



Karaciğerin Hücresel Yapısı ve Fonksiyonel Dinamikleri

Cellular Structure and Functional Dynamics of the Liver

  Neşe Eray Vuran

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Van, Türkiye

ORCID ID: Hatice Sınay Ütkü: <https://orcid.org/0000-0002-8648-2359>, Mustafa Altındiş: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Neşe Eray Vuran, e-posta / e-mail: neseeray@yyu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 05-09-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 20-10-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2026

Vuran EN, Karaciğerin Hücresel Yapısı ve Fonksiyonel Dinamikleri. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2026; 10(1):1-10

Öz

Karaciğer, olağanüstü yeteneklere ve çok çeşitli işlevlere sahip eşsiz bir organdır. Karaciğer, metabolizmada, detoksifikasyonda ve çok sayıda fizyolojik sürecin düzenlenmesinde hayati roller oynar. Sindirim sistemi, kardiyovasküler sistem, endokrin bezleri, böbrekler ve bağışıklık sistemi dâhil olmak üzere çeşitli organlar ve sistemlerle yakın etkileşime girerek homeostazı korur. Bu etkileşimler besin metabolizması, hormon düzenlemesi ve vücudun savunma mekanizmaları için gereklidir. Karaciğer aynı zamanda enerji dengesinin korunmasında önemli bir merkezdir; açlık ve tokluk durumlarına göre glikojen depolama, glukoneogenez ve lipogenez gibi süreçleri düzenler. Ek olarak, vücut ısısının korunmasına katkıda bulunur ve yaşlanmayla birlikte yapısal ve işlevsel değişiklikler gösteren dinamik bir organdır. Yapısal olarak karaciğer, metabolik süreçlerin ana yürütücüsü olan hepatositler, immün savunmadan sorumlu Kupffer hücreleri, vitamin A depolayan ve doku onarımında rol oynayan hepatik yıldız hücreleri ile seçici madde alışverişini düzenleyen karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinden oluşur. Bu hücre gruplarının her biri, karaciğerin safra üretimi ve salgılanması, bilirubin metabolizması, besinlerin işlenmesi, toksinlerin detoksifikasyonu, mineral ve vitamin depolanması, bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi, ayrıca vasküler ve hematolojik süreçlerin sürdürülmesi gibi çeşitli fizyolojik işlevlerini yerine getirmesine katkıda bulunur. Bu derlemede metabolizmanın merkezi olan karaciğerin hücresel bileşenleri ve işlevsel yönleri incelenmiş, karaciğerin metabolik bir güç merkezi ve sistemik homeostazın çok yönlü ve dinamik bir düzenleyicisi olarak üstlendiği roller ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler fizyoloji, fonksiyon, hepatosit, karaciğer, metabolizma

Abstract

The liver is a unique organ with extraordinary capabilities and a wide range of functions. It plays vital roles in metabolism, detoxification, and the regulation of numerous physiological processes. It maintains homeostasis by closely interacting with various organs and systems, including the digestive system, cardiovascular system, endocrine glands, kidneys, and immune system. These interactions are essential for nutrient metabolism, hormone regulation, and the body's defense mechanisms. The liver is also an important center for maintaining energy balance; it regulates processes such as glycogen storage, gluconeogenesis, and lipogenesis according to fasting and fed states. Additionally, it contributes to the maintenance of body temperature and is a dynamic organ that undergoes structural and functional changes with aging. Structurally, the liver consists of hepatocytes, which are the main executors of metabolic processes; Kupffer cells, responsible for immune defense; hepatic stellate cells, which store vitamin A and play a role in tissue repair; and hepatic sinusoidal endothelial cells, which regulate the selective exchange of substances. Each of these cell groups contributes to the liver's various physiological functions, such as bile production and secretion, bilirubin metabolism, nutrient processing, detoxification of toxins, storage of minerals and vitamins, regulation of immune responses, and maintenance of vascular and hematological processes. This review examines the cellular components and functional aspects of the liver, the central organ of metabolism, and addresses its roles as a metabolic powerhouse and a versatile, dynamic regulator of systemic homeostasis.

