

Oksidatif Stres ve Karaciğer Hastalıkları *Oxidative Stress and Liver Diseases*

Osman Fatih YILMAZ¹

Özet: Serbest radikaller, eşleşmemiş elektronlara sahip, genellikle kararsız ve oldukça reaktif olan atom veya moleküllerdir. Reaktif Oksijen Türleri (ROT) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) olmak üzere iki çeşidi vardır. ROT ve RNT özel kimyasal özelliklerinden dolayı, lipit peroksidasyonunu başlatabilirler veya DNA iplikçiklerinin parçalanmasına neden olabilirler, aynı zamanda biyolojik membran ve dokulardaki protein yapıları molekülleri de okside ederek hasarlara neden olabilirler. Karaciğer, vücudun en büyük iç organı olmasının yanı sıra hem endokrin hem de ekzokrin bir bezdir. Karaciğer çeşitli neoplastik hastalıklar, metabolik, mikrobiyolojik ve toksik ajanlardan etkilenebilir. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (AYKH), alkol veya sekonder nedenler olmaksızın gelişen karaciğer yağlanması olarak bilinmektedir. Hasarı tamir etmeye yönelik bir iyileşme süreci olan karaciğer fibrozisi, ekstrasellüler matris komponentlerinin artması (fibrojenesis) ile tanımlanan dinamik bir süreçtir. Siroz, karaciğer yapısının yaygın olarak rejenerasyon, hepatosellüler nekroz, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozulmuş ve değişmiş sonuca meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır. Ülkemizde en fazla kronik hepatit B, hepatit C, alkolik ve hepatobiliyer hastalıklara sahip bireylerde gözlenir. Hepatosellüler karsinoma (HSC), hepatositlerden köken alan ve karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörüdür.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, karaciğer hastalıkları, oksidatif stres.

Abstract: Free radicals are atoms or molecules with unpaired electrons, which are usually unstable and highly reactive. There are two types, Reactive Oxygen Species (ROT) and Reactive Nitrogen Species (RNT). Due to their special chemical properties, ROT and RNT can initiate lipid peroxidation or cause fragmentation of DNA strands, as well as cause damage by oxidizing protein molecules in biological membranes and tissues. The liver is both an endocrine and exocrine gland, in addition to being the body's largest internal organ. The liver can be affected by various neoplastic diseases, metabolic, microbiological and toxic agents. Non-alcoholic fatty liver disease is known as fatty liver disease that develops without alcohol or secondary causes. Liver fibrosis, which is a healing process aimed at repairing the damage, is a dynamic process defined by the increase of extracellular matrix components (fibrogenesis). Cirrhosis is a progressive disease that occurs as a result of deterioration of the liver structure with widespread regeneration, hepatocellular necrosis, nodular formation and fibrous tissue. It is mostly observed in individuals with chronic hepatitis B, hepatitis C, alcoholic and hepatobiliary diseases in our country. Hepatocellular carcinoma (HSC) is the most common primary malignant tumor of the liver originating from hepatocytes.

Keywords: Liver, liver diseases, oxidative stress.

¹Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

Giriş

Oksidatif stres, ROT ve RNT ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistem lehine kayması sonucu meydana gelen bir durumdur (Sies H. 1991). Oksidatif stres doğal bir süreç olup bu durumu kontrol altında tutan bazı özelleşmiş mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmaların yetersizliğinde oksidatif hasar meydana gelir (Floyd RA., 1992). ROT biyolojik hücre membranlarında poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açar ve lipid peroksidasyonunu başlatırlar (Gupta RK. Patel AK. Shah N. ve ark., 2014). Peroksidasyon, membranların H⁺ ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinde artışına aksiyon potansiyelinde azalmaya, membran akışkanlığında bozulmaya neden olur (Catalá A., 2006). AYKH, basit yağlanma veya hepatosteatoz (nonalcoholic fatty liver NAFL) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olmak üzere ikiye ayrılır. (Christopher P. Day, Oliver F.V James, 1998; Fatıha Nassir and Jamal A., 2014). Akut veya kronik durumlarda, inflamatuvar hücrelerin karaciğere göç etmesine bağlı olarak hepatosit hasarı ve inflamasyon varlığına hepatit denir. Kronikleşen inflamasyon veya toksik hasara cevap olarak karaciğerde fibrotik doku birikimi olabilir (Barrett KE, Boitano S, Barman SM., 2012). Parankimal hasar ve buna bağlı fibrozis, karaciğerin tümüne yayılmış diffüz bir karakter göstererek karaciğerin mikrovasküler yapısının yeniden organize olmasına yol açmaktadır (Zakim D, Boyer TD, 2002). Karaciğerde hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodül oluşumu ve fibroz doku yönünde bozularak değişmesiyle oluşan ilerleyici bir hastalık olan siroz, ülkemizde en fazla kronik viral hepatit B, hepatit C, alkolik ve hepatobiliyer hastalıklara sahip bireylerde görülür. Karaciğer sirozu, HSK için ana risk faktörü olarak kabul edilir (S. Mittal and H. B. El-Serag, 2013) ve HSK'nın gelişiminde oksidatif stresin rolü hakkındaki çalışma sayısı az olmasına rağmen oksidatif stres ve karaciğer kanseri patogenezi arasındaki ilişki giderek dikkat çekmektedir (Zhanpeng W. et al, 2016).

Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, eşleşmemiş elektronlara sahip, genellikle kararsız ve oldukça reaktif olan atom veya moleküllerdir. Biyolojik sistemlerde oksijen ve azot kaynaklı iki tip serbest radikal türü vardır.

- Bazı reaktif oksijen türleri; hidrojen peroksit, süperoksit radikali, peroksil radikali, organik peroksit radikali, hidroksil radikali, moleküler oksijen,
- Bazı reaktif nitrojen türleri; peroksinitrit, nitroz asit, azot dioksit, nitrik oksit.

Serbest radikallerin 3 yolla oluştuğu kabul edilir.

1. Kovalent bağlı bir molekülde ortak elektronlardan birinin kalıp homolitik bölünmesiyle
 2. Normal bir molekülün bir elektron kaybetmesiyle
 3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesiyle
- ROT ve RNT özel kimyasal özelliklerinden dolayı, lipid peroksidasyonunu başlatabilir veya DNA iplikçiklerinin

parçalanmasına neden olabilir, aynı zamanda biyolojik membran ve dokulardaki molekülleri okside ederek hasarlara neden olabilirler. Bununla birlikte, vücut ROT/RNT'yi belli bir dereceye kadar kaldırdığı için bu reaktif türler, fizyolojik şartlar altında vücutta herhangi bir tehdit oluşturmazlar (Mc Cord, J.M., 2000; Apel, K., Hirt, H., 2004). ROT üretimi, sinyal iletim yolları, işgalci mikroorganizmalara karşı savunma ve büyümenin veya ölümün teşvikine yönelik gen ifadesi de dâhil olmak üzere hücresel işlevlerin yerine getirilmesinden sorumlu olan aerobik yaşamın doğal bir parçasıdır.

Serbest Radikal Oluşturan Bazı Faktörler; Uv ışınları, biyokimyasal redoks reaksiyonları, radyasyon, sigara, stres, ilaçlar, alkol vb.

Serbest Radikal Oluşturan Başlıca Mekanizmalar

1. Otooksidasyon
 - a) Geçiş metal iyonlarının etkisi
 - b) Fotooksidasyon
2. Enzimatik Oksidasyonlar
 - a) Ksantin oksidaz (XOD)
 - b) NADPH oksidaz
 - c) Nötrofil miyeloperoksidaz
3. Halojenlenmiş Hidrokarbonlar (Chen H, Tappel A.L., 1996).

Oksidatif Stresin Hücresel Lipit Yapıları Üzerine Etkisi

ROT biyolojik hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açar ve lipid peroksidasyonunu başlatırlar. ROT içerisinde hidroksil radikali (OH•) en güçlü reaktiviteye sahip radikaldir. Yüksek reaktiviteye sahip bu radikaller PUFA'lara saldırarak bir hidrojen atomunun metilen grubundan kopmasına neden olur ve metilen grupta karbon üzerinde bir tane eşleşmemiş elektron kalır. Hidrojen kaybeden yağ asiti moleküler olarak tekrardan düzenlenerek konjuge dien yapısına geçer ve sonra oksijenle birleşerek lipid peroksil radikallerine dönüşür.

Antioksidanların eksikliğinde peroksil radikalleri birbirleriyle çapraz kovalent bağ oluşturarak membran yapısının bozulmasına, aksiyon potansiyelinin azalmasına, membranların H⁺ ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinin artmasına neden olur. Bu şekilde hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelmektedir (Catalá A., 2006).

Oksidatif Stresin Hücresel Protein Yapıları Üzerine Etkisi

Başta hidroksil radikali olmak üzere ROT, hücre içindeki proteinler üzerinde bazı oksidatif modifikasyonlara yol açar. Hücredeki protein yapıları okside olduklarında ise yan zincirlerinde karbonil gruplar meydana gelir. Sonuçta hücre iskeletini oluşturan proteinlerde ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olur (Rao RS, Moller IM., 2011).

Oksidatif Stresin DNA'ya etkisi

Yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikalleri, DNA'ya etki ederek; çift bağlara H atomu eklenmesine veya 2-deoksiribozun

C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkmasına neden olur. Sonuçta hidroksihidroperoksit, 5-hidroksimetilurasil, 5-formilurasil, 5-hidroksi 5-metilhidantoin ve timin glikol oksidasyon ürünleri oluşur. Hidroksil radikalleri guanin molekülünde sekizinci pozisyonda etkileşerek oksidasyona neden olur. Değişikliğe uğrayan DNA'nın oksidatif hasarı sonucunda 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) oluşmuş olur. Ayrıca Cu^{+2} iyonları DNA'da özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlanır ve H_2O_2 ile etkileşime girerek DNA hasarına neden olurlar. Oksidatif stresin DNA üzerine olan diğer etkisi ise oluşan baz radikallerinin proteinlerin aromatik aminoasitleri ile birleşerek "DNA-protein" çapraz bağları oluşturmasıdır (Hu JJ, Dubin N, Kurland D ve ark., 1995). Hücrelerin H_2O_2 veya diğer oksidan maddelere maruz kalınması sonucu DNA tamir mekanizmaları baskılanmakta dolayısıyla DNA hasarı da artmış olmaktadır. DNA hasarı ile ilişkili olarak karsinogenezis en önemli patolojik süreç olup oksidatif hasarın karsinogenezisin başlangıç, ilerleme ve malign dönüşüm evreleri üzerinde önemli bir rol üstlendiği varsayılmaktadır (Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA, ve ark., 2000).

Karaciğer

Karaciğer Anatomisi

Karaciğer yaklaşık 1,5 kg ağırlığında, kırmızımsı kahverengi renkli, vücudun hacimce en büyük organı ve aynı zamanda hem endokrin hem de ekzokrin özellikte bir bezidir. Diyaframın hemen altında abdominal boşluğun sağ tarafında yer almaktadır. Sol lob (lobus hepatis sinister) ve sağ lob (lobus hepatis dexter) olmak üzere iki büyük lobu bulunmaktadır. Karaciğerde bulunan kanallar ve damarlar; Hepatik arter, hepatic ven, hepatic portal ven ve safra kanallarıdır (Moore, K.L., A.F. Dalley, and A.M. Agur, 2013).

Karaciğer Embriyolojisi

Karaciğer, gebeliğin dördüncü haftasında ön bağırsağın kaudalinden ventral yönde bir çıkıntı (hepatik divertikül) şeklinde belirir. Hepatik divertikülün daha geniş olan kraniyal parçası ilk karaciğer taslağı olarak bilinir. Çoğalan endodermal hücreler, ağ şeklinde yayılmış hepatosit kordonlarını ve intrahepatik safra kanallarının içini döşeyen epitel hücrelerini oluştururlar. Hepatik kordonlardan hepatic sinüzoidlerin taslakları meydana gelir. Onuncu haftada hepatic sinüzoidler içerisinde kan üretimi başlar ve gebeliğin ikinci ayına kadar sürer. On ikinci haftada, safra kesesi ve sistik kanallar gelişerek safra kanalını oluşturur. Hepatik kanallara bağlanmasıyla birlikte karaciğer hücreleri üretilen safrayı duodenuma gönderir (Moore, K., T. Persaud, and M. Torchia, 2002).

Karaciğer Histolojisi

Yetişkin bireylerde karaciğerin büyük bir kısmı, hepatosit kordonlardan meydana gelmiş parankimden oluşur. Diğer kısmı ise organı çevreleyen "glisson kapsülü" ve parankimi

destekleyen "stroma" kısmından oluşur. Kapsülün çevresi, seröz bir kılıf ile örtülmüştür.

Hepatosit kordonlarının arasındaki vasküler kanallara sinüzoid adı verilmektedir. Komşu hepatositlerin yüzeylerindeki olukların birbirleriyle denk gelmesiyle safra kanalikülleri oluşur. Safra kanalikülleri ise karaciğer lobülleri kordonları boyunca anastomoz yaptıktan sonra karmaşık bir ağ oluşturarak portal alanlarda sonlanırlar.

Safra, lobüller boyunca devam eden safra kanalları ya da hering kanalı ile periferde doğru taşınır. Sinüzoid endoteli ile hepatositler arasındaki alana "Disse aralığı" adı verilir. Bu alanda karaciğer hücreleri ile kan arasında madde alışverişi gerçekleşmektedir.

Karaciğer asinüsü (hepatik asinüs) en küçük fonksiyonel birimi temsil etmektedir. Karaciğer asinüslerindeki hepatositler, üç adet zondan oluşur. Zon 1, oksijen ve besin bakımından en zengin kanı almaktadır. Buradaki hepatositler yüksek metabolik hızla sahip olup glikojen ve lipid depolar. Zon 3, oksijen ve besin içeriği en düşük olan kanı almaktadır. Bu bölge ise iskemik nekroz ve lipit birikiminin ilk görülmeye başlandığı yer olup ilaç ve alkol detoksifikasyon alanıdır. Zon 2, zon 1 ve zon 3 arasındadır. Bu zonlar özellikle karaciğerin dejenerasyonunda, rejenerasyonunda ve toksik etkilerin yorumlanmasında önemlidir (Ross, M.H., G.I. Kaye, and W. Pawlina, 2014).

Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğerin görevi üç ana başlık altında toplanmaktadır.

- 1- Kanın depolanması ve filtrasyonu
- 2- Metabolik işlev
- 3- Safranın üretimi

Karaciğerin fonksiyonel birimi silindirik yapıdaki (0.8-2 mm çaplı) karaciğer lobülüdür. Bu lobüller santral venden periferde doğru uzanmış hepatic hücresel kordonları oluşturur. Komşu hücreler arasındaki safra kanalcıkları, lobül çevresinde portal alanlardaki safra kanallarına iletilir. Ayrıca karaciğer lobüllerini birbirinden ayırmış fibröz septalar içindeki küçük portal venüller, portal alanlardaki portal venler ile gastrointestinal kanal venlerinden kanlarını almaktadırlar. Bu venüllerden gelen kan, önce sinüzoidlere oradan da lobül merkezindeki santral vene iletilir. Portal alanlar içindeki hepatic arteriyoller ise arteriyel kanı doğrudan sinüzoidlere iletirler. Sinüzoidlerde hepatositlerin yanı sıra kupffer hücreleri ve endotel hücreleri de bulunmaktadır (Hall, J.E., 2010).

Karaciğer Hastalıkları

Karaciğerin Hasara Karşı Cevabı

Karaciğer çeşitli neoplastik hastalıklar, metabolik, mikrobiyolojik ve toksik ajanlar ile bazı dolaşım bozukluklarından etkilenebilir. Karaciğer, hasar verici ajanlara karşı beş şekilde cevap verir:

1. İnflamasyon
2. Dejenerasyon
3. Nekroz

4. Fibrozis

5. Siroz

Akut veya kronik durumlarda, inflamatuvar hücrelerin karaciğere göç etmesiyle ilişkili olarak hepatosit hasarı ve inflamasyon varlığına hepatit denir. Karaciğer hasarının diğer bir tipi olan dejenerasyonda yağ ve diğer maddeler hepatosit sitoplazmalarında birikerek şişme veya balonlaşma gözlenir. Lipitlerin hepatosit sitoplazması içinde birikmesine “steatoz” denir. Mikroveziküler steatoz ve makroveziküler steatoz olmak üzere ikiye ayrılır.

Karaciğerde hasara yol açabilecek herhangi bir olay “hepatosit nekrozuna” yol açabilir. İskemik nekroz (soluk boyanan mumyalaşmış hepatositler) ve litik nekroz (ozmotik etkiyle şişip parçalanmış hepatositler) olmak üzere iki tipi vardır. Kronikleşen inflamasyon veya toksik hasara cevap olarak karaciğerde fibrotik doku birikimi olabilir. Diğer lezyonlardan farklı olarak ilerlemiş fibrojenizde geri dönüşüm genelde zordur.

Karaciğerde, parankimal hasar ve fibrotik süreç nedeniyle rejenere hepatositlerden oluşmuş ve skar doku ile çevrelenmiş nodüller oluşur ki bu duruma “siroz” adı verilir. Sirotik bir karaciğer kontrakte olarak küçülür, şekli bozulur, soluklaşarak skar bir dokuyu andırır hale gelir. Sirozlu birçok hastada portal hipertansiyon ile ilişkili komplikasyonlar, karaciğer yetmezliği devamında hepatosellüler karsinom ve ölüm meydana gelir (Barrett KE, Boitano S, Barman SM., 2012).

Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı

AYKH, alkol veya sekonder nedenler olmaksızın gelişen karaciğer yağlanması olarak bilinmekte ve gelişmiş ülkelerde en yaygın görülen bir karaciğer hastalığıdır. Yavaş ilerleyen bu hastalık kendini yağlanmış karaciğerden siroza kadar geniş bir yayılım gösterebilir (Singal AK, Hasanin M, Kaif M, ve ark., 2016). AYKH, trigliserid formunda aşırı yağ birikimi ile karakterize bir durum olup obezite, dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin karmaşık bir

etkileşimini içermektedir (Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, ve ark., 2011).

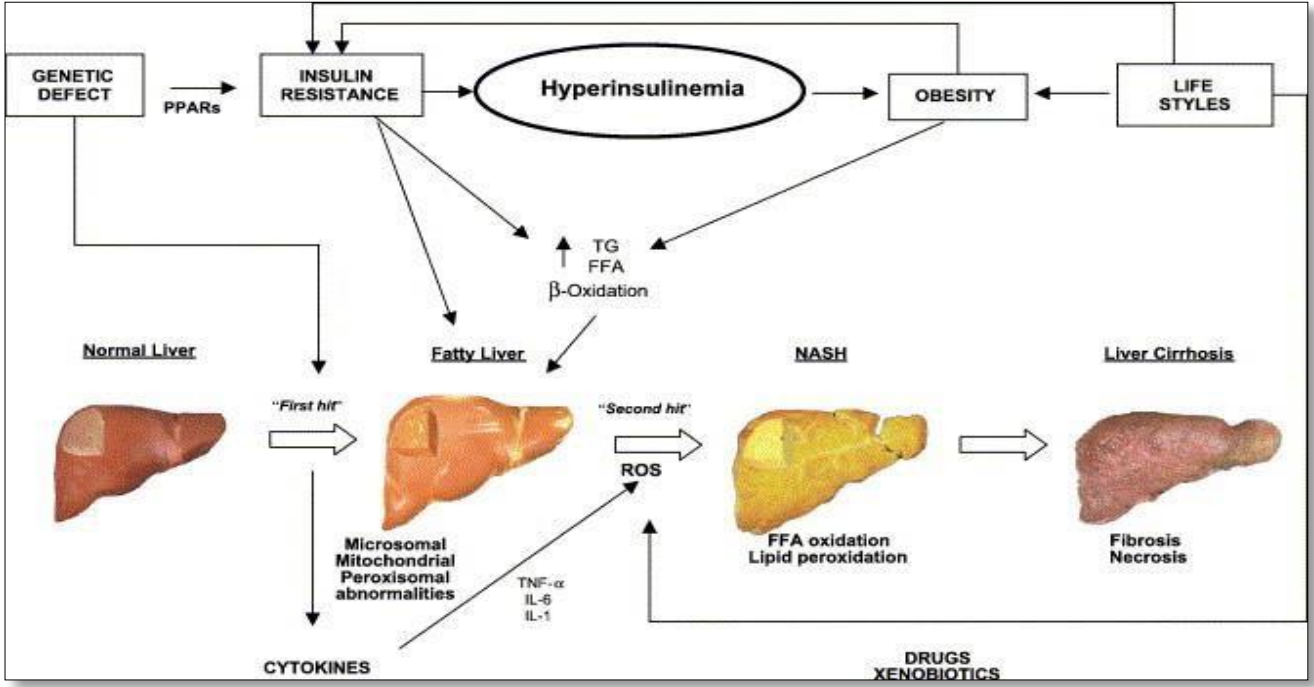
AYKH tanısı için hepatik steatozun histopatolojik görüntülenmesi ve sekonder nedenlerin dışlanması gerekir. Hepatosteatozun iki tipi mevcuttur;

- 1) Makroveziküler steatoz: Nükleusun yerini değiştiren büyük lipit damlacığının varlığına denir. Aşırı alkol tüketimi, Hepatit C ve bazı ilaçlar nedenleri arasındadır.
- 2) Mikroveziküler steatoz: Nükleusun yerini değiştirmeyen çok sayıdaki küçük lipit damlacığının varlığına denir. Reye sendromu, gebelik, HELLP (hemolysis, elevated liver enzmymes, low platelet) sendromu nedenleri arasındadır.

AYKH, basit yağlanma veya hepatosteatoz (nonalcoholic fatty liver NAFL) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olmak üzere ikiye ayrılır. NAFL, karaciğerde hepatosit hasarlanması ve balonlaşma olmadan %5 yağlanma ile karakterizedir. Hepatosellüler hasar veya fibrojenizis görülmez ve bazı hasta bireylerde hafif inflamasyon eşlik eder. NASH ise hepatositlerde %5 yağlanma, nekroinflamatuvar değişiklikler (megamitokondriyer vb.) inflamasyon, balonlaşma, dejenerasyon ve fibrozis ile karakterizedir. (Christopher P. Day, Oliver F.V James, 1998; Fatima Nassir and Jamal A., 2014).

AYKH patogenezinde genellikle çift vuruş hipotezi kullanılmaktadır (Jou J., Choi S.S., Diehl A.M, 2008). İlk vuruş, diyetle aşırı yağ tüketimi ve/veya insülin direnci nedeniyle miktari artan serbest yağ asitlerinin karaciğerde emilmesi ve bunun ardından gelişen karaciğer yağlanmasıdır. İkinci vuruş ise, hepatositler, yağ doku hücreleri, kupffer hücreleri, inflamatuvar sitokinler ve ROT rol aldığı karmaşık reaksiyonlar sonucu inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanan olaylar sürecini ifade etmektedir.

Karaciğer tarafından emilen serbest yağ asitleri lipogenezis yoluyla trigliseritlere dönüşebilir ve/veya mitokondrilerce oksidasyona uğrayabilirler. Bunun sonucunda da karaciğer hasarı, inflamasyon ve fibrozise meydana gelmektedir (Edmison J., McCullough A.J., 2007) (Şekil 1).



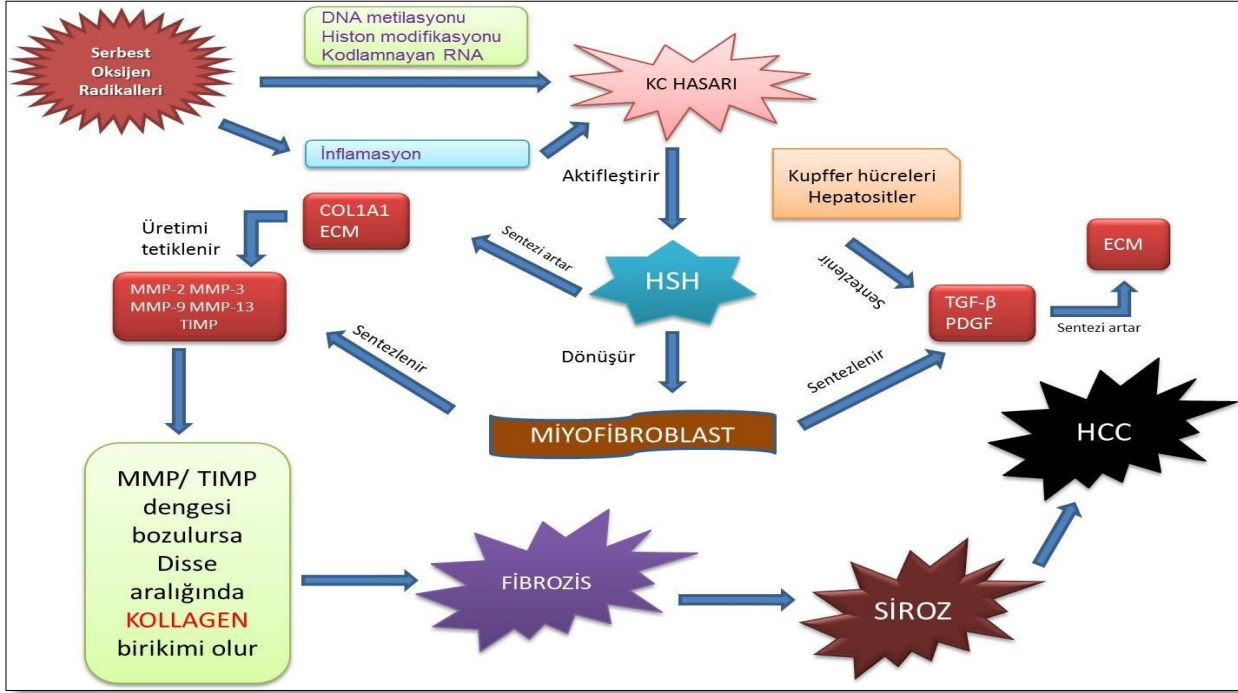
Şekil 1: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında çift vuruş hipotezi ve sonuçları

Fibrozis

Karaciğer fibrozisi, sindirim sistemi hastalıkları içinde ölümün en sık gözlemlendiği ve siroz gelişimi ile birlikte ilerleyen, kronik karaciğer hastalıklarından biridir. Kronik karaciğer hastalığı, hepatit B ve hepatit C infeksiyonları ve sirozun en sık nedenlerinden biridir. Hasarı tamir etmeye yönelik bir iyileşme süreci olan karaciğer fibrozisi, ESM komponentlerinin artması (fibrojenesis) ile tanımlanan dinamik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisini tetikleyen diğer etmenler ise otoimmün hastalıklar, helmantik infeksiyonlar, aşırı bakır veya demir yüklenmesi ve safra yolu tıkanmalarıdır (Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenovich D, 2007).

Normal karaciğer dokusunda yer alan hepatik stellat hücreleri (HSH), oksidatif stres veya herhangi bir uyarın ile hasar görürse bu hücreler inflamatuvar sitokinlerle aktive olur ve kollajen, fibronektin, laminin ve proteoglikan gibi ESM proteinleri üreten miyofibroblast hücre fenotipine dönüşür.

Özellikle kollajen fibrilin miktarının artması fibrozisin en yaygın özelliğidir (Hernandez-Gea V, Friedman SL, 2011). Karaciğer profibrojenik bir hasar ile etkilendiğinde Matriks metalloproteinaz/Tissue inhibitor of Metalloproteinases (MMP/TIMP) oranı bozulur. HSH'lerin aktivasyonu ile beraber COL1A1 gibi ESM proteinlerinin sentez ve sekresyonu da artar. Bu aktivasyon ile birlikte MMP-1 ve MMP-13'ün oluşumu da tetiklenir. Aktif olmuş HSH'ler özellikle MMP-2'nin mRNA ekspresyonunu artırarak enzimin aktif formunun sekresyonuna neden olur. MMP-2 ise jelatinazın etkisiyle normal ESM yapısını bozup Disse aralığında Tip IV kollajen yerine daha çok Tip I ve Tip III gibi kollajenlerin dominant hale gelmesine sebep olur. Ayrıca PDGF, TGF-β1 ve MMP-2 oksidatif stres ilişkili sinyal yollarını etkileyerek HSH göçünü ve çoğalmasını artırarak fibrozis doku gelişimini hızlandırır. (Puche JE, Saiman Y, Friedman SL, 2013) (Şekil 2).



Şekil 2: Fibrozis oluşum mekanizması

Siroz

Siroz terimi otopside karaciğerin portakal kabuğu gibi görüldüğü için eski Yunancada bir terim olan “scirrhus” kelimesinden köken alır (Mc Cormick PA., 2011). Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olup yaygın fibrozis ve karaciğer normal yapısının yerini anormal non organize rejeneratif nodüllere bırakması ile karakterize diffüz bir patoloji olup sonuçta karaciğerin normal yapı ve fonksiyonunun bozulduğu bir tablo ortaya çıkar. Parankimal hasar ve buna bağlı fibrozis, karaciğerin tümüne yayılan diffüz bir karakter göstermektedir. Karaciğerin mikrovasküler yapısının yeniden düzenlenmesine neden olur; bu düzenlenme neticesinde karaciğere gelen kanın bir kısmı hepatositlere geçmeden doğrudan sistemik dolaşıma katılır. (Zakim D. Boyer TD. 2002). Karaciğer yapısının hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku yönünde bozularak değişmesi sonucu oluşan ilerleyici bir hastalık olan siroz, ülkemizde en fazla kronik viral hepatit B, hepatit C, alkolik ve hepatobiliyer hastalıklara sahip bireylerde görülür. Bunların dışında genetik aktarımlı metabolik hastalıklar, hepatic venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebepleri arasındadır.

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümü ve nodüllerin özelliklerine göre üç tane morfolojik tipi vardır.

Bu morfolojik tipler ve özellikleri aşağıdaki gibidir.

- 1) Makro nodüler siroz: Değişik çaptaki nodüller ve septalar ile karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye kadar ulaşabilmektedir. Septumlar genellikle kalın olup postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girmektedir.
- 2) Mikro nodüler siroz: 1 cm'den daha küçük ve eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girmektedir.
- 3) Miks nodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikro nodüler tiplerin özellikleri birlikte gözlenmektedir.

Sirozun başlangıcında etyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen hepatoselüler hasarlanma ve buna eşlik eden iltihabi infiltrasyon mevcuttur. Oksidatif stres kaynaklı iltihabi infiltrasyonun uzun sürmesi karaciğerde aşırı bağ doku artışını ifade eden fibroze neden olmaktadır. İlerleyen fibrozis, karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler yapısını bozmakta ve bir süre sonra karaciğer sirozu gelişmektedir. (Paradis V, Dargere D, Vidaud M, ve ark., 1999). Karaciğer hasarında aktivasyon devam ettikçe stellat hücrelerde sırasıyla;

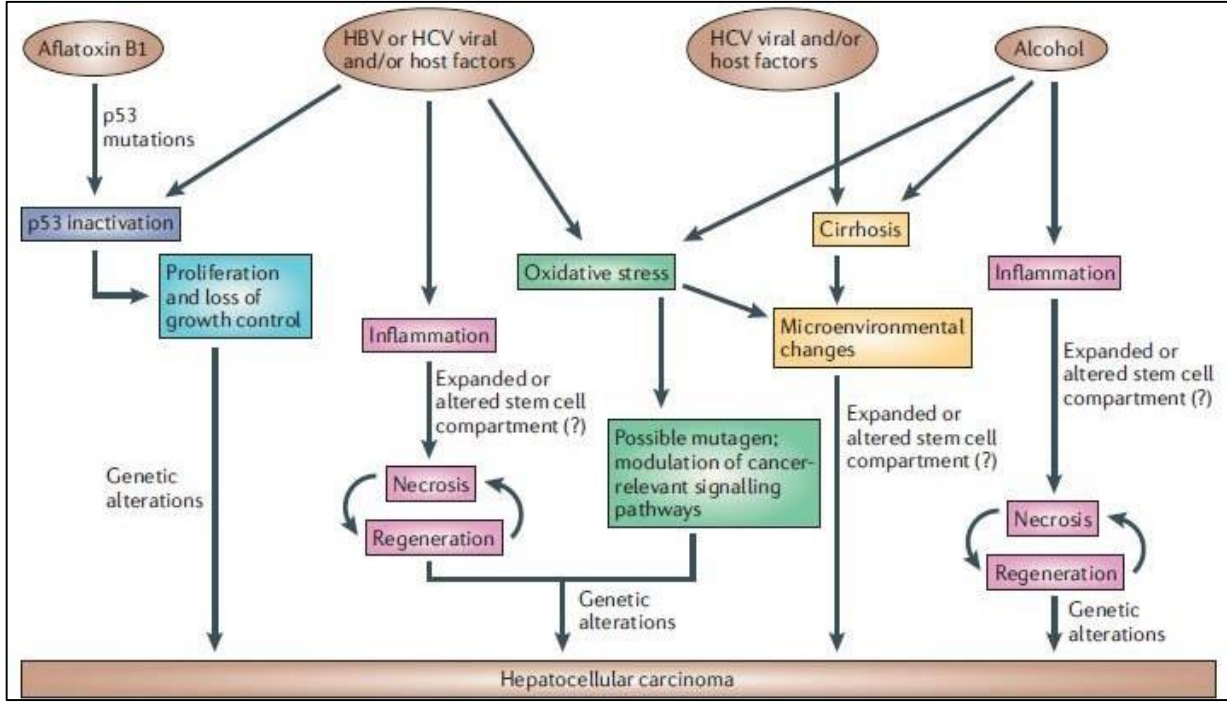
Proliferasyon, kemotaksis, fibrogenesis, kontraktilite, matriks degradasyonu, retinoid kaybı, lökosit kemoatraktanı ve sitokin salıverilmesi gibi fenotipik cevaplar gözlenir (Akdemir B., 2012).

Hepatoselüller Karsinoma

HSK, hepatositlerden köken almış ve karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörüdür. Karaciğer sirozu, HSK için ana risk faktörü olarak kabul edilir ve ilişki oranı % 80-90'lara çıkar. HSK'nın gelişiminde oksidatif stresin rolü hakkındaki çalışma sayısı az olmasına rağmen oksidatif stres ve karaciğer kanseri patogenezi arasındaki ilişki giderek dikkat çekmektedir. HSK vakalarının % 80'inden fazlasının kronik Hepatit B veya Hepatit C enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (S. Mittal and H. B. El-Serag., 2013). Diğer kanser tiplerinde olduğu gibi, HSK'ın etiyojisi ve karsinojenezi multifaktöriyel ve çok aşamalıdır. HSK'ın çok adımlı süreci, inflamasyon, hücre ölümü, siroz ve rejenerasyon, displazi ve son olarak HSK üreten kronik karaciğer hasarı haline ayrılabilir (Yıldız E., 2002) (Şekil 3). (Thorgeirsson, S.S. and J.W. Grisham, 2002).

Sonuç

Sonuç olarak, gıdalar ile birlikte alınan yağ miktarında artma, insülin direncinin varlığında artan lipoliz ve fazla şeker tüketimi sonucu lipogenezin artması gibi durumlar karaciğerin yağlanması neden olur. Hepatositlerde antioksidan sistemin yetersizliği sonucu detoksifikasyon mekanizmalarında bir sorun olmakta bu durum ise hücre içinde serbest yağ asitleri ve/veya kolesterol birikimine neden olmaktadır. Karaciğerde toplanan bu yağlar, hepatositlerde endoplazmatik retikulumda strese neden olup apoptozisi başlatmaktadır. Böylece ROT sisteminin normalden daha fazla aktif olmasına ve oksidatif strese sebep olmaktadır. Oksidatif stresle birlikte mitokondrilerde ROT ve inflamatuvar sitokin salınımı tetiklenir ve oluşan bu maddeler, mitokondrinin DNA'sına etki ederek TNF- α üretilmesine sebep olmaktadır. TNF- α ve sitokinler ise Kupffer hücrelerini aktive ederek, karaciğerde inflamatuvar olayların tetiklenmesiyle steatohepatit ve fibrozis gelişimini başlatmaktadır. İlerleyen süreçte nekrozis ve apoptozis kaynaklı hepatosit kaybına bağlı siroz ortaya çıkmaktadır (Christopher P. Day, Oliver F.V James, 1998; Fatiha N. and Jamal A. 2014).



Şekil 3: Hepatoselüler karsinoma oluşumu

Kaynaklar

- Akdemir B. (2012). Likopen Ve Genisteinin Tiyoasetamid İle Oluşturulan Deneysel Karaciğer Sirozunda Koruyucu Rolü. Yayınlanmış Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- Apel, K. (2004). Hirt, H. Reactive oxygen species: Metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu. Rev. Plant Biol.* 55, 373–399.
- Barrett KE, Boitano S, Barman SM. (2012). Transport and metabolic functions of the liver. In Barrett K.E, Boitano S. Barman S.M. (eds): *Ganong's review of medical physiology*, ed 24. New York: McGraw-Hill.
- Catalá A. (2006). An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol.* 38: 1482-1495.
- Chen H, Tappel A.L. (1996). Protection of multiple antioxidants against heme protein oxidation and lipid peroxidation induced by CBrCl₃ in liver, lung, kidney, heart, and spleen. *J. Agric. Food Chem.* 44(3); 854-858.
- Christopher P. Day, Oliver F.V JAMES (1998). Steatohepatitis: A tale of "two" hits? *AGA Volume 114, Issue 4, P-842-845.*
- Edmison J. Mc Cullough A.J. (2007). Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clinics in Liver Disease.* 11, 75–104.
- Fatiha Nassir and Jamal A. (2014). İbda Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 15(5): 8713–8742.
- Floyd RA. (1992). DNA damage and repair in Oxidative Damage and Repair. Davies KJA. Ed. Pergamon Press. 32;175-180.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*;15: 4405-4409.
- Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenovich D. (2007). Liver Fibrosis and Chronic Viral Hepatitis. *Arch Med Res.* 38: 644-51.
- Hall, J.E. (2010). Guyton and Hall textbook of medical physiology. Elsevier Health Sciences.: p.886-889.
- Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA, et al. (2000). The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis*.21: 167- 172.
- Hernandez-Gea V, Friedman SL. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech*; 6: 425-456,
- Hu JJ, Dubin N, Kurland D et al. (1995). The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. *Mutat Res*;336:193-201. 27
- Jou J. Choi S.S. Diehl A.M. (2008). Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease.* 28, 370–379.
- Mc Cormick PA. (2011). Hepatic Cirrhosis. In: *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System, 12th Edition.* doi:10.1002/9781444341294.ch7
- Moore, K.T. Persaud, and M. Torchia, (2002). İnsan embriyolojisi. Eds. Yıldırım, M., Okar, İ., Dalçık, H., Nobel Tıp Kitabevleri: 492-498.
- Moore, K.L. A.F. Dalley, and A.M. Agur, (2013). Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins.268-272.
- Paradis V, Dargere D, Vidaud M, et al. (1999). Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology*; 30: 968-976.
- Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. (2013). Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol*; 3: 1473-1492.
- Rao RS, Moller IM. (2011). Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics*;11: 4166-4173
- Ross, M.H. G.I. Kaye, and W. Pawlina, (2014). Histology: A Text and Atlas: With Cell and Molecular Biology. Lippincott Williams & Wilkins. 628-643.
- S. Mittal and H. B. El-Serag, (2013). Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 47, pp. S2–S6.
- Sies H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med.* 91:31-38.
- Singal AK, Hasanin M, Kaif M, et al. (2016). Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for simultaneous liver kidney transplantation in the United States. *Transplantation*;100:607–612
- Thorgeirsson, S.S. and J.W. Grisham. (2002). Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 31:339-46.
- Yıldız E. (2002) Hepatocellular Carcinoma Viral Etiology And Cellular Mechanisms. Doctor Of Philosophy The Institute Of Engineering And Science. The Department Of Molecular Biology And Genetics, Bilkent University, Ankara.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. (2011). Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the united states from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*;9: 524-530.
- Zakim D, Boyer TD. (2002). Hepatology: A Textbook of Liver Disease. New York: Saunders. 395-409.
- Zhanpeng W. Et al. (2016). Review Article Oxidative Stress and Liver Cancer: Etiology and Therapeutic Targets Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume, Article ID 7891574, 10 pages