

Bölüm 1

KARACİĞER EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

Yakup TATAR¹

GİRİŞ

Karaciğer vücutta gerekli ekzokrin, endokrin ve metabolik fonksiyonların sağlanmasında rol alan en büyük iç organdır. Karaciğer bu fonksiyonları safra üretimi, sindirilen besinlerin metabolizması, detoksifikasyon, glukoz düzeyinin glikojen halinde depolanarak düzenlenmesi ve pıhtılaşma faktörleri ile albumin gibi serum proteinlerinin salgılanmasıyla kan homeostazının kontrolünde rol oynayarak gerçekleştirmektedir.

İnsan vücudundaki en büyük iç organ olan karaciğer erişkinlerde yaklaşık 1,5 kg ağırlığında ve sağ üst karın bölgesinde yer almaktadır. Karaciğerin diyaframa bakan üst yüzeyi "facies diaphragmatica" olarak adlandırılır. Karaciğer, falsiform ligaman ile sol ve sağ loblara ayrılır; sağ lob büyük ve kalın, sol lob küçük ve incedir. Cerrahi olarak karaciğer, sağ ve sol portal venin ve hepatic venin 3 bölümü (sol / orta / sağ) ile sekiz kısma ayrılır. Karaciğerin alt yüzeyi, karın boşluğundaki bazı önemli organlara bitişik olan sol alt tarafa bakar, bu nedenle viseral yüzey olarak adlandırılır. Safra kesesi, karaciğerin viseral yüzeyine bağlı olarak bulunmaktadır. Viseral yüzeyin merkezinde, hepatic arter, portal ven, duktus hepaticus communis, lenfatik damarlar ve sinirler için önemli bir bölge olan hilus hepatis adında transvers bir "sulkus" (oluk) bulunmaktadır (1).

KARACİĞER EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Gastrointestinal sistem, endodermal vitellus kesesinin dorsal bölümünden oluşan ilkel barsaktan gelişir. 4. haftada embriyonun kraniyo-kaudal ve lateral katlanması sırasında vitellus kesesinin dorsal kısmı embriyonun bedeni içinde kalarak tüp şeklindeki ilkel barsağı oluşturur. Vitellus kesesi, vitelin kanal aracılığı ile ilkel barsak ile bağlantılı kalır. Vitellus kesesi endodermi, sindirim sisteminin büyük kısmının epitelini ve bezlerin kökenini oluşturur (2).

İlkel barsak, ilkel ağız (stomodeum) örten bukkofarengiyal zardan, ilkel anüsü (proktodeum) kapatan kloakal zara kadar uzanır. Vitelin kanalın bağlantı yaptığı kısmın ön tarafı ön barsak, bağlantı bölgesi orta barsak ve arka kısmı da arka (son) barsak olarak adlandırılır (3).

Karaciğer 3. haftanın ortalarında, ön barsağın en kaudal kısmından tomurcuklanarak büyümeğe başlar. Buna hepatic divertikül (karaciğer tomurcuğu) denir. Hepatic diverkül, septum transversum içine doğru büyür. Septum transversum perikardiyal kavite ile vitelin kanal arasında uzanan splanknik mezoderm plağıdır ve bu bölgede ventral mezenter görevi yapmaktadır (4).

Karaciğer tomurcuğunun ucu, sağ ve sol olmak üzere ikiye dallanır. Bu uçlardan endodermal hücre kordonları septum transversum içine büyür. Birbirleriyle anastomozlaşarak, karaciğerin parankimasındaki hücre kordonlarını ve bilyer apparatusun intrahepatik kısmındaki kanal-

¹ Dr Öğr. Gör., TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, yakuptatar84@hotmail.com

ile doğrudan reaksiyona girebilen konjüge edilmiş bilirubin anlamına gelirken, indirek bilirubin, toplam bilirubin ve direk bilirubin ölçümleri farkından elde edilerek belirlenen bir değerdir. Direk bilirubin ölçümleri, konjuge ve δ bilirubinlerin sadece % 70-90'ını ölçer ve sarılığın ciddiyetini belirlemede eksikliğe neden olabilir. Konjuge ve konjuge olmayan bilirubin seviyeleri direk ölçümü mümkündür (27).

Serum bilirubin seviyesi ölçümü sarılık etyolojisini belirlemede önemlidir. Hemolize bağlı prehepatik sarılıkta, konjuge olmayan bilirubin seviyesinde artış olurken, konjuge edilmiş bilirubinde değişme olmaz veya az miktarda artış görülebilir. Hepatik ve post hepatik sarılıkta, konjuge bilirubin seviyesinde artış görülmektedir (28).

Diğer Karaciğer Testleri

Protrombin zamanı hepatik sentez fonksiyonun bir göstergesidir. Kronik hepatitin siroza ilerlemesinde erken bir göstergedir. Protrombin zamanı ayrıca, siroz hastalarında transplantasyon önceliğini belirleme kararında önemli bir skorlama yöntemi olan MELD (Model for Endstage Liver Disease) skorunu hesaplamak için özellikle son yıllarda kullanılan bir parametredir. Karaciğer hastalıklarının belirlenmesi için ek klinik laboratuvar testleri olarak, alkol kötüye kullanımını doğrulamak için GGT, otoimmün hepatitleri değerlendirmek için antimitokondriyal antikorlar, Hepatit A, B ve C'yi doğrulamak için serolojik testler, karaciğer kanseri için AFP ve hemokromatozis tanısı için demir seviyesi ölçümleri sıralanabilir. Bunların yanında, klinik laboratuvar testlerinin, görüntüleme ve karaciğer biyopsisi olmadan siroz, fibrosiz ve tümör gibi patolojilerde tek başına tanı koydurmadığı bilinmektedir (29).

Son yıllarda hyalunorik asit, N-terminal prokollajen III ve matris metalloproteinaz-1 doku inhibitörü fragmanlarının ölçümlerinin karaciğer fibrozunun belirlenmesinde noninvazif bir yöntem olarak kullanılabilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

Karaciğer Fonksiyon Testlerin Kısıtlılıkları

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormal değerlere sahip hastaların durumunun yorumlanmasında ve ileri tanısal değerlendirmede rasyonel bir yaklaşım gereklidir. Hastalığın risk faktörleri, semptomlar, hikaye ve fizik muayene bulguları gözönünde bulundurularak hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. Karaciğer bozuklukları dışındaki durumlar karaciğer fonksiyon testlerinde anormal değerlere neden olabilir (30, 31).

AST ve ALT seviyeleri sirozlu hastalarda, karaciğer hücreleri zarar gördüğünden genellikle normal seviyelerde görülürken, diğer taraftan karaciğer fibrosizinde olduğu gibi karaciğer hücrelerinin nekrozunda görülmeyebilir. Anormal albümin ve bilirubin seviyelerinin karaciğer hasarının çok ilerleyen dönemlerinde görülebildiği bilinmektedir (32).

İntramüsküler bir enjeksiyondan sonra veya hemokonsantrasyona neden olan uzamış turnike uygulaması ile alınan hemolizli kan numunesinde, yükselmiş ALT ve AST seviyeleri görülebilir. Eritrositler zarar gördüğünde sitozolik AST ve mitokondriyal AST seviyeleri plazmada yükselir. Hemokonsantrasyon, albümin sonuçlarının değerlendirilmesinde hataya neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Rmilah A.A, Zhou W, Nelson E, et al. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2019 May; 8(3): e340. doi:10.1002/wdev.340.
2. Tan J, Hytioglou P, Wiczorek R, Park YN, Thung SN, Arias B, Theise ND. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases. *Liver.* 2002 Oct;22(5):365-73.
3. Van Eyken P, Sciort R, Callea F, Van der Steen K, Moerman P, Desmet VJ. The development of the intrahepatic bile ducts in man: a keratin-immunohistochemical study. *Hepatology.* 1988 Nov-Dec;8(6):1586-95.
4. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology.* 1992 Oct;16(4):1069-83.
5. Strazzabosco M, Fabris L. Development of the bile ducts: essentials for the clinical hepatologist. *J. Hepatol.*

- 2012 May;56(5):1159-70.
6. Sadler T.W. (2009). *Langman's Medical Embryology Human*. (6th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer.
 7. Eroschenko, V.P. (2008). *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. (11th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
 8. Williams PL. (1995). *Gray's Anatomy (The Anatomical Basis of Medicine and Surgery)*. (38th Ed.). Edinburgh, Churchill: Livingstone.
 9. Ovalle, W. Nahirney, P. (2013). *Netter's Essential Histology*. (6th edition). Philadelphia: Saunders
 10. Krause, W.J. (2005). *Krause's Essential Human Histology for Medical Students*. (3th edition). Florida, USA: Boca Raton.
 11. Singh, V. (2012). *Textbook of Clinical Embryology*. New Delhi: Ajanta Offset.
 12. Sahoo S, Haldar A, Giri S.K. Histogenesis of human fetal liver of various weeks of gestation. *International Journal of Medical and Health Research*. 2017;3(10):101-105.
 13. Hall, J.E. (2015). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (13th edition). Philadelphia: Saunders Elsevier.
 14. Kelly, L. (2005). *Essentials of Human Physiology for Pharmacy*. Washington, D.C.: CRC Press.
 15. Scanlon, V.C. and Sanders, T. (2007). *Essentials of Anatomy and Physiology*. (5th edition). Philadelphia: F. A. Davis Company.
 16. Sembulingam, K and Sembulingam, P. (2012). *Essentials of Medical Physiology*. (6th edition). Bangladesh: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
 17. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)* 2008;115:141.
 18. Reichen J. The role of the sinusoidal endothelium in liver function. *News Physiol Sci*. 1999;14:117.
 19. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*.2008;88:125.
 20. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S74, 2008.
 21. Sozio M, Crabb DW. Alcohol and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E10.
 22. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev*. 2009; 89:147, 2009.
 23. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *NEJM*. 2000;342(17):1266-71.
 24. Kallei L, Hahn A, Roder VZ. Correlation between histological findings and serum transaminase values in chronic diseases of the liver. *Acta Medica Scandinavica*. 1964;175: 49-56.
 25. Everhart JE, Ruhl CE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2005; 128: 24-32.
 26. Ilham MA, Cookson A, Dheerendra S, et al. Idiopathic severe elevation of serum alkaline phosphatase following adult renal transplantation: case reports. *Transplant Proc*. 2008; 40: 2059- 2061.
 27. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1364
 28. Thapa B.R, Walia A. Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007:74.
 29. Jacobs, DS. Demott, WR. Grady, HJ. Horvat, RT. Huestis, DW. Kasten, BL. (1996). *Laboratory test handbook*. (4th edition). Hudson, OH: Lexi-Comp Inc.
 30. Green R.M, Flamm S. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1367-84.
 31. Hughes, J. Jefferson, A. (2008). *Chapter 7, Liver function tests* (p. 125-149). *Clinical chemistry made easy*. (1st edition). New York, NY:Churchill Livingstone.
 32. Johnston DE. Special Considerations in Interpreting Liver Function Tests. *Am Fam Physician*, 1999;59(8):2223-30