Keywords physiology, function, hepatocyte, liver, metabolism

GİRİŞ

1. Karaciğer

Karaciğer, üst karın boşluğunda bulunan, kırmızımsı kah-verengi, kama şeklinde intraperitoneal parankimal bir organdır.^{1,2} İnsan vücudundaki hem en ağır iç organ hem de en büyük bez olan karaciğer toplam vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturur ve yetişkin bir insanda yaklaşık 1500 g ağırlığındadır.^{2,3}

Karaciğer, metabolik ve biyokimyasal dönüşüm fabrikası olarak çalışır. Bu ikili görevleri yerine getirmek için anatomik olarak konumlandırılmıştır.³ Karın boşluğunun sağ üst kadranda, diyaframın hemen altında, midenin sağında yer alır ve safra kesesini örter.⁴ Karaciğer, posteriorda bir mezenter sistemi ile yerinde tutulur ve ayrıca falciform bağ yoluyla diyaframa bağlanır. Diyaframa bağlandığı üçgen çıplak alan dışında karaciğer, diğer organlara karşı sürtünmeyi azaltmaya yardımcı olan ince, çift katmanlı bir zar olan peritonla kaplıdır.⁵

Karaciğer yukarıdan bakıldığında iki kısma (bir sağ ve bir sol lob) ve aşağıdan bakıldığında dört kısma (sol, sağ, kaudat ve dörtlü loblar) ayrılır. Bu loblar hepatik arterin sağ ve sol dalları ve portal ven tarafından beslenir.³ Her bir lobül, temel metabolik hücreler olan milyonlarca hepatik hücreden (hepatosit) oluşur. Karaciğer mimarisi parankimi, bağ dokusu stroması, sinüzoidler ve perisinüzoidal boşlukları içerir. Bu bileşenler anatomik birimler, hepatik lobüller veya işlevsel birimler, portal lobüller olarak tanımlanmıştır.¹ Lobüller, Glisson kapsülü olarak bilinen tüm karaciğeri kaplayan lifli kapsülden uzanan ince, yoğun, düzensiz bir bağ dokusu tabakası tarafından bir arada tutulur.⁶

Karaciğer, hepatik arter ve portal ven tarafından aracılık edilen ikili kan tedarikine sahiptir. Hepatik arter, aorttan oksijen açısından zengin kanı taşıırken, portal ven, gastrointestinal sistemden, dalaktan ve pankreastan elde edilen sindirilmiş besinler açısından zengin kanı taşır. Hem hepatik arter hem de portal ven, karaciğer içinde karaciğer sinüzoidleri adı verilen küçük kılcal damarlara ayrılır. Bu

kan damarları, karaciğer sinüzoidleri olarak bilinen küçük kılcal damarlara bölünür ve daha sonra lobüllere yol alır.⁷ Lobüller, karaciğerin fonksiyonel birimleridir. Tek bir lobül yaklaşık bir susam tohumu büyüklüğündedir ve kabaca altıgen şeklindedir. Bir karaciğer lobülünde bulunan birincil yapılar Tablo 1'de gösterilmiştir.⁸

Karaciğere, dalak, bağırsak, mide ve pankreas dahil olmak üzere gastrointestinal organlar tarafından emilen veya salgılanan; glikoz, amino asitler, yağ asitleri, vitaminler, safra asitleri ve çeşitli toksinler gibi maddeleri içeren kan gelir. Karaciğer bu maddeleri ham madde olarak kullanır; onları değiştirir veya yeni kimyasallar sentezler. Bu ürünler daha sonra atılmak üzere kan dolaşımına veya safraya geri gönderilir.³

Tablo 1. Bir karaciğer lobülünde bulunan birincil yapılar.⁸

Lobül yapıları
✓Lobülün ana kültisini oluşturan hepatositler
✓Altıgenin her köşesinde bulunan portal triadları
✓Merkezi damar
✓Santral venden portal triadlarına akan karaciğer sinüzoidleri
✓Hepatik makrofajlar (Kupffer hücreleri)
✓Safra kanalikülleri
✓Disse Alanı- sinüzoidler ve hepatositler arasındaki küçük boşluk

Karaciğerin yaralanmalara karşı savunmasızlığı, kan dolaşımı ve sindirim sistemine olan anatomik yakınlığı kadