin biyolojik detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar. Bu işlem sırasında metabolitlerin ve toksik maddelerin inaktivasyonu ve başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması sağlanabilir. Detoksifikasyondan sorumlu olan metabolik reaksiyonlar, faz I ve II reaksiyonlarını içerir (Vural, 2021). Faz I reaksiyonları, ksenobiyotik moleküllere yeni fonksiyonel gruplar ekleyerek ksenobiyotiklerin polaritesini arttırırken, faz II sırasında endojen hidrofilik moleküller ile konjugasyon, toksik molekülün polaritesini ve suda çözünürlüğünü güçlü bir şekilde artırır.

Faz I reaksiyonlarının en önemli enzimi sitokrom P450 (CytP450) enzim sistemidir. Sitokrom P450, çok sayıda bileşiği metabolize eden, hem içeren monooksijenazların bir süper ailesidir. Steroid ve safra asidi üretiminin biyosentetik yollarında sınırlı sayıda CytP450 yer alırken, CytP450'lerin çoğu

yabancı bileşikleri veya ilaçlar, toksik maddeler ve kimyasal kanserojenler dahil ksenobiyotikleri metabolize eder. P450'ler karbon ve nitrojen gruplarının oksidasyonunu gerçekleştirir ve genellikle reaksiyon yabancı toksik bileşiğe alkol eklenmesiyle sonuçlanır. Bazı durumlarda, aromatik bir halkaya, enzimatik olmayan su ilavesiyle hızla bir alkole hidrolize edilen veya epoksit hidrolazlar tarafından bir trans dihidrodiole dönüştürülen bir epoksit eklenir. CytP450'ler tarafından üretilen birçok metabolit, faz II enzimleri tarafından glukuronik asit, sülfat, glutatyon veya asetil gruplarıyla konjugasyona tabi tutulur. Bu, hidrofobik bir molekülün, renal ve safra yoluyla atılım yoluyla elimine edilmesi daha kolay olan suda daha çözünür bir türeve dönüşmesine neden olur (Grant, 1991, Gonzalez, 2005).

Ksenobiyotiklerin oksidasyonu ve konjugasyonu faz I ve faz II reaksiyonları olarak adlandırılmıştır. Faz I enzimleri yalnızca P450'leri değil aynı zamanda flavin içeren monoksijenazları (FMO) ve epoksit hidrolazları (EH) da içerir. Faz II enzimleri glutatyon S-transferazları (GST), UDP-glukuronosiltransferazları (UGT), N-asetiltransferazları (NAT) ve sülfotransferazları (SULT) içerir (Grant, 1991, Gonzalez, 2005). Bu enzimlerin tümü, CytP450'lere benzer süper ailelerden oluşur. Ksenobiyotiklerin oksidasyonu ve konjugasyonu genellikle inert ve çözünür türevlere yol açarken, bazı durumlarda oksidasyon, protein, RNA ve DNA ile kovalent olarak reaksiyona girerek hücre toksisitesine ve bazı durumlarda kansere yol açan hücre dönüşümüne yol açabilen yüksek derecede reaktif elektrofilik metabolitlere yol açabilir. 4-aminobifenil ve 2-asetilaminofloren gibi arilaminlerin O-asetilasyonu ve O-sülfasyonu ve heterosiklik amin içeren gıda mutajenleri de DNA'yı mutasyona uğratabilen kararsız reaktif metabolitlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle ksenobiyotik metabolizması, ilaçların ve diğer yabancı bileşiklerin ortadan kaldırılması için gerekli olmasına rağmen, aktifleştirilmiş toksik maddeler ve kanserojenler üretebilir. Yakın zamanda belirli koşullar altında P450'lerin oksidatif stres ve hücre ölümüyle sonuçlanan reaktif radikaller üretebildiği de bildirilmiştir (Wang vd., 2022, Gonzalez, 2005). Serbest radikal üretiminin artmasıyla oluşan oksidatif stres karaciğer hasarına yol açabilir.

CytP450'ler düzenleme ve katalitik aktiviteleri açısından karmaşık ve çeşitlidir. CytP450 cDNA'ların klonlanması ve dizilenmesi ve daha yakın zamanda toplam genom dizilimi, farede 102 varsayılan işlevsel gen ve 88

psödogenin, insanlarda ise 57 varsayılan işlevsel gen ve 58 psödogenin varlığını ortaya çıkarmıştır (Zhou vd., 2004). Bu genler, amino asit dizisi benzerliğine göre çok sayıda aileye gruplanır. Birkaç P450, steroid hormonlarının ve safra asitlerinin sentezinde, prostaglandinler, retinoik asit ve yağ asitlerinin metabolizmasında yer alırken, sınırlı sayıda CytP450 (insanlarda 15) esas olarak ksenobiyotik metabolizmasında rol oynar. Ksenobiyotik metabolize eden CytP450'ler 1-4 arası ailelerde bulunur. Tek bir CytP450, çok sayıda yapısal olarak farklı bileşiği metabolize edebildiğinden, bu enzimler, diyette, çevrede bulunan ve ilaç olarak uygulanan çok sayıda kimyasal maddeyi toplu olarak metabolize edebilir. İlaçlar gibi ksenobiyotiklerin metabolizması, onları vücuttan etkili bir şekilde ortadan kaldırmak için gerekli olsa da, daha önce belirtildiği gibi, bazı kimyasallar, hücre toksisitesine ve kansere neden olan reaktif türevlere metabolik olarak aktive edilir (Gonzalez, 2005, Dalton vd., 2000). Bunlar arasında toksik maddeleri ve karsinojenleri metabolik olarak aktive eden CytP450'ler, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2E1 ve sınırlı bir ölçüde CYP3A alt ailesi dahil olmak üzere birkaç formla sınırlıdır. CYP1A1 ve CYP1B1, benzo[a]piren ve 7,12-dimetilbenz[a]antrasen gibi polisiklik aromatik hidrokarbonları metabolik olarak aktive eder. CYP1A2, arilaminlerin ve heterosiklik amin gıda mutajenlerinin N-oksidasyonunu gerçekleştirir ve CYP2E1, çok sayıda toksik maddeyi ve kanserden şüphelenilen ajanları metabolize eder.

Ksenobiyotikleri metabolize eden CytP450'ler hem eksojen hem de endojen kimyasallar için memelilerin metabolik takas merkezi olan karaciğerde en yüksek seviyelerde bulunur. Bununla birlikte bazı CytP450'ler ayrıca karaciğer dışı dokularda, özellikle de bağırsak, akciğer, böbrek ve hematopoetik dokularda daha düşük seviyelerde eksprese edilir. Oral veya intravenöz olarak uygulanan ilaçlar, karaciğerde büyük oranda CytP450'lerin aracılık ettiği "ilk geçiş metabolizmasına" tabidir. Bu genellikle biyolojik inaktivasyonla sonuçlanırken, ilk geçiş metabolizmasından kaçan bir ilaç biyolojik aktivitesini korur. CytP450'lerin ve hepatik metabolik inaktivasyonun yokluğunda, ilaçlar vücutta uzun süre kalacak ve bu durum ilaca abartılı ve uzun süreli tepki verilmesine yol açacaktır. Ağız yoluyla uygulanan ilaçlarla metabolizma ince bağırsaktaki CytP450'ler tarafından da başlatılabilir. Metabolizma, bir kimyasalın plazma konsantrasyonlarının temel belirleyicisi olduğundan, CytP450'lerin bağırsak ve karaciğerdeki bileşimi ve

ekspresyonunun kapsamı, bir ilacın etkinliği ve toksisitesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir.

Karaciğer birçok ilaç ve ksenobiyotiğin metabolik olarak temizlendiği en önemli yer olduğundan, aynı zamanda toksik reaktif metabolitlerden en sık etkilenen hedef organdır. Metabolit aracılı karaciğer toksisitesine karşı korumada glutatyon düzeyleri oldukça önemlidir.

Glutatyon, hücreleri, çok sayıda ilacın metabolizması yoluyla oluşan reaktif ara maddeleri ve gıdada ve çevrede bulunan çok çeşitli diğer ksenobiyotikleri içeren çok sayıda elektrofilik bileşiğin neden olduğu hasara karşı koruyan önemli hücresel antioksidandır. Reaktif metabolitlerin detoksifikasyonu ya glutatyon disülfüre oksidasyonu yoluyla ya da glutatyon konjugatlarını oluşturan konjugasyon yoluyla glutatyonun tüketimiyle sonuçlanır (Geenen vd., 2013, Meister, 1988). Bu nedenle ekspresyonu redoks duyarlı transkripsiyonel mekanizmaları içeren ve Nrf2-Keap1 sinyal sistemi tarafından düzenlenen glutatyon döngüsünün enzimlerinin aracılık ettiği hücresel glutatyon durumunun korunması kritik bir hücre fonksiyonudur (Ketterer vd., 1983, Nguyen vd., 2009). Glutatyon konsantrasyonları tükendiğinde, hücreler, hücre ve organ toksisitesine ve/veya mutajenez ve karsinojeneze yol açan DNA hasarına neden olabilecek oksidatif hasara karşı duyarlı hale gelir.

2. Glutatyon Sentezi ve Metabolizması

Glutatyon (GSH) veya L-γ-glutamil-L-sisteinil-glisin, memeli hücrelerinde şaşırtıcı derecede yüksek seviyelerde (1-10 mM) bulunan ve özellikle karaciğerde yoğunlaşan bir tripeptittir (Pizzorno, 2014, Lu, 2013). Sisteinin tiyol grubu GSH'nin biyolojik aktivitesinden sorumludur: GSH, en önemli hücresel redoks tamponu ve oksidatif strese karşı ana savunucu olarak kabul edilir. GSH, aslında kükürt atomlarında birbirine bağlanan iki GSH molekülü olan glutatyon disülfüre (GSSG) oksitlenir. Oksitlenmiş form, NADPH'ye bağımlı enzim glutatyon redüktaz (GR) tarafından yeniden GSH'ye dönüştürülür (Lushchak, 2012). GSH:GSSG oranı sıklıkla hücresel toksisitenin bir belirteci olarak kullanılır. Normal koşullar altında molar GSH:GSSG oranı 100:1 civarındadır; stres sırasında bu oranın 10:1'e ve hatta 1:1'e düştüğü gösterilmiştir (Zitka vd., 2012, Chai vd., 1994, Vairetti, 2021).

GSH' nin ana kaynağı, bir GSH öncüsü olan sisteini trans-sülfürasyon (Ookhtens ve Kaplowitz, 1998) yoluyla endojen kaynaklardan sentezleme veya protein parçalanmasından ve besinlerden elde etme konusunda benzersiz bir yeteneğe sahip olan karaciğerdir. Hepatositlerdeki GSH varlığı sisteinin kendisinin, sistin ve metiyoninin membrandan taşınmasına bağlıdır (Lu, 2013). Aslında, metiyoninden dolaylı olarak iyi miktarda GSH elde edilir; Metiyonin eksikliğinin, özellikle karaciğerde GSH kullanılabilirliğinde bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Richie vd., 2004, Maddineni vd., 2013). Sonuç olarak karaciğer, sentezlenen GSH'nin neredeyse tamamını plazma ve safraya salarak, GSH'nin organlar arası homeostazisinin korunmasında merkezi bir rol oynar; aslında karaciğer, GSH akışı için en yüksek kapasiteye sahiptir (Ookhtens ve Kaplowitz, 1998). Sonuç olarak, hepatik GSH'yi sentezleme veya dışa aktarma yeteneğindeki bir değişikliğin sistemik GSH homeostazisi üzerinde etkisi vardır (Lu, 2013).

GSH sentezindeki ilk adım, L –glutamat L -sistein γ-ligaz (GCL) tarafından katalize edilir ve γ-glutamil-sistein oluşumuyla sonuçlanır. GCL, katalitik bir monomer (GCLC) ve bir değiştirici monomerden (GCLM) oluşan bir heterodimerdir. GCLC, GSH'nin neden olduğu geri besleme inhibisyonuna duyarlıdır.

GSH sentezindeki ikinci adım, γ-glutamil-sisteine bir glisin molekülü ekleyerek GSH üreten GSH sentetaz (GS) tarafından katalize edilir. Hem birinci hem de ikinci adımlar, ATP formunda enerji gerektirir; ancak ATP, patolojik durumlar dışında genellikle GSH üretiminde sınırlayıcı bir faktör olarak kabul edilmez (Aquilano vd., 2014). Hız sınırlayıcı enzimin GCL olduğu düşünülmektedir (Lu, 2013); aslında, GS'nin değil, GCL'nin aşırı ekspresyonuyla *Saccharomyces cerevisiae'de* GSH'de net bir artış elde edildiği bildirilmiştir (Grant, 1997).

GSH ve GSH ile ilişkili enzimler hücresel detoksifikasyonda önemli bir role sahiptir. GSH bir nükleofildir ve bu nedenle elektrofilik türlerle reaksiyona girerek onları daha çözünür ve kolayca atılabilen moleküllere dönüştürebilir. GSH'nin elektrofilik bileşiklerle konjugasyonuna temel olarak, lokalizasyonlarına ve özelliklerine göre sitozolik, mitokondriyal ve mikrozomal GST'ler olarak sınıflandırılan Faz II detoksifikasyon enzimlerinin süper ailesi olan GST'ler aracılık eder (Allocati, 2018).

GST'ler, bakterilerden bitkilere ve hayvanlara kadar neredeyse tüm yaşam formlanda bulunan, evrimsel olarak korunmuş enzimlerdir (Tossounian vd., 2024, Booth vd., 1961). Glutatyon S-transferazlar (GST'ler), çok çeşitli ksenobiyotiklerin ve endojen bileşiklerin (örn. antibiyotikler, steroidler, prostaglandinler ve lökotrienler) metabolizmasında rol oynayan çok işlevli enzimlerdir ve karaciğerde bol miktarda bulunur. Üç ana GST süper ailesi rapor edilmiştir: sitozolik GST'ler, mitokondriyal GST'ler (Kappa sınıfı olarak da bilinir) ve mikrozomal GST'ler (eikosanoid ve glutatyon metabolizmasında (MAPEG) membranla ilişkili proteinler olarak bilinir). Sitosolik GST'ler en bol bulunanlardır ve mitokondriyal ve mikrozomal GST'lerden evrimsel olarak farklıdırlar (Hayes ve Pulford, 1995, Oakley, 2005). Glutatyon S-transferazlar (GST'ler), çeşitli ksenobiyotiklerin tripeptit glutatyonunun sülfidril grubunun reaksiyonunu katalize eder. Bu sülfidril grubu, ksenobiyotiklerin elektrofilik bölgeleriyle reaksiyona girerek, daha kolay atılan ve tipik olarak ana insektisitten daha az toksik olan konjugatların oluşumuna yol açar.

Çok sayıda çalışma, kanser gelişimi ile GSH ile ilişkili enzim fonksiyonlarındaki çeşitli bozukluklar arasında bir ilişki kurmuştur; en sık bildirilen GST enzimlerindeki değişiklikleridir (Hengstler vd., 1998). Kimyasal olarak indüklenen çeşitli kanserlere karşı insanın bireysel duyarlılığının ilaç metabolize eden enzimlerin polimorfizmine bağlı olduğunu bildirmişdir. N-asetiltransferazlar, mikrozomal epoksit hidrolaz, sülfotransferazlar ve glutatyon S-transferazlar gibi, ilacı metabolize eden enzimleri kodlayan genlerin birçok süper ailesi söz konusudur.

Sirozlu hastalarda plazma ve eritrosit GSH konsantrasyonu düşebilir veya akut veya kronik alkol alımından kaynaklanabilir. Alkolsüz karaciğer hastalığında karaciğer GSH'si anormal derecede düşük ve GSSG'si yüksek olabilir. Asetaminofen ve diğer farmasötik veya çevresel ksenobiyotikler karaciğer GSH'sini tüketebilir. Viral hepatit GSH'yi tüketebilir ve hepatit C hastasının monositinde GSH'nin tükendiği bulunmuştur (Altomare vd., 1998).

Karaciğer detoksifikasyon ile ksenobiyotiklerin toksisitelerinin en aza indirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. GSH aracılı biyotransformasyon, lipofilik molekülleri ve ağır metalleri ortadan kaldırılmasında yaygın olarak kullanılan karaciğer detoksifikasyon stratejilerinden biridir. Karaciğerde, glutatyonun nükleofilik sisteinil kalıntısı, elektrofilik metabolitlere veya ağır metallere karşı oldukça reaktiftir, bunların toksisitesini azaltır, hidrofilikliğini

arttırır ve hepatobiliyer yol veya böbrek sistemi yoluyla temizlenmelerini arttırır (Jiang vd., 2019).

Glutatyon metabolizması, bireyin ilaçları detoksifiye etme yeteneğini belirleyebilir. Hücresel glutatyon homeostazisini bozulması ksenobiyotik toksisitesine duyarlılığı etkileyebilir. Çok sayıda faktör hücresel glutatyon homeostazisini bozabilir ve dolayısıyla ksenobiyotik toksisitesine duyarlılığı etkileyebilir. Bunlar, glutatyon yolunun enzimlerini kodlayan genlerin ekspresyonunun değişen seviyelerini, kodlama bölgelerini etkileyen tek nükleotid polimorfizmlerini, metiyonin döngüsü gibi ilgili metabolik yollardaki değişiklikleri ve glutatyon biyosentezini etkileyen çevresel faktörleri (en önemlisi beslenme, alkol ve ilaç tüketimi ve amino asit alımı) içerir. Kükürt içeren amino asitler glutatyon biyosentezi için temel öncülerdir ve fareler protein içermeyen diyetlerle beslendiğinde parasetamol ve etanolün karaciğer toksisitesinin arttığı gösterilmiştir (Silva ve McLean, 1988), Sıçanlarda parasetamol toksisitesine karşı diyet metiyonin takviyesinin ise koruyucu olduğu gözlemlenmiştir (McLean vd., 1989). Glutatyon döngüsündeki enzimlerin aktiviteleri ile toksisite arasındaki ilişkiye dair daha fazla bilgi, farelerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Enzimatik olarak inaktif olan ancak katalitik alt birimin aktivitesini etkileyen GCS değiştirici alt biriminin (GCSM) homozigot ve heterozigot delesyonu olan farelere parasetamol verilmesi, doğal tip farelere göre daha kapsamlı hepatik hasara yol açtığı bildirilmiştir (Jiang vd., 2019).

Sonuç olarak, faz II reaksiyonlarında hücre GSH miktarı, GSH sentezinde görevli enzimler, GST enzimleri detoksifikasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesini sağlayacaktır. Faz II reaksiyonlarının yetersizliği hücrenin zarar görmesine neden olmaktadır. Hücre GSH düzeyini artırmaya yönelik bazı besin maddeleri de detoksifikasyon sürecini destekleyerek hücre hasarını önleyebilir.

KAYNAKLAR

Allocati, N., Masulli, M., Di Ilio, C., Federici, L. 2018. ‘’Glutathione transferases: substrates, inihibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases’’ *Oncogenesis*, *7*(1), 8.

Altomare, E., Vendemiale, G., Albano, O. 1988. ‘’Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases’’ *Life sciences*, *43*(12), 991–998.

Aquilano, K., Baldelli, S., Ciriolo, M. R. 2014. ‘’Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant’’ *Frontiers in pharmacology*, *5*, 196.

Booth, J., Boyland, E., Sims, P. 1961. ‘’An enzyme from rat liver catalysing conjugations with glutathione’’ *The Biochemical journal*, *79*(3), 516–524.

Chai, Y. C., Ashraf, S. S., Rokutan, K., Johnston, R. B., Jr, Thomas, J. A. 1994. ‘’S-thiolation of individual human neutrophil proteins including actin by stimulation of the respiratory burst: evidence against a role for glutathione disulfide’’ *Archives of biochemistry and biophysics*, *310*(1), 273–281.

da Silva, V. A. ve McLean, A. E. 1988. ‘’Effect of two different types of malnutrition on the rate of elimination of ethanol in rats’’ *Biochemical pharmacology*, *37*(21), 4235–4238.

Dalton, T. P., Dieter, M. Z., Matlib, R. S., Childs, N. L., Shertzer, H. G., Genter, M. B., Nebert, D. W. 2000. ‘’Targeted knockout of Cyp1a1 gene does not alter hepatic constitutive expression of other genes in the mouse [Ah] battery. *Biochemical and biophysical research communications*’’ *267*(1), 184–189.

Geenen, S., du Preez, F. B., Snoep, J. L., Foster, A. J., Sarda, S., Kenna, J. G., Wilson, I. D., Westerhoof, H. V. 2013. ‘’Glutathione metabolism modeling: a mechanism for liver drug-robustness and a new biomarker strategy’’ *Biochimica et biophysica acta*, *1830*(10), 4943–4959.

Gonzalez F. J. 2005. ‘’1 Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1’’ Mutat Res. Jan 6, 569(1-2):101-10.

Grant D. M. 1991. ‘’Detoxification pathways in the liver’’ Journal of Inherited Metabolic Disease, 14 (4), 421-430

Grant, C. M., MacIver, F. H., Dawes, I. W. 1997. ‘’Glutathione synthetase is dispensable for growth under both normal and oxidative stress conditions in the yeast Saccharomyces cerevisiae due to an accumulation of the dipeptide gamma-glutamylcysteine’’ *Molecular biology of the cell*, *8*(9), 1699–1707.

Hayes, J. D., Chanas, S. A., Henderson, C. J., McMahon, M., Sun, C., Moffat, G. J., Wolf, C. R., Yamamoto, M. 2000. ‘’The Nrf2 transcription factor contributes both to the basal expression of glutathione S-transferases in mouse liver and to their induction by the chemopreventive synthetic antioxidants, butylated hydroxyanisole and ethoxyquin’’ *Biochemical Society transactions*, *28*(2), 33–41.

Hayes, J. D., Pulford, D. J. 1995. ‘’The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance’’ *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, *30*(6), 445–600.

Hengstler, J. G., Arand, M., Herrero, M. E., Oesch, F. 1998. ‘’Polymorphisms of N-acetyltransferases, glutathione S-transferases, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases: influence on cancer susceptibility. *Recent results in cancer research’’ Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, *154*, 47–85.

Jiang, X., Du, B., Zheng, J. 2019. ‘’Glutathione-mediated biotransformation in the liver modulates nanoparticle transport’’ *Nature nanotechnology*, *14*(9), 874–882.

Jones, D. P., Sies, H. 2015. ‘’The Redox Code’’ *Antioxidants & redox signaling*, *23*(9), 734–746.

Ketterer, B., Coles, B., Meyer, D. J. 1983. ‘’The role of glutathione in detoxication’’ *Environmental health perspectives*, *49*, 59–69.

Kobayashi, A., Kang, M. I., Okawa, H., Ohtsuji, M., Zenke, Y., Chiba, T., Igarashi, K., Yamamoto, M. 2004. ‘’Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2’’ *Molecular and cellular biology*, *24*(16), 7130–7139.

Lu S. C. 2013. ‘’Glutathione synthesis’’ *Biochimica et biophysica acta*, *1830*(5), 3143–3153.

Lushchak V. I. 2012. ‘’Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions’’ *Journal of amino acids*, *2012*, 736837.

Maddineni, S., Nichenametla, S., Sinha, R., Wilson, R. P., Richie, J. P., Jr. 2013. ‘’Methionine restriction affects oxidative stress and glutathione-related redox pathways in the rat’’ *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, *238*(4), 392–399.

McLean, A. E., Armstrong, G. R., Beales, D. 1989. ‘’Effect of D- or L-methionine and cysteine on the growth inhibitory effects of feeding 1% paracetamol to rats’’ *Biochemical pharmacology*, *38*(2), 347–352.

Meister A. 1988. ‘’Glutathione metabolism and its selective modification’’ *The Journal of biological chemistry*, *263*(33), 17205–17208.

Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter, W. Z., Davis, D. C., Gillette, J. R., Brodie, B. B. 1973. ‘’Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism’’ *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *187*(1), 185–194.

Neumann, C. A., Cao, J., Manevich, Y. 2009. ‘’Peroxiredoxin 1 and its role in cell signaling’’ *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, *8*(24), 4072–4078.

Nguyen, T., Nioi, P., Pickett, C. B. 2009. ‘’The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress’’ *The Journal of biological chemistry*, *284*(20), 13291–13295.

Oakley A. J. 2005. ‘’Glutathione transferases: new functions’’ *Current opinion in structural biology*, *15*(6), 716–723.

Ookhtens, M., Kaplowitz, N. 1998. ‘’Role of the liver in interorgan homeostasis of glutathione and cyst(e)ine’’ *Seminars in liver disease*, *18*(4), 313–329.

Pizzorno J. 2014. ‘’Glutathione!’’ *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, *13*(1), 8–12.

Richie, J. P., Jr, Komninou, D., Leutzinger, Y., Kleinman, W., Orentreich, N., Malloy, V., & Zimmerman, J. A. 2004. ‘’Tissue glutathione and cysteine levels in methionine-restricted rats’’ *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *20*(9), 800–805.

Silvagno, F., Vernone, A., Pescarmona, G. P. 2020. ‘’The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19.’’ *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *9*(7), 624.

Solis, W. A., Dalton, T. P., Dieter, M. Z., Freshwater, S., Harrer, J. M., He, L., Shertzer, H. G., Nebert, D. W. 2002. ‘’Glutamate-cysteine ligase modifier subunit: mouse Gclm gene structure and regulation by agents that cause oxidative stress’’ *Biochemical pharmacology*, *63*(9), 1739–1754.

Soriano, F. X., Baxter, P., Murray, L. M., Sporn, M. B., Gillingwater, T. H., Hardingham, G. E. 2009. ‘’Transcriptional regulation of the AP-1 and Nrf2 target gene sulfiredoxin’’ *Molecules and cells*, *27*(3), 279–282.

Tossounian, M. A., Zhao, Y., Yu, B. Y. K., Markey, S. A., Malanchuk, O., Zhu, Y., Cain, A., Gout, I. 2024. ‘’Low-molecular-weight thiol transferases in redox regulation and antioxidant defence’’ *Redox biology*, *71*, 103094.

Vairetti, M., Di Pasqua, L. G., Cagna, M., Richelmi, P., Ferrigno, A., Berardo, C. 2021. ‘’Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update’’ *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *10*(3), 364.

Vairetti, M., Ferrigno, A., Bertone, R., Richelmi, P., Bertè, F., Freitas, I. 2005. ‘’Apoptosis vs. necrosis: glutathione-mediated cell death during rewarming of rat hepatocytes’’ *Biochimica et biophysica acta*, *1740*(3), 367–374.

Vural, P. 2021. ‘’ Ksenobiyotiklerin Metabolizması’’ Tıbbi Biyokimya. Editör: Gürdöl, F. İstanbul: Nobel Kitabevleri.

Wang Y., Charkoftaki G., Davidson E., Orlicky DJ., Tanguay RL., Thompson DC., Vasiliou V., Chen Y. 2022. ‘’Oxidative stress, glutathione, and CYP2E1 in 1,4-dioxane liver cytotoxicity and genotoxicity: insights from animal models.’’ Curr Opin Environ Sci Health. 29:100389.

Zhang, D. D., Lo, S. C., Cross, J. V., Templeton, D. J., Hannink, M. 2004. ‘’Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex’’ *Molecular and cellular biology*, *24*(24), 10941–10953.

Zhou, H., Josephy, P. D., Kim, D., Guengerich, F. P. 2004. ‘’Functional characterization of four allelic variants of human cytochrome P450 1A2. *Archives of biochemistry and biophysics*’’ *422*(1), 23–30.

Zitka, O., Skalickova, S., Gumulec, J., Masarik, M., Adam, V., Hubalek, J., Trnkova, L., Kruseova, J., Eckschlager, T., Kizek, R. 2012. ‘’Redox status expressed as GSH:GSSG ratio as a marker for oxidative stress in paediatric tumour patients’’ *Oncology letters*, *4*(6), 1247–1253.

BÖLÜM 16

KARACİĞERE YERLEŞEN ECHİNOCOCCOSİS TÜRLERİ

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN[1]
Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667944

[1]Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. ulkukaraman@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7027-1613
[2]Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. mutluyarr@gmail.com, Orcid ID:0000-0002-7145-7476

Giriş

Taeniidae ailesine ait küçük sestodlar olarak bilinen Echinococcus cinsinin dört türü tanımlanmaktadır. Bu türler *Echinococcocus granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthus*, *E.vogelidir*.

Echinococcus türlerinin yumurtaları kontamine yiyecek, içecekler ile ince bağırsakta açılmaktadırlar. Yumurtadan çıkan larvalar genellikle ilk başta karaciğer ve akciğere orada tutunamazlarsa başka doku ve organlara yerleşerek kiste sebep olmaktadırlar (Kaypmaz, 2002). Echinococcus türleri ara konaklarda yaptıkları kistik yapıların isimlendirilmesi farklı yapılmıştır. Kistik Ekinokokkozis (KE), veya Hidatik kist hastalığı, EM: Alveolar Ekinokokkozis (AE) veya Multiloküler kist olarak adlandırılmaktadır (Saygı,2009; Yazar ve ark.,2016).

Sınıflandırma (*E.granulosus/E.multilocularis*)

Alt Alem: Metazoa
Şube: Plathelminthes
Sınıf: Cestoda
Alt Sınıf: Eucestoda
Takım: Cyclophyliidae
Aile: Taeniidae
Cins: Echinococcus
Tür: 1. *Echinococcus granulosus*
2. *Echinococcus multilocularis*
3. *Echinococcus oligarthus*
4. *Echinococcus vogeli*

Tarihçe

- Aristotales KE'nin karaciğer ve akciğerde nekroz oluşturduğunu açığa çıkarmıştır.
- Galenas sığırların karaciğerinde gördüğü içi su dolu keseleri insanlarda da gördüğünü bildirmiştir (Çelik,2006).
- 1801 yılında ilk defa Rudolphi Echinococcus cinsine ait özellikleri tanımlamıştır.
- 1863 yılında K.M Diesing brezilyadaki pumalarda bulunan parazite Taenia oligartha ismini vermişlerdir.

- 1955' te Vogel *E.granulosus* ile *E. multilocularis* türlerinin iki farklı tür olduğunu saptamıştır (Tınar,2004).
- 1972 yılında Rausch ve Bernstein *E.vogeli* olarak isimlendirilen parazitin erişkinini ekvatorlarda bir çalı köpeğinde bulmuşlardır.

Morfoloji

Echinococcus'ta 1-6 mm uzunluğunda ve baş (skoleks), boyun, halkaları 2 ile 6 arası bulunan parazitler mevcuttur. Skoleksler, 4 çekmen ve rostellumun üst kısmında bulunan 2 sıra çengele sahiplerdir, bu çengellerden biri büyük biri küçüktür. Boyun bölgesinden sonra gelen halkalardan birinci gelen halka; olgunlaşmamış, sonraki halka olgun, en sonda ki ise gebe halkadır.

Sondaki gebe halkalar genellikle parazitin boyunun yarısından fazladır 200-800 yumurta bulunabilmektedir (Eryıldız,2010;Eckert ve ark., 2004). Yumurtalar çift membranlı olup 20-50 µ büyüklüğündedir. Küresel ve elipsoid şekle sahiplerdir. Yumurtalar çokça dirençli embriyoforunda içinde olduğu birkaç örtü ile çevrili 6 adet çengelli embriyodan oluşmaktadır. Bu şekilde yumurta koyu çizgili bir görünüm olmaktadır. Embriyofor, yumurtadaki embriyonu çevreden kaynaklanan olumsuz şartlardan korumaktadır. Dondurucu soğuklarda ve kuru topraklarda 2 hafta embriyo canlı kalabilmektedir. Echinococcus yumurtaları düşük sıcaklıklarda, nemli yerlerde enfektifliğini 1 yıl korumaktadırlar. Kesin konak tarafından yumurtalar atıldıklarında içerisinde enfektif halde embriyofor bulunmaktadır (Eckert ve Deplazes,2004; Flisser,1998).

Metasestod (Larva), gelişimleri dört Echinococcus türü için çeşitlilik göstermektedir. Türlerin hepsinin kistlerinin iç kısımları germinal tabakadan oluşmuştur, dış kısımları asellüler laminer tabaka ile desteklenmiştir. Germinal tabakalar çimlenme kapsüllerinde eşeysiz üreme ile çoğalmakta olup, protoskoleksler çimlenme kapsüllerinden meydana gelir. Metasestod (hidatik kist) 1 cm çapına 5 ay gibi bir sürede ulaşmaktadır. Büyümeye devam ettiği durumlarda 10 yıl gibi bir sürede birkaç litre sıvı olabilen kist oluşturabilmektedir (Thompson,2001; Thompson ve ark.,1988). Kist hidatikler çoğunlukla karaciğer ve akciğer olmak üzere daha sonra karın boşluğu, beyin ve diğer organlarda yerleşebilmektedirler (Güralp,1981; Kassai,1999; Soulsby,1986). Uniloküler kistler; insan ve koyunlarda en sık, multi veziküler kistler ise daha çok sığırlarda görülmektedir (Güralp, 1981). *E.granulosus*

kistleri kese ve germinal tabaka, dış tarafta dayanıklı elastik ve hücresiz laminar tabakadan meydana gelmektedir. Konağa ait fakat kistten ayrı olan fibröz bir tabaka görülmektedir.

E.multilocularis kistleri multioküler ya da alveolar kist olarak da isimlendirilmektedir. Bu kistler boşluklu yapıda olup çok fazla küçük veziküllerden, bağ dokularından oluşmaktadır. Bunlarda adventisiyal tabaka bulunmaz, içlerinde jel gibi bir madde bulunmaktadır (Tınar, 2004).

Yaşam Döngüleri

Echinococcus cinsine ait üyeler genellikle yaşam döngülerinde etobur kesin konak ve memeli ve otobur bir ara konağa sahiptir. Erişkin parazitler, son konaklarının ince bağırsak mukozalarına tutunup yaşamaktadırlar. 28 gün de suş ve türlere bağlı olarak yumurtlamaya başlamaktadırlar. Yumurtalar halkaların içinde veya dışkı ile atılmaktadır (Eckert ve Deplazes,2004; Eryıldız,2010).

Dış ortama atılan Echinococcus yumurtaları bulaşıcı değillerdir. Ara konakların bir çoğu, ağız yoluyla aldıkları embriyonlu yumurtalarla enfektif hale gelmektedirler. Mide ve ince bağırsağa gelen yumurtalar enzimlerle bağırsak villöz epitelyumuna girmekte ve lamina propria'ya ulaşmaktadırlar. Kan veya lenf sıvısıyla karaciğere geçmektedir. Karaciğerde kılcal damarlar yoğun olduğundan onkosferler burada tutunmaktadır, tutunamayanlar kalbe, akciğere vardıktan sonra burada tutunmaktadırlar, burada da tutunamayanlar vücudun diğer organ ya da dokularına giderek yerleşip kistik yapıları yani metasestodları meydana getirmektedirler. Protoskolekslerin larvaların içinde oluşması birkaç ay sürmektedir (Eryıldız, 2010; Şenlik,2004). İçlerinde protoskoleks bulunan kistlere fertil ki bunlar daha çok koyunlarda görülmekte, bulunmayanlara ise steril kist adı verilmekte bunlar da sığırlarda görülmektedir (Unat ve ark.,1995).

Hidatik kist çoğunlukla karaciğerde (%50-70), akciğerde(%20-30) yerleşmektedirler. İnfeksiyon , genellikle insanlar tarafından enfekte kesin konağa, enfektif dışkı, kontamine olmuş toprağa temastan sonra ellerin ağza götürülmesi ile bulaşmaktadır ya da kontamine sebze, meyvelerin yenmesi ile de enfeksiyon oluşturmaktadırlar. Kontamine olmuş içme sularıda enfeksiyon için bir kaynaktır. (Eckert ve Deplazes,2004). Enfekte koyun sakatatları köpekler için en yaygın enfeksiyon sebebidir (Torgerson ve Budge,2003).

***Echinococcus granulosus*;** Erişkin *E.granulosus* küçük bir sestot olup 3-6 mm uzunluğundadır ve 3-4 halkadan oluşmaktadırlar. Skoleksleri 0.25-0.36 mm çapında ve 4 adet çekmenleri vardır. Rostellumları 0.11-0.4 mm çapındadır ve 2 sıra çengelleri bulunmaktadır. 1. sıradaki çengeller 2.lere göre daha büyük ve 28-50 adet olduğu gözlemlenmiştir (Özbilgin ve Kilimcioğlu, 2007). Yetişkin halkaların boyu eninin 2 katına sahiptir. Üreme organları gelişmiştir ve dişi genital organlar halkaların sonundaki üçtebirlik alanda yer almaktadır. Yumurtalık halkaların ortasında yer almaktadır. Vitellus kesesinin ise yumurtalığın arka tarafında olduğu belirtilmiştir (Şenlik,2004). *E.granulosus*'un yumurtaları 32-36 µm_25-30 µm boyutlarında yuvarlak, ince cidara sahiptirler. 3 çift çengelli onkosfere sahip olup Taenia yumurtalarına benzemektedirler (Yazar ve ark., 2016). Köpekler protoskoleksleri ağız yoluyla aldıktan sonra ince bağırsaktaki villuslar arasında evagine olmakta ve 4-5 haftada yetişkin parazitler meydana gelmektedir. *E.granulosus* köpeğin ince bağırsak mukozasına tutunarak yaşamakta ve yerleştikten 5-6 hafta sonra yumurtlamaya başlamaktadır. Daha sonra gebe halkalar ya da yumurtalar dışkıyla doğal ortama atılmaktadır. Yumurtalar dış ortama atıldıklarında enfektif haldedir (Eryıldız,2010). Uygun ara konak tarafından ağız yoluyla alınan *E.granulosus* yumurtaları genel özelliklerde bahsedildiği gibi Hidatik kist oluşturmaktadır. *E.granulosus* kist duvarı dıştan içe doğru fibröz tabaka (En dışta bulunur, kemik ve beyin kistlerinde bulunmaz), Laminar tabaka (kütikül tabaka), Germinal membran (Çimlenme zarı, en karakteristik özelliği doğurgan olmasıdır. Tomurcuklanma ile protoskoleksleri meydana getirir ve kist sıvısı bu tabakada salgılanmaktadır). Kist sıvısı, çimlenme keseleri (kız veziküller), kız kistlerden kopan çimlenme kapsüllerinin parçalanmasından açığa çıkan protoskoleksler kistin tabanında birikerek hidatik kum oluşturmaktadırlar.

***Echinococcus multilocularis*:** 1.2-3.7 mm boyunda olup skoleksleri 0.24-0.29 mm çapında ve yine 4 adet çekmen bulunmaktadır. Skoleksin ön kısmında 2 sıra halinde 28-30 çengel bulunmaktadır. Çengellerin boyu küçük ve az sayıdadır. Parazitin boyun yapısı ince ve 3-5halkadan oluşmaktadır. Yumurtaları *E.granulosus* yumurtasına çok benzemekte ve ışık mikroskobuyla ayırt edilememektedir. Yumurtaları 3 çift çengelli onkosfere sahip olup 29.5-40.5 x 27.5-39.5 µm boyutlarındalardır. *E.multilocularis* enfeksiyonunda

yetişkin parazitlerde yumurtanın gelişebilmesi için 28-35 güne ihtiyaç olmaktadır (Şenlik ve Diker,2004; Eckert ve Deplazes,2004). *E.multilocularis*'in metasestodu 3 çift çengeli olan onkosfer, kontamine içecek ve yiyecekler ara konak tarafından alındığında mide asitiyle ince bağırsakta açılıp bağırsak boşluğuna çıkar. Larvalar, bağırsak lümenini delip, lenf kanalıyla ilk önce karaciğere ulaşmakta ve tutunmaktadır. Tutunamayanlar vücudun diğer farklı doku ve organlarına ulaşıp gelişmeye başlamaktadır, komşu dokulara yayılım göstermekle, vücudun farklı bölgelerinde metastaz yapabilmektedirler ve metastazlar genelde akciğer veya beyinde olmaktadır. Yaşam döngülerini tamamlamak için kesin konakları enfektif metasestodu yemelidir (Özbilgin ve İnceboz,2007). *E.multilocularis*'in başlıca son konakları özellikle tilki, kurt, köpek ve kedilerin ince bağırsakların son kısmında *E.multilocularis* erişkininin gelişebildiği belirtilmiştir. Yani *E.multilocularis*'in konak zinciri tilki – kemirgenler (özellikle tarla fareleri)-tilkidir.

Epidemiyoloji

E. granulosus bütün kıtalarda görülmektedir. Parazit prevelansı en yaygın olarak ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde ,Avrasya, Afrika, Avustralya'da görülmektedir. *E.granulosus*'un erişkin köpek ve köpekgillerden geliştiği için insan hidatidozunun kaynağı bağırsaklarında erişkin paraziti taşıyan, barındıran köpekgillerdir. Bu parazitin ara spektrumu çok geniştir. İnsan ara konaklardan biridir. Bulaşma yumurtalarla bulaşık yiyecek, içeceklerin ağızdan alınmasıyla gerçekleşmektedir. Bulaşık parmakların ağza sokulması, tüylerine ağız kısımlarına yumurtalar bulaşmış köpeklerin öpülmeside bulaşmada çok önemli rol oynamaktadır. Echinococcus'un farklı ara konaklarının bulunduğu kısımlarda, farklı bir türler barındırılıyorlarmı ya da döngüler arasında etkileşim olasılığı varmı anlamak epidemiyolojik açıdan önem arz etmektedir. *E.granulosus* tüm dünyada yayılmıştır. Hastalık ılıman, tropikal ve subtropikal bölgelerde, bütün kıta ve kutuplarda görülmektedir. *E.granulosus* çocuklarda sık görülmekle birlikte en sık akciğer erişkinlerde ise karaciğerin sağ lobu tutulmaktadır. Alveolar echinococcosis epidemik olarak kistik ekinokkozis'e benzer olup tilkilerle insan ilişkisinin köpeklerle insan ilişkisinden daha seyrek olmasından kaynaklanan farklılıklar vardır. Bu sebeple AE çoğunlukla tilki derisi ile temas

eden çoban, ormancı, avcı veya derici gibi meslek sahiplerinde çok sık görülmektedir (Yazar ve ark.,2016). AE dünyanın kuzey yarımküresini içine alan Çin, Japonya, Türkiye, Balkanlar ile Avrupa ve Kanada ile Kuzey Amerika'yı kapsayan geniş ormanlık ve kırsal bir ekosistemde özellikle yaygınlık göstermektedir (Saygı,2009; Özbilgin ve İnceboz,2007). Türkiye'de 1939 yılında ilk olgu bildirilmiş ve AE'nin daha az rastlanıldığı belirtilmiştir. Dicle ve Harran Üniversite hastanesinde 1980-2000 yıllarında 47 olgu saptanmış olup hepsinin karaciğer de görüldüğü tespit edilmiştir (Uzunlar,2003). Ege bölgesinde Dokuz Eylül Üniversitesinden son 21 yılın olguları alınmış, hastaneye başvuran çeşitli illerden gelen hastalardan 8'inde AE saptanmıştır (Canda ve ark.,2003). Uysal ve ark., 20 AE vakasını ve önceden sunulan 137 vakanın tekrardan gözden geçirilmesini sağlayarak toplam 157 hastanın %91'inin Doğu Karadeniz bölgesinden olduğunu tespit etmişlerdir (Uysal ve Paksoy, 1986).

Patogenez – Klinik belirtiler

İnsan vücudunda 2 tür kist hidatik gelişebilmektedir.

Primer kist ve sekonder kist olarak iki tiptir. Görülme oranına göre karaciğer, akciğerler, derialtı, böbrek, dalak, kemik, dolaşım sistemi, göz boşluğu, sinir sistemine yerleşmektedirler. Primer kistler genelde tek odacıklıdır, bir odakta birden fazla onkosfer yerleşmişse, dışarı yavru kistten dış yavru keseler oluşmuşsa çok boşluklu kistler gelişebilmektedir. Sekonder üst vücutta bulunan primer kist çeperinin yırtılması ya da delinmesi ile kist sıvısının içindeki protoskolekslerin çevreye yayılması sonucu oluşmaktadır. Periton, karaciğer, plevra ve dalak sıklıkla yerleştiği organlardır. Uniloküler hidatik kistler genelde 5 cm çapından küçüktür, fakat 20 cm çapına hatta daha büyük çaplara ulaşabilmektedir. Kesenin içindeki sıvı 2 litreye yakındır fakat literatürlerde 50 litre sıvı çıkarılan kistlerinde olduğu bildirilmiştir. Uniloküler kist yavaş fakat devamlı büyüme göstermektedir. Kist oluşmasının 3. haftasından itibaren konakta doku reaksiyonu olmaya başlamaktadır. Eozinofille, dev hücreler, fibroblastlar toplanmaya başlamakta yeni damar oluşumları gözlemlenmektedir. 5.ayda kistin çapı 1 cm'e ulaşır. İç duvar 2 tabakaya ayrılır. Dış tabaka kolay parçalanan, süt renginde, hücresiz ve katmanlı, iç tabaka ise çekirdekli ve germinatiftir. Bu tabakaya çimlenme zarı da denmektedir, bunun sebebi tomurcuklanmayla protoskolekslerin meydana

geldiği katmandır. Kistin hayati bir organda gelişmesi ölümlere yol açabilmektedir. Kist bir yerde yırtılır, içerdikleri dokulara yayılırsa kişi anafilaktik şok geçirip hayatını kaybedebilmektedir. Yırtılma karaciğer, böbrek gibi organlarda olur, ordan bronşlara veya üretraya açılırsa kist içeriği ve çimlenme zarı parçacıkları balgam veya idrarla atılır. Bazı olgularda kist kemikte, çoğunlukla femurun üst kısmında, tibyada, humerus, omurgalar ve kaburgalarda gelişir ve kemikte harabiyete, kemik kırıklarına yol açabilmektedir. Hidatidozdan etkilenen organların başında karaciğer gelmektedir (Saygı,2009).

Tanı

Kistik ekinokkozis tanısı, klinik bulgular, görüntüleme teknikleri ve serolojik yöntemleri ile belirlenebilmektedir (Brunetti ve ark., 2010). *E.granulosus*'un endemik olduğu bölgelerde koyun, köpekleri ile temas öyküleri olan kişide kist benzeri kitlenin olması KE tanısını desteklemektedir (Schantz, 1989). Hastaların çoğu asemptomatiktir, bazen hepatik kitle bulunabilir. Kistlerin rüptüre olma oranı %20 olup ürtiker, ateş ve anafilaktik şok ve sonucunda ölüm gözlemlenmektedir (Bostan ve ark.,2010). Skolekslerin dağılımı infeksiyonun yayılmasına sebebiyet vermektedir(Plorde ve ark., 2004).

Serebral kistlerin ilk semptomları kafa içi basıncının artması ya da bölgesel epilepsi olabilmektedir. Kemikteki kistler genellikle asemptomatiktir (Schantz, 1989).

Bir kisti kesinleştirebilmek için; görüntüleme teknikleri ve bunların serolojik tekniklerle desteklenmesi gerekmektedir (Craıg ve ark.,1986). Karaciğer kistleri akciğer kistlerinden yüksek olasılıkla daha fazla immun yanıta neden olmaktadır. 'Enzyme-linked immunoserbent assay', IHA testi, aglütinasyon ve immunblot test en yaygın kullanılan serolojik yöntemlerdir (Yalav ve Ökten,1980). Görüntüleme yöntemleri olarak; Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Resonans görüntüleme (MR), X-Ray (Röntgen) tanıda kullanılan görüntüleme teknikleridir.

Serolojik testler ise casoni deri testi, Kompleman birleşme testi (Weinberg), Latex Aglutinasyon Testi, İndirekt Hemaglutinasyon (IHA), Immunodiffuzyon(ID) ve Immunoelektroforez (IE) testleri, Indirekt Fluoreson

antikor (IFA)testi, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Elisa) testi kullanılmaktadır.

Moleküler yöntemler; Polimeraz zincir reaksiyonu testi şüpheli KE'li hastalardan alınan ince biyopsi materyalinde Echinococcus genomik DNAsının miktarını pikogram düzeyinde saptayabilmektedir (Plorde,2004).

Tedavi

Kistik ekkinokkozis ve alveolar ekkinokkozis tedavisinde en başta cerrahi tedavi kullanılmaktadır. Bir diğeri Puncture aspiration- injection-re-aspiration (PAİR) hayati risk taşıyan kistlerde, alternatif tedavi yöntemi olarak yapılmaktadır. PAİR: Ponksiyon, aspirasyon, enjeksiyon, reaspirasyon yöntemi:

1. Ultrasonografi eşliğinde kistin perkütan delinmesi
2. Kist içindeki sıvının aspire edilmesi
3. Protoskolisidal madde enjekte edilmesi
4. 20-30 dakika bekleme sonrasında kist içeriğinin tekrar aspire edilmesi

(World health organization,2001).

Operasyon öncesi Benzimidazollerden albendazol ve mebendazol ile kemoterapi sekonder hidatidozis riskini azaltmaktadır.

KE ve AE tedavisinde albendazol 10-15 mg/kg gün dozda, 14 günde bir uygulanabilmektedir. Mebendazol'ün oral dozu45-50 mg/kg gün en az 3-6 aydır (Vidinel,1981).

KAYNAKLAR

Bostan H, Yücel AF, Şahin DA.2010. Ameliyat sırasında oluşan şokun nadir bir sebebi: Karaciğer hidatik kist rüptürüne bağlı anaflaksi. Olgu sunumu. J Surg Arts p;1: 1-4.

Bowmann DD, Lynn RC,1999. Georgis Parasitology for Veterinarians. 7 th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p.131-138.

Brunetti E, Kern P, Vuitton DA.2010. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop p;114(1):1-16.

Canda M, Güray M, Canda T, Astarcıoğlu H.2003. The pathology of echinococcosis and the current echinococcosis problem in Western Turkey (A report of pathologic features in 80 cases). Turk J Med Sci, p; 33: 364-374.

Craıg PS, Bailoy W, Nelson GS.1986. A Spesific Test for the Identification of Cystic Fluid Samples from Suspected Human Hydatid Infection. Trans Roy Soc Trop Med Hyg p; 80: 256-7.

Çelik T.2006. Echinococcus granulosus Antijenlerinin İzolasyonu ve Tanıdaki Değerlerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı: Ankara Üniversitesi, Ankara.

Eckert J, Deplazes P.2004. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. Clinical Microbiology Reviews. P;17: 107-135.

Eryıldız C.2010. Echinococcus granulosus İzolatlarinin Genotiplendirilmesi. Tibbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi.

Güralp N,1981. Helmintoloji. 2.baskı., A.Ü Vet.Fak. yayın., 368/266, A.Ü basımevi, Ankara.

Flisser A.1998. Larval Cestodes. In: Collier L, Balows A, Sussman M (Eds.). Topley and Wilson's microbiology and microbial infections vol.5, London: Arnold. P;28,539-60.

Kassai T,1999. Veterinary Helminthology, Butterworth- Heineman, Oxford,P.44-49.

Kaypmaz A.2002. Hidatik Kist: Epidemiyoloji, Bulaşma ve Korunma Yolları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.p; 28: 285-299

McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB.2003. Echinococcosis. Lancet. p;362(9392):1295-304.

Özbilgin A, İnceboz T. 2007. Alveolar Echinococcosis. İçinde:Özcel MA (editör). Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, 1 Baskı. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği No: 22, p: 567-584.

Özbilgin A, Kilimcioğlu AA.2007. Kistik Echinococcosis. İçinde:Özcel MA (editör). Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, 1 Baskı. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 22, p: 541-566.

Plorde JJ.2004. Cestodes. In: Ryan KJ, Ray CG (Eds.). Sherris medical microbiology anintroduction to infectious diseases. 4th ed. New York: Mc Graw Hill Co.p.791-802.

Saygı G.2009. Paraziter Hastalıklar ve Parazitler. 1 Baskı. Göztepe/İZMİR, Es Form Ofset Ltd. Şti., p: 259-271.

Schantz PM.1989. Larval cestodiasis. In: Hoeprich PD, Jordan MC (Eds.). Infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Co; p.829-41.

Soulsby EJL. 1986. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. 7th. Ed. Bailliere Tindall, London,p.119-127.

Şenlik B.2004. Echinococcus Türlerinin Gelişmeleri. İçinde:Altıntal N, Tınar R, Çoker A (editörler). Echincoccosis, 1 Baskı. Bornova/İZMİR, Hidatidoloji Derneği Yayın No:1, p: 31-44.

Şenlik B, Diker Aİ. 2004. Echinococ'ların Taksonomisi ve Morfolojisi. İçinde: Altıntaş N, Tınar R, Çoker A (editörler). Echinococcosis, 1 Baskı. Bornova / İZMİR, Hidatidoloji Derneği No: 1, p: 13-30.

Thompson RCA, Lymbery AJ.1988. The nature, extent and significance of variation within the genus Echinococcus. Adv Parasitol p;27:209-58.

Thompson RCA, McManus DP.2001. Aetiology: parasites and life-cycles. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin F.-X, Pawlowski ZS (Eds.). WHO/OIE manual on Echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris: World organisation for animal health. p.1-19.

Tınar R.2004. Echinococcosisin Tarihçesi. İçinde:Altıntaş N, Tınar R, Çoker A (editörler). Echinococcosis, 1 Baskı. Bornova/İZMİR, Hidatidoloji Derneği No: 1, p: 1-12.

Torgerson PR, Budke CM.2003. Echinococcosis – an international public health challenge. Res Vet Sci p;74(3):191-202.

Unat, E.K, Yücel, A, Atlaş, K. Samastı, M. 1995. Unat'ın Tıp Parazitolojisi (5. Baskı). Cer. Tıp Fak. Vakfı Yay no: 15, İstanbul.

Uysal V, Paksoy N. 1986. Echinococcosis multilocularis in Turkey. The Journal of Tropical Medicine and Hygiene, p; 89(5): 249-255.

Uzunlar AK, Yilmaz F, Bitiren M.2003. Echinococcosis multilocularis in southeastern Anatolia, Turkey. East Afr Med J, p; 80: 395-397.

World Health Organization Informal Working Group of Echinococcosis. 2001. Puncture, aspiration, injection, re-aspiration. An option for the treatment of cystic echinococcosis. Document: WHO/CDS/CSR/APH/2001.6. Geneva: World Health Organization.

Vidinel İ.1981. Akciğerin paraziter hastalıkları. A.Vidinel (ed). Akciğer Hastalıkları (3.baskı) İzmir, E.Ü. Matbaası, p: 203-204.

Yalav E, Ökten İ. 1980. Akciger Kist Hidatiklerini Cerrahi Tedavi Yöntemleri. A.Ü.Tıp Fakültesi, p: 9-95.

Yazar S, Kuk S, Miman Ö, Saygı G.2016. Helmintler. İçinde:Yazar S (editör). Saygı'nın Temel Tıbbi Parazitoloji'si, 1 Baskı. Kayseri, Erciyes Üniversitesi Yayınları No:206, Ocak/p: 235-243.

BÖLÜM 17

KARACİĞER TREMATODLARI

Dr.Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR[1]
Prof.Dr. Ülkü KARAMAN[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12667948

[1]Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. mutluyarr@gmail.com, Orcid ID:0000-0002-7145-7476
[2]Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. ulkukaraman@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7027-1613

GİRİŞ

Karaciğer Trematodları

Karaciğere yerleşen distomatosis olarak adlandırılan karaciğer trematod etkenlerinden *Fasciola hepatica* ve *Dicrocoelium dendriticum* trematodlar arasında önemli bir rol oynamaktadır.

Fasciola hepatica

Fasciola hepatica halk arasında büyük karaciğer kelebeği olarak adlandırılmaktadır. İnsanlarda görülen fasyoliyoz, insan karaciğerinde ve safra yollarında parazitlenen *Fasciola hepatica* türünün sebep olduğu zoonoz bir hastalıktır.

Temelde çeşitlilik gösteren geviş getirenlerin konağı olmakla birlikte zaman zaman bu konak zincirine insanlarda katılmaktadır ve bu parazitin yapmış olduğu hastalık insanları da enfekte etmektedir.

Sınıflandırma

Üst alem: Eukaryota
Alem: Animalia
Alt alem: Metazoa
Şube: Platyhelminthes
Sınıf: Trematoda
Alt Sınıf: Digenea
Takım: Echinostomida (Echinostamatiformes)
Alt Takım: Echinostomata
Üst aile: Fasciolaidea
Aile: Fasciolidae
Cins: Fasciola
Tür: *Fasciola hepatica* (Toparlak ve Tüzer, 2002)

Tarihçe

- Andrews (1999)' e gore Brie 1379 taihinde *Fasciola hepatica*'yı görmüştür.
- 1737 yılında Cercariaları Swammedan yumuşakçanın vücudunda, 1773 yılındaa Müller suda yüzerken gözlemlemiştir.
- 1803 yılında Zeder mirasidyumun yumurtadan çıkışını, 1807 yılında Nitzch serkaryaların gelişimini tanımlamıştır.

- 1855 yılında La Valetta St Geoge yumuşakçanın mirasidyum ile enfeksiyon oluşturmasını,
- 1857 yılında ise Wagener yumuşakçada redia döneminin gelişimini izlemiştir.
- 1875 yılında Weinland larvaların lymnea truncatuladaki gelişme dönemlerini belirlemiştir.
- 1882 yılnda Thomas ve Leuckart arakonaklarının lymnea truncatula olduğu doğrulamışlardır.
- 1892-1893 yılında Luta metaserkaryalı su terelerini yiyen hayvanlarda karaciğer kelebeklerinin geliştiklerini bildirmişlerdir.
- 1914 yılında Sinitsin *Fasciola hepatica*'nın karaciğere ulaşım yolunu açıklamıştır.

Morfoloji

Fasciolidae Ailesi

Vücutları yaprağa benzetilen bu aile üyeleri 2 adet çekmen taşımaktadırlar. Öndeki çekmen ağız, arkadaki çekmen ise karın çekmeni olarak adlandırılır. İki çekmen birbirlerine yakın konumlanmıştır. Vücutları tegüment ile örtülü olup vücut boşlukları olmayan canlılardır. Bu ailedeki canlılar hermafrodittir.

Vücutlarındaki tegümentler dikenlidir ve parazitleri konak enzimlerinden korumak, alınması gereken aminoasitleri absorbe etmek, vücut içinde oluşan azotlu bileşikleri dışarı atmakla görevlidir (Şeker,2005).

Sinir sistemi, iki sinir yumağına sahiptirler, bu yumaklar uzunlamasına üç sinir ipliği ile bunların özefagus civarında birleşmesinden oluşmaktadırlar. Gangliyondan bir uzantı çıkmakta bu ön tarafa uzanan uzantı, ağız çekmeni, farinks ve ağız çevresini kontrol etmektedir.

Arka tarafta ise dorsal, ventral ve lateral 3 sinir kordonu bulunmaktadır. Bu sinir kordonları yan bağlarla birbirlerine bağlanarak vücut kaslarına, karın çekmenine, çoğalma sistemi kanallarına, çiftleşme organına ve öndeki gangliyona ulaşmaktadır (Halton ve ark, 1999, Soykan, 2007).

Sindirim sistemi, Ağız ile başlayan sistem ön yutak, farinks, özofagus ve iki kol şeklinde bağırsaklardan oluşmaktadır. Anüse sahip değillerdir. Bağırsaklar alt kollara ayrılıp kör olarak sonlanmaktadır. Bunlara sekum da denilmektedir. Sindirim bağırsaklarda olmakta anüs olmadığı için

sindirilmemiş, çoğunlukla kan ve dokular ağızdan dışarı atılmaktadır (Haswel –Elkins ve ark., 1998, Markell ve ark., 1992).

Boşaltım sistemleri, kirpikli alev hücreleriyle başlamaktadır. Bunlar parankimada simetrik olarak dağılmışlardır. Kirpikli alev hücrelerinin artık maddeleri içeren sıvıları hücre içine çekmekte ve sıvıların boşaltı kanallarından ilerlemesini sağlar. Boşaltı kanalına bağlanan küçük boşaltı kanalları boşaltı kesesini oluşturmakta ve boşaltı deliği ile dışarı açılmaktadır.

Üreme organları testisler ve ovaryumlardan oluşmaktadır. Erkeklerin üreme organları testislerle başlamakta olup bunlar vücudun orta alanının büyük bir bölümünü kapsamaktadır ve genelde dallanma göstermektedirler. Testislerden vasa efferensler bunlardan da birleşmesi sonucu vas deferensler oluşmaktadır. Vasa deferensler sirrus kesesi olarak isimlendirilen bir kesenin içine girmektedirler. Dişi üreme organları ise dallanma gösteren bir ovaryuma sahiptir (Tınar ve ark., 2003, Naqira ve ark., 1971). Ovaryumdan yumurta kanalıda adı verilen ovidukt çıkar ve kanal distalde genişleyerek ootip olarak adlandırılmaktadır. Ootipten sonra ise uterus gelmektedir.

Larva Dönemleri

Fasciolidae ailesinde; sıraya koyarsak önce mirasidyum (miracidium), sporokist (sporocyst), redia (redia), serkarya (cercaria) ve metaserkarya (metacercaria) olarak adlandırılan larvaları mevcuttur.

Mirasidyum: Üzeri kirpikli epitelle kaplı olan mirasidyum yumurtadan çıkan ilk larvadır.130 mikron uzunluğundadır. Kirpikler sayesinde suda yüzmekte ve ön tarafında bulunan bir çıkıntı ise ara konağın vücudundaki dokuları delmeye yaramaktadır.

Sporokist: Mirasidyum; arakonak yani bir salyangozun vücuduna girip gelişme göstermesi ve üzerindeki sili epiteli atmasıyla sporokist meydana gelmektedir. 1 mm uzunluğunda olan bu larva uç tarafında sindirim boşluğu var olan germinal hücreye sahip ince cidarlı bir kese biçiminde görülür. Bu germinal hücreler aktif olarak bölünebilmekte ve kese içinde üreyici hücre kümeleri oluşmaktadır. Hücre kümeleri sonrasında redia yada ikincil nesil sporokistleri oluşturmaktadırlar (Soykan,2007).

Redia: Her sporokistten 5-8 tane redia gelişmektedir. 1-3 mm olup silindirik bir vücuda sahiptirler. Ön taraflarında ağız çekmeni bulunmaktadır. Bunlarda da vücut içinde aktif bölünen hücreler bulunur, bu hücrelerin sürekli

bölünmesi, gelişmesi ile hücre kümeleri meydana gelmektedir. Her bir kümeden serkaryalar oluşmakta, her redia içinde çok sayıda serkarya boyun bantının arkasında bulunan doğum deliğinden rediayı terk etmektedirler (Lapage, 1959).

Serkarya: Serkaryanın vücudu gövde ve kuyruk olarak iki kısımdan meydana gelir. Kuyrukları hareket organlarıdır. Serkaryalarda proteolitik enzim salgılayan bezler bulunmakta olup ara konağı terk etmeyi ve kesin konağa girmeyi bu enzimler sayesinde oluşturmaktadır. Serkaryalar yumuşakçanın vücudunda 4.5-7 haftada gelişmektedirler.

Metaserkaryalar: Son konaklar için enfektif larva dönemidir. Serkaryaların kuyruklarını kaybederek kist haline geçtiği dönemdir. Serkaryanın yapısıma benzer proteolitik enzim salgılayan bezler ihtiva etmektedir. Serbest halde yüzen serkaryalar su kenarındaki su tereleri gibi bitkilere yapışmakta ve kist haline geçmektedir. Serkarya olgunlaşıp da metaserkarya dönemine geçmekle, rengi koyulaşıp sertleşmektedir. Yapışkan özellikleri sayesinde bitkiye tutunarak içindeki larvanın canlı kalmasını sağlamaktadır. Laterallerde bulunan sitogenez bezler belirginleşmekte birkaç dakikayla - 2 saatlik sürede bitkiye yerleşerek enfektif hale gelmektedirler.

Fasciola Hepatica'nın olgunlaşmamış erişkinleri zeytin yaprağına benzetilmektedir. Halk arasında yaprak kelebeği yada büyük karaciğer kelebeği olarak da bilinmektedir.

20-35 mm uzunluğunda, 8-13 mm genişliğindedirler. Türkiye'de 50 mm'e kadar olan *Fasciola hepatica* olgularıda bildirilmiştir (Güralp, 1981).

Erişkinleri; birkaç mm uzunluğunda olup biçimleri mızrak ucuna benzemektedir. Renkleri beyazdır. Ön taraflarının iki yanında omuz çıkıntılarına benzer yapılar bulunmaktadır. Vücut kenarları arka uç kısımlara doğru birbirine yaklaşmakta arka uçları *F.gigantica*'dan farklı olarak bunlar sivri bir şekilde sonlanmaktadır. Erişkinler olgunlaştıkça renkleri petrol yeşiline dönmektedir. Ağız çekmenleri; küçük fakat kuvvetli olup ön taraftaki koni gibi çıkıntının uç kısmında bulunmaktadır (Toparlak ve Tüzer,2002).

Karın çekmenleri ise oldukça önde ve omuz çıkıntılarının hizasında orta kısımda bulunmaktadır ve bunlara asetabulum adı da verilir. (Roberts ve Janovy,2000; Hanna,1994).

Testisler büyük, çok dala ayrılmış, bağırsak sekumları da oldukça fazla dallanmış, ovaryumlar ise daha küçük dallara ayrılmış karın çekmeninin biraz

arkasında sağ kısımda yer almaktadır. Vitellus folikülleri geniş bir alana yayılmış olup testislerden sonra vücudun yan taraflarının çoğunu doldurmaktadır. Tegümentleri dikenli yapıdadır (Roberts ve Janovy,2000). Yumurtalar sarı renkte ve ovaldir. Kapaklı yumurtaya sahiptirler ve boyutları 130-150 x 63-90 µmdir.

Yaşam Döngüsü

Fasciola hepatica'nın kesin konakları sığır, manda, keçi, domuz, koyun deve, tavşan, beygir, fil, sincap, geyik, maymun ve nadir de olsa insanlardır. *F. hepatica* bu konakların safra kanallarında yaşamaktadır (Unat ve ark.,1991).

Son konakların safra kanallarında dişi erişkinlerin yumurtladığı yumurtalar bağırsaklara gelmekte ve sonra konak dışkısı ile dışarı atılmaktadır. Yumurtanın içinde mirasidyum gelişmesi için sulu bir ortama ulaşmaları gerekmektedir. Kuru ortamda yaşamlarını kaybederler. Yumurta içerisinde mirasidyum gelişebilmesi için yoğun nemli bir ortam, uygun oksijen düzeyi, en uygun sıcaklık 25°C' de oksijen yoğunluğu doygunluğa yakın olmalıdır. Yumurtanın gelişebilmesi için pH'ın 4.2-9 arasında olması gerektiği ve 5.5-6 civarındaki pH gelişim için en uygun olduğu bildirilmiştir. Bu şartlar oluştuktan sonra mirasidyum 15-45 gün içinde gelişmektedir. Yumurtanın içindeki mirasidyumların dışarı çıkabilmesi için mavi menekşe denilen ışıklar mühim bir rol oynamakta güneş ışığında mirasidyum yumurtanın kapağından dışarı çıkmaktadır (Haswel ve ark., 1998, Beaver ve ark., 1984). Mirasidyumların yaşam süresi çok kısa olup çevre ısısı ve içinde bulunduğu suyun özelliklerine, konak orijinine bağlıdır ve yapılan bazı çalışmalarda 25-30 °C de 6-8 saat, 10-13 °C lerde 20-24 saat, 6°C de ise 36 saat, 4°C de ise 48 saat yaşadığı bildirilmiştir (Al-Habbib,1974).

Mirasidyumlar, ara konaklara yani tatlı su yumuşakçası olan Lymnea truncatula'nın vücuduna girebilmek için önce ışığa ve yumuşakçanın çıkardığı salgıya doğru hareket etmektedirler. Mirasidyumlar Lymnea truncatula vücuduna tentakül veya mantodan girmekte, giriş en çok 30 dakikada tamamlanmaktadır. Mirasidyumun yumuşakçayı enfekte edebilmesi için en iyi zaman ilk 1.5-2 saattir. Daha sonra bu yeteneğini kaybedebilmektedir.

Bu Lymnea truncatula cinsi yumuşakçalar genelde bataklıklarda, su birikintilerinde, sulak çayırlarda yaşamaktadırlar. Yumuşakçanın değişik iç organlarına yerleşmektedirler. Yumuşakçanın limf kanallarına gelen

mirasidyumlar kirpikli kılıfını kaybederek hücre kümesine dönüşmekte daha sonra küçük bir vakuol oluşturup bir süre orada kaldıktan sonra modifikasyona uğrayarak kısalır, genişler, yuvarlaklaşır ve sporokist haline dönüşmektedirler. Bunlar iç tomurcuklanma ile germinal hücreler çoğalarak morula formunu oluşturacak şekilde gruplaşmakta, sonrasında bunların her biri redialara dönüşmektedir. Sporokist çeperinden 25 gün sonra yine iç tomurcuklanmayla bazı türlerde yavru redialar, bazı türlerde ise redia dönemi olmadan serkarya haline dönüşmektedirler (Atalay ve ark.,1993, Saygı, 1998). Serkaryalar oluşmak için rediaların germinal hücrelerinden orijin almakta ve her rediada 16-20 germinal hücre bulunmasını düşünülünce çok sayıda serkaryanın oluşacağı akla gelmektedir (Güralp, 1981).

Gelişmesini tamamlayan serkaryalar yumuşakçanın vücudundan dışarı çıkar, serkaryanın yumuşakçadan çıkabilmesi için sulu ortam, 10-26°C çevre sıcaklığı gerekmektedir (Lee ve ark,1995). Suda kuyrukları ile yüzen ve doğal koşullarda enfekte yumuşakçadan çıkan serkaryaların sayısı 24 saatte 300-850 tanedir. Yumuşakçanın vücudunda geçen mirasidyum-sporokist-redia-serkarya üreme süresi çevrenin iklim ve meteorolojik koşullarına bağlıdır. Yumuşakçada geçen bu gelişim süresi yaklaşık 50 gündür. 50-80 gün arasında Mirasidyum serkaryaya dönüşmekte, 70-100 gün arası ise yumurtadan- serkaryaya dönüşüm süresidir. (Merdivenci, 1978).

Serkarya suda yüzebilmekte, uygun bir su bitkisi bulduğu zaman karın çekmenleri ile tutunmaktadır. Salgıladıkları özel salgılarla tutunan serkaryalar burada kistleşirler. Bu larvaya metaserkarya adı verilmektedir.

Enfektif dönem metaserkarya dönemidir. İnsanlar metaserkaryalı su bitkilerini yedikleri zaman metaserkarya duodenumda serbest hale geçmekte ve tam olgunlaşmamış parazitler duodenal duvarı arasında göç etmektedirler, karaciğer parankim hücrelerinden proksimal safra yollarına geçmektedirler. 6-7 hafta içinde parazitler yumurta üretmeyi başlatırlar ve bu yumurta çıkarma olayı metaserkaryaların vücuda girişinden yaklaşık 3-4 ay sonra dışkı ile dış ortama atılması ile olur (Haswell ve ark., 1998).

Konak zincirleri: Koyun-,sığır gibi geviş getirenler – Lymnea truncatula gibi yumuşakçalar – koyun, sığır gibi geviş getirenler, tabi bu zincire nadirde olsa insanlarda girmektedir (Saygı,1998).

Epidemiyoloji

Fasyoliyoz daha çok koyun ve sığır yetiştirilen ülkelerde görülmektedir. İnsan enfeksiyonları az olduğu için fazla önemsenmemiş olmasına rağmen gerek hastalığın patogenezinde ve kliniğinde yeni bulguların ortaya konması gerekse tanı yöntemlerindeki gelişmeler hastalığın bulunma sıklığı ve önemini arttırmaktadır (Demirci ve ark., 2003, Mas-Coma ve ark., 1999). Son yıllarda bir çok farklı ülkeden fasyoliyoz artması hastalığa bakış açısını değiştirip önemini arttırmıştır. Ülkemizde 1900-2003 yılları arasında insan enfeksiyonları artarak sık şekilde bildirilmeye başlanmıştır (Kabalıoğlu ve ark., 2000, Yılmaz ve ark., 1998).

Son konağın dışkısı ile dışarı atılan yumurtaların tatlı suya erişmesi sonraki gelişmeler için önemlidir. Metaserkaryalı su teresi gibi bitkilerde *Fasciola hepatica* ve fasyoliyozun epidemiyolojisinde çok önemli rol oynamaktadır. Fasyoliyozun epidemiyolojik olarak dağılımı; iklim, rezervuar canlıların olması, Lymnea truncatula yumuşakçasının dağılımı, beslenme alışkanlığı, insanların sosyoekonomik düzeyi gibi birçok değişkenlil göstermektedir. Herhangi bir bölgede rezervuar konak ile ara konak salyangoz ve bunlarda *F.hepatica* enfeksiyonu olsa bile insanlar su kenarındaki su terelerini çiğ olarak yemezse o bölgede insanda fasyoliyoz görülmemektedir. Girit adasında çalışmalarda böyle bir durum bildirilmiştir (Şeker,2005).

Dünyada insan fasyoliyozları, Avrupa,Asya, Afrika, Amerika ve Okyanusyadan bildirilmiştir (Mas-Coma ve ark., 1999).

Fasyoliyoz ile ilgili derlenen 51 ülkeden 7071 insan fasyoliyoz olgusuna dağılımlarına bakıldığında 487 Afrika'da, 3267 Amerika'da, 354 Asya'da, 2951 Avrupa'da bildirilmiştir.

İnsan enfeksiyonlarının gözlemlendiği, 1968-1986 yılları arasında Orta Asya'da; Tacikistan'da ve Semerkant bölgesinde *F.hepatica* 81 kişinin karaciğerinde otopsi sonucu gözlemlenmiştir. 1988 Şubat ayında başlayan bir salgında İran'da 18 ayda Gillan ve Mazandaran bölgesi çoğunlukta yaklaşık 10000 olgu bildirilmiş ve yaklaşık 6 milyon insanın risk altında olduğu rapor edilmiştir (Farag,1998).

Afrika ülkelerinden, Lübnan, Tunus, Yemen, Cezayir, Kenya, Güney Afrika Irak, Fas ve Etiyopya'da olgular bildirilmiştir, Mısırda Nil deltası başta olmak üzere hastalığın %2-17 civarında bulunduğu belirtilmiştir (Tınar ve ark.,2000).

Ülkemizde Fasyoliyoz 1932 yılında Erden tarafından bildirilmiştir. İğne aspirasyonu ile safra kesesinden olgular bildirildikten sonra Antalya bölgesinden 23 hastanın radyolojik görüntüleri 2000 yılında yayınlanmıştır. Antalya'da 597 kişide yapılan seroepidemiyolojik çalışmada 10 köyde %3.01 seropozitiflik saptanmıştır (Saba ve ark.,2005). Ülkemizde göller bölgesi olarak değerlendirilen (Antalya, Burdur, Afyon, Isparta, Konya) iller hastalığın en sık görüldüğü bölge olarak görülmektedir (Tınar ve ark., 2003).

Klinik

İnsanda Fasyoliyoz

Fasyoliyoz; koyun, keçi, manda, sığır, deve ve çeşitli evcil ve yabani ruminantlar ile eşek, at, domuz, tavşan, fil, kedi, köpek gibi değişik memeli hayvanlarda ve nadiren de olsa insanlarda *F.hepatica* ve *F. gigantica*'nın genç dönemlerinde karaciğer parankimasında, daha olgunlaşmış şekilleri ile safra kanallarında oluşan değişikliklerle akut, subakut, kronik ve subklinik seyirler gösteren paraziter hastalıktır (Güralp,1981, Soulsby,1987).

Fasciola hepatica tanımlanmasından yaklaşık 400 yıl sonra insanlarında paraziti olduğu ve insanlarda hastalık yaptığı bildirilmiştir. Hasta sayılarının artmasıyla beraber, dünyada ve Türkiye'de *F. hepatica*'ya daha fazla önem verilmeye başlanmıştır. Fasyoliyoz, semptom vermeyen enfeksiyonlardan ağır seyreden karaciğer sirozu ve ölüm arasında farklı klinik tablolar ve belirtiler gösteren bir hastalıktır. *F. hepatica*'nın karaciğere önemli derecede bir yönelimi var olmakla beraber, hastalar bazı deri belirtileri ve nörolojik bozukluklara kadar değişik sistemler ile ilgili belirtiler vermektedirler. Safra kanallarına yerleşen fasciolaların kanla beslendikleri için vücutlarında B12 vitamini biriktirdikleri saptanmıştır.

Bu enfeksiyonun klinik tanısı zor olmakla birlikte erken dönemde bazen tipik klinik bulgular olmaktadır. Ateş, çokça karın ağrısı, iştahsızlık, mide bulantısı, gibi erken bulgular diğer hastalıkların belirtileri ile aynı olduğu için genelde sistematik bulgular değişkenlik göstermektedir. Klinik bulguların şiddeti, vücuda alınan parazit sayısının fazlalığı, parazitin bulunduğu konağın türü, yerleştiği organ, konağın parazite karşı bağışıklık yanıtına göre değişmektedir. Hastalıktaki klinik; akut, kronik ve asemptomatik olarak 3'e ayrılmıştır (Şeker,2005).

Akut Dönem

Göç eden larva 3-4 aylık süreçte safra yollarına ulaşır, bu sürede karaciğer parankiminde yangı ve nekroza sebep olmaktadır. Akut dönemde temel bulgu olarak parazitin karın boşluğu ve karaciğerdeki göçü sırasında oluşturduğu doku hasarı sonucu gelişmektedir. Metaserkaryanın alımı ilk semptomların görülmeye başlaması arasında geçen süreye kuluçka süresi adı verilmektedir. Bazen belirtisiz geçen bir süre olmaktadır. Bu süre genelde 2 haftayı bulmakla birlikte alınan metaserkarya sayısına bağlı olarak süre değişkenlik gösterebilmektedir. Kuluçka süresinden sonra alerjik ve toksik etkiler başlamakta; ateş, epigastriumda lokal bir karın ağrısı, karaciğerde büyüme, eozinofili gelişmekte ve hastalığın önemli ve en tipik bulguları ortaya çıkmaktadır.

Akut dönemde genellikle dışkıda yumurtalar görülmez, 2-3 ay içinde bulgular kaybolarak kronik döneme geçilmektedir (Sellami ve ark., 2002-Marcos ve ark., 2002).

Başlıca semptomlar ateş, karın ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklar, solunum belirtileri, hepatomegali, anemi, göğüs belirtileri, sarılık görülebilmektedir.

Ateş ani yükselebilir ve enfeksiyonu ağır olan olgularda 40-42°C ateş görülebilmektedir. Karın ağrısı başlangıçta bayağı yaygındır ve orta şiddetten dayanılmaz ani başlangıçlı kramplara kadar değişik şiddet gösterebilir. Yine gastrointestinal olarak iştahsızlık, bulantı, diyare, kabızlık, gaz yakınmaları yaşanabilmektedir. Bazı hastalarda öksürük, eozinofilden zengin balgam çıkarma, göğüs ağrısı saptanabilmekte, karaciğer genelde büyür ve yumuşar (Tınar ve ark., 2003, Sellami ve ark., 2002, Soulsby,1987).

Parazitin safra yollarına yerleşme döneminde, karaciğer periyodik olarak büyüyüp küçülebilirki buna akerdeon karaciğer denmektedir. Akut dönemde genelde lökosit sayısı 10000 hücre/mm^3 üzerindedir. En önemlisi eozinofil sayısı total lökosit sayısının %5'ini geçecek şekilde artış göstermektedir. Sedimentasyon belirgin düzeyde yükselebilir. Genelde karaciğeri etkileyen enzimleri AST ve ALT yükselmektedir. AST ve ALT enzim düzeyleri hastalığın gidişatı konusunda fikir verebilmekte sürekli yüksek olmaları hücresel hasarın devam ettiğini, azalmadan sonra tekrar artış olması safra yolundan tekrar parankime geçişin göstergesi olabilmektedir (3,20). Kronik dönemde genelde herhangi bir klinik bulguya rastlanılmadığı için,

asemptomatik fasyoliyoz olarak değerlendirilebilmektedir. Bu dönemdeki hastalar, fasyoliyoz hastalarının aileleri araştırılıp, rutin hematolojik incelemede eozinofili saptanırsa araştırılabilir. Bu dönemde parazit safra yollarında mekanik tıkanma yapabilecek boyutlardadır. Bu dönemde ara sıra yüksek ateş, sarılık, karın ağrısı, kaşıntı, karın şişkinliği, biliyer kolik, midede yanma hissi, kilo kaybı, geğirme, iştahsızlık, yağlı besinlere tahammül edememe genelde yemeklerden sonra kusma, ishal-kabızlık atakları gibi klinik bulgular farklı sebeplerle oluşan kolonjit, kolesistit'te oluşan bulgulardan ayırt edilemeyebilmektedir. Bu dönemde olan hastalar genelde cerrahi girişim sonrası saptanmaktadır (Tınar ve ark., 2003,Marcos ve ark., 2002). Bu dönemde parazit karaciğer parankimden safra yollarına geçmekte bu sebeple eozinofili azalmaya başlamaktadır. Kronik fasyoliyozda özellikle çocuklarda %43,5'inde eozinofili bildirilmiş olup bu dönemde de eozinofili hastalığı düşündürecek bir bulgu olarak belirtilmiştir. Kronik dönemde anemi daha belirgin hal alır. Hipergamaglobulinemi gelişmektedir. Murpy bulgusunun pozitif olduğu saptanmaktadır.

Ektopik Fasyoliyoz

F.hepatica karaciğer ve safra kanallarının dışında, apandis apseleri, deri altı, venler, mide ve beyindede bulunabilmektedir. Olgunlaşmamış parazitlerden bazıları göçleri sırasında hedeflerinden saparak farklı organlara girip ektopik fasyoliyoza sebep olmaktadırlar.

Bazı çalışmalarda Mas-Cona ve ark.ları (1999)ektopik yerleşimin en çok gastrointestinal sistemde görülebileceğini bildirmiş, sonrasında literatürde deri,damarlar, kalp, akciğer, plevral boşluk, beyin, göz,appendiks, pankreas, dalak inguinal, çizgili kas olguları bildirilmiştir. Ektopik fasyoliyozda parazitin dokularda bulunması sebebiyle, karaciğer dokusunda olduğu gibi yüksek eozinofili görülebilmektedir (Tınar ve ark., 2003,Özkan ve ark., 1979,Ok ve ark., 2003).

Özellikle bazı orta doğu ülkelerinde çiğ karaciğer yenmesi ile Halzoun (boğulma) denilen yada faringeal fasyoliyoz adı verilen tablo oluşabilmektedir. *F.hepatica*'nın üst solunum, farinks mukozasına yapışarak, ödeme yol açtığı bu sebeple yutma güçlüğü, nefes darlığı, işitme kaybı gibi sorunların görüldüğü bildirilmiştir.

Tanı

Tipik bulguları olmayan bu parazitin kesin tanısı laboratuvarda etkeni görerek koyulmalıdır. Laboratuvar incelemesinde materyal olarak dışkı ve safra kullanılmaktadır. Bu örneklerde parazitin tipik yumurtalarını görerek tanı koyulmaktadır. Bu parazitozda bulaşmadan 3-4 ay sonra dışkıda yumurtalar görülebilmektedir. Biyokimyasal analizlerde karaciğer enzimlerinin artışı, görüntüleme yöntemlerinde ise bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, ultrason gibi yöntemler izlenebilmektedir.

Fasyoliyozun tanısında özellikle akut formda dışkıda yumurtalara rastlanmadığı için serolojik yöntemler (Elisa, Western blot) kullanılabilir ve tanıya büyük katkı sağlayacağı ortaya konmuştur(Saygı., 2009).

Dışkıda yumurtaların görüldüğü durumlarda yalancı parazitlik olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu durum için hastaya son 7-10 gün içinde karaciğer yiyip yemediği sorulmaktadır. Yemiş ise yalancı parazitlik olması çok yüksek seviyededir. Hastaya bir hafta karaciğersiz bir diyet önerilip, bir hafta sonunda dışkı bakısı tekrarlanmalıdır. Eğer hala dışkıda yumurtaları görüyorsak gerçek, göremezsek yalancı parazitlik olduğu sonuca varılabildiği bildirilmiştir (Soykan.,2007).

Tedavi

Fasyoliyoz'un tedavisinde özgül ve destek tedavi beraber uygulanmalıdır. Tedavide klasik ilaçlar emetin, karbon tetraklorür, klorokin fosfat, praziquantel, bithionoldur. Son yıllarda özgül tedavide triclobendezol kullanılmaya başlanmıştır. Tek doz olarak 10-12 mg/kg veya 12 saat arayla günde 2 doz halinde verilmektedir. İlaç yemeklerle birlikte alınır. Özgül tedaviye ek olarak alerji tepkileri önlemek için antihistaminikler, toksik etkiyi önleyen preparatlar kullanılabilir.

Serolojik deney sonuçlarının yaklaşık 1 yıl sonra normale döndüğü bildirilmiştir. Eosinofiller 3 ay içinde normale dönebilmektedir. Tedavide ilaçların yanı sıra komplikasyon gelişmiş olgularda cerrahi girişim gerekli olmakta, parazitin erişkin şeklinin endoskopik retiograd kolonjiyo paankreatografi (ERCP) sırasında çıkarılması, *F.hepatica*' ya bağlı akut obstrüktif kolanjit olan hastalarda tedavi olanağı sağladığı belirtilmiştir (23,24).

Dikrosöliyoz

Dicrocoelıosıs dendriticum

Karaciğer trematodu olarak bilinen ailelerden biri de Dicrocoeliidae ailesi olup sebep olan türü *Dicrocoelium dendriticum* olarak bilinmektedir.

Bu trematod, temelde geviş getiren besi hayvanlarının paraziti olup, küçük olan bu trematodun insanın safra yollarında yerleşmesiyle oluşturduğu parazitoza dikrosöliyoz adı verilmektedir.

Sınıflandırma

Üst alem: Eukaryota
Alem: Animalia
Şube: Platyhelminthes
Sınıf: Trematoda
Takım: Plagiorchiida
Aile: Dicrocoeliidae
Cins: Dikroselyum
Tür: *Dicrocoelium dendriticum*

Tarihçe

Dicrocoelium dendriticum hakkında çoğu bilinen bilgi; doğa bilimci Wendell Krull'un çalışmalarının sonucudur.

1819'da Rudolphi tarafından keşfedilmiştir.

1951-1953 yılında Krull ve CR Mopes gözlem ve deneylerle detaylandırarak tam yaşam döngüsünü yayınlamışlardır.

D.dendriticum'un koyunları etkilediği biliniyordu fakat geri kalan her şey sıralı zincirde ilk halka ilk ara konakçı kara salyangozu Cachlicopa lumbrica'nın keşfi oldu. Daha sonra Formica fusca karıncasının koyunların enfekte olduğu 2. Ara konak olduğu keşfedilmiştir.

Morfoloji

D.dendriticum halk arasında kum kelebeği olarak bilinmektedir. 4-15 mm uzunluğunda, 1.5-2.5 mm eninde, lanset görünümünde küçük bir trematoddur.

Vücut yüzeyi ince mızrak şeklinde ön kısmı dar, ortadan sonra genişleyen bölüme sahip olup düz ve tegümentleri diken taşımamaktadır. Ağız

çekmeni 0.5 mm, karın çekmeni 0.6 mm çapında vücudun üçte bir uzunluğundadır (Maskar., 1935, Jacobs., 1986).

Bağısakları çatallı olup vücudun arkasına kadar uzanmaktadır. Şeffaf oldukları için iç organları kolayca görülebilmektedir. Testisler büyük olup lobüler ve karın çekmeninin arkasında, kendisinden daha küçük ve kenarları düzolan ovaryumun önünde yer almaktadır. Testis ve ovaryumun arka tarafında kangal şeklinde içi kahverengi yumurtalarla dolu olan uterus dalları bulunmaktadır. Yumurtaları asimetrik, oval bir tarafı düz diğer tarafı konveks yapıda olup 38-48 µm x 22-30 µm boyutlarındadır.

Kapaklı yumurtaya sahiptirler. Yumurtladığında içinde mirasidyum gelişmiştir. Olgunlaşmamış yumurtaların kabuğu açık sarı renke iken olgunlaşmış olanlarınki koyu kahverengidir (Güralp., 1981, Soulsby., 1986).

Yaşam Döngüsü

Konak zincirleri: Geviş getirenler- Salyangoz- Karınca (Formica fusca)- Ot oburlar (Geviş getirenler) şeklinde uzanır. İnsan bu zincirin içine tesadüfi bir şekilde birinci halkada girmektedir.

Karaciğerin safra yolları ile pankreas kanallarına yerleşen olgunlaşmış yumurtalar dışkı ile dış ortama atılırlar. Ara konak olan kara salyangozları Helicella türleri (Helicapsis derbentina, H. krynickii, H. protea, Monacha carthusiana, Trachaidea pyramidata, Calchlicella acuta, Helicella candidans, Zebrinna detrita, Cionella lubrica) tarafından alınmaktadırlar (Yamaguti., 1958, Georgi., 2003). Ara konağın vücudunda yumurtadan serbest kalan mirasidyum bağırsağı delerek salyangozun hepatopankreasına girmekte ve ara konakta ana sporokist ve sonrasında kız sporokistler gelişmektedir. Bunlardan serkaryalar oluşmaktadır. Salyangozun vücudunda serkaryalar grup halinde yapışkan bir madde ile sarılır ve bu yapışkan küme halindeki yumaklar salyangoz sürünerek hareket ederken çevredeki taş, bitki gibi maddelerin üzerine yapışmaktadır. Bu kümeler 2.arakonak Formica fusca, F. Cunicularia, F. Rufibarbis, Profarmica nasuta adı verilen karıncalar tarafından alınmaktadır. 2.ara konakların vücudunda serkaryalar kistleşerek metaserkarya haline dönüşmektedirler. Metaserkaryalı karıncalar son konak olabilen insanlar tarafından rastlantısal olarak da olsa alındıklarında bağırsaklarda genç parazit serbest hale geçmekte olup bağırsak çeperinden girip dolaşımla karaciğere oradanda safra yollarına girer ve kanallara dağılırlar. İnsan vücudunda 7 hafta gibi bir sürede olgunlaşıp

3 ayda yumurtalamaya başlamaktadırlar. Konak dışkısıyla yumurtaların dışarı atılmasıyla döngü tamamlanmış olmaktadır (Kassai., 1999, Güralp., 1981).

Epidemiyoloji

Parazit kaynakları safra kanallarında *D. dendriticum* bulunan son konaklardır. İnsanlarda nadir görülen bir parazitozdur. Enfekte olmak için insanların 2. Ara konak karıncaları kazaren çoğunlukla piknikte yiyecek içecekleri istila etmeleri ile farkına varmadan yemeleri ile gerçekleşmektedir. İnsan dışındaki son konaklar otlanırken karıncaları kolay bir şekilde aldıkları için enfeksiyon oranları da daha yüksek olmaktadır. Endemik bölgelerde daha çok yakalandığı bildirilmekte olup ara konaklarının kuru, kumluk bölgelerde bulunması nedeniyle bu enfeksiyon coğrafik olarak geniş bir yayılış göstermektedir. Ülkemizde dahil Avrupa ülkelerinin çoğunda, Asya ve Kuzey Afrika ülkelerinde, Güney ve Kuzey Amerikada ve Avustralya'da görülmektedir (Boch ve Supere., 2000)

Patogenez ve Klinik Bulgular

Fasyoliyozda görülen patolojik bozukluklara benzemekle birlikte ondan boyut olarak daha küçük oldukları için olumsuz etkilerinin şiddeti hafiftir. Çok sayıda parazit olduğunda bile bazen herhangi bir hastalık belirtisi olmadan tolere edilmekte fakat çok ağır enfeksiyonlarda parazit sayısı çok fazla olduğu durumlarda karaciğerde siroz, safra kanallarında genişleme, fibröz görülebilmektedir. Bunun yanında karın şişkinliği, karaciğer ağrısı ve büyümesi, kabızlıkla nöbetleşen sürgün, anemi ve eozinofili de görülmektedir (Boch ve Supperer., 2000).

Tanı

Dışkıda parazitin yumurtalarını görerek tanı konulmaktadır. Bu parazitlede yalancı parazitliğin olabileceği unutulmamalıdır. Eğer dışkı örneğinde açık ve koyu renkli yumurtalar görülürse yalancı parazitlik olabileceği düşünülmelidir. Kişinin öyküsünde son bir hafta karaciğer yediği ile ilgili bir bilgi varsa hastaya 7-10 günlük karaciğersiz bir diyet önerilip tekrar dışkı incelenmelidir.

Karaciğerdeki patolojiye bağlı kan değerlerindeki değişmeler, Elisa, İmmunoelektroforez tetkikleri de enfeksiyonun tanısında kullanılmaktadır (Duchacek ve Lamka., 2003, Bowman ve ark., 2003).

Tedavi

Parazitin tedavisinde Albendazole 15 mg/kg, Fenbendezole 150 mg/kg, Mebendazol 40/80 mg/kg, Paraziquantel 30-50 mg/kg verilerek yüksek başarı elde edilmekte olup Fuadinin de denenebileceği önerilmiştir.

KAYNAKLAR

Al-Habib WMS,(1974). The effect of constant and changing temparatures on the developement of the larval stages of *Fasciola hepatica*(1). PhD thesis. Universty of Dublin. Ireland.

Atalay F, Kirimoğlu V, Dağlı U, Akıncıoğlu T, Akoğlu M, Seven C.1993. Human fascioliasis. Surg Today. p; 23(4):366-9

Beaver PC, Jung RC, Cupp EW.(1984). Amphistomate and Distomate Flukes. Clinical Parasitology. 9 th Ed, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 451-454.

Boch, B. J., Supperer, R. (2000). Veterinär medizinische Parasitologie. 5. Auflage., Berlin: Parey Buchverlag, p.: 353-354.

Bowman, D. D., Lynn, R. C., Eberhard, M. L. (2003). Georgis' Parasitology for Veterinarians. 8 th Edition. America: Saunders Print, p.: 115-126.

Demirci M, Korkmaz M, Kaya S, Kuman A. (2003). Fascioliasis in eosinophilic patients in the Isparta Region of Turkey. Infection, p: 31- 15

Delasalle P, Beytout J, Camban M, Bommelaer G. (1990). Distomatosis: Diagnosis and Treatment. Rev Prat. p; 40(3): 230-6.

Duch`Aček, L., Lamka, J. (2003). Dicrocoeliosis- the present state of knowlodge with respect to wildlife species. Acta. Vet. Brno., 72: 613-626.

Güralp, N. (1981). Helmintoloji. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayın no: 368, Ankara: Ankara Üniv. Basımevi, s: 19-56.

Farag H. F.(1998). Human Fasciolasis in some countries of the Eastern Mediterranean Region. Am J Trop Med Hyg, p; 4(1): 156-160.

Halton DW, Maule AG. Shaw C. (1999). Neurobiology. Dalton J P ed., Fasciolosis. Cabı Publising Printed and bound in the UK at the Universty Press, Cambridge,307-340.

Hanna R E B,1994. 6. Ultrastructure of helminths. Chowdhury N, Tada I, eds. Helminthology. Narosa Publishing House. Delhi. 160-210.

HaswelI-Elkins MR, Elkins DB. Lung and Liver Flukes. Collier L, Balows A, Susman M. (1998). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9 th Ed, Oxford University Press, Newyork, p; 507-521.

Lapage G,(1959). Mönnig's Veterinary Helminthology and Entomology. Forth edition. Bailliere, Tindal and Cox. 44-52.

Jacobs, D. E. (1986). A Colour Atlas of Equine Parasites. London: Gower Medical Publishing, p.: 12-19.

Lee CG, Cho SH, Lee CY.(1995). Metacercerial production of Lymnea viridis experimentally infected with Fasciola hepatica. Vet Parasitol., 58;4,313-318.

Kabaalioğlu A, Cubuk M, Senol U, Cevikol C, Karaali K, Apaydın A, Sindel T, Luleci E. (2000). Fascioliasis: US, CT and MRI findings with new observations. Abdom Imaging, p;30:401-406.

Kassaı, T. (1999). Veterinary Helminthology. Oxford: Buttrworth Heinemann Publishing Ltd., p.: 4-12.

Markell EK, John DT, Voge M. (1992). Medical Parasitology.7th Ed. W. B. Saunders Company. Philedelphia,p; 196-199.

Marcos Rayrnundo LA, Maco Flores V, Terashima IA, Samalvides CF, Gotuzzo HE.(2002). Clinical Charecteristics of Chronic Infection by Fasciola hepatica in Children. Rev Gastroenterol, p; 22(3): 228-33.

Mas-Coma MS, Esteban JG, Bargues MD. (1999). Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification. Bull World Health Organ, p; 77(4):340-6.

Maskar, Ü. (1935). Beygirde iki distomatoz vak'ası. Askeri Tıbbi Baytari Mecmuası, 12: 277-285.

Merdivenci A. (1978). Medikal Helmintoloji Ders Kitabı. 2. Baskı, Hilal Matbaacılık, p; 32-41.

Naqira F, Raul A, Marcial-Rojas MD. Fascioliasis. Raul A, Marcial-Rojas MD. (1971). Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases. Williams & Wilkins, p; 477-490.

Ok UZ, Kuman HA, Korkmaz M. (2003). Fascioliosis: üç olgu sunumu. Ed. R Tınar, M Korkmaz, Fascioliosis. Türkiye Parazitoloji Derneği; Yayın No .18:359-364.

Ooms HWA, Puyleart JBCM, van der Werf SDJ. (1995). Biliary fasciololiasis: US and endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. Eur Radiol, p; 5: 196-199.

Özer B, Serin E, Gümürdülü Y, Gür G, Yılmaz U, Boyacıoğlu S. (2003). Endoscopic extraction of Living Fasciolas hepatica: Case report and literature review. Turk J Gastroenterol, p; 14(1): 74-77.

Özkan AU, Genç S.(1979). Bir derialtı fasyoliyazis olgusu. AU Tıp Fak Mec, p;405-409.

Roberts SL, Janovy Jr J.(2000). Gerald D.Schmidt &Larry S. Robert's Fondations of Parasitology. Sixth edition. Mc Grav-Hill Higer Education. 189-263.

Saba R, Korkmaz M.(2005). Human Fascioliasis. Clinical Microbiology Newsletter. p; 27(4): 27-34.

Saygı G. (2009) Paraziter hastalıklar ve Parazitler. Es form ofset ltd. şti.s.216-217.

Saygı G. (1998). Temel Tıbbi Parazitoloji. 1. Baskı, Esnaf Ofset Matbaacılık, p; 131-134.

Sellami H, Ellovmi M, Cheikhrouhou F, Makni F, Baklovti S, Ayadi A.(2003). Fasciola hepatica infestation with joint symptoms. Joint Bone Spine, p; 70: 71-72.

Soulsby EJL.(1987). Immune Responses in Parasitic Infections: Immunology, Immunopathology and Immunoprophylaxis, Volume 2, Trematodes and Cestodes. CRC Press, Florida, p;106-110.

Soulsby, E. J. L. (1986). Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. 7 th ed., London: Bailliere Tindall, p.: 24-53.

Soykan E. (2007). TEK tırnaklılarda karaciğer trematodlarının yaygınlığı. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.

Şeker Y (2005). Adana ve çevresinde yaşayan insanlarda Fasciola hepatica antikorlarının serolojik yöntemle araştırılması. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji ABD Yüksek lisans tezi.

Toparlak M, Tüzer M.(2002). Veteriner Helmintoloji. İstanbul Üniv Vet Fak, İstanbul, 1-21.

Tınar R, Korkmaz M.(2003). Fasciolosis. 1. Baskı. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 18. Meta Basım.

Unat EK. Yücel A, Altağ K, Samasü M.(1991) Fasciola hepatica ve parazitliği. Unat'ın Tıp Parazitolojisi, İstanbul Univ. Cerrahpaa Tıp Fak. Yayınları, 4. baskı. İstanbul. p; 379-386.

Yamagutı, S. (1958). Systema Helminthum. Vol. I. The Digenic Trematodes of Vertebrates, Part I, London: Intersicense Publisher Ltd., p.: 828-841.

Yılmaz H, Göz Y, Güdücüoğlu H, Gül A. (1998). Van'ın Erciilçesinde parazitoz sorunu, T Parazitol Derg, p; 22(3): 287-291

ISBN: 978-625-367-753-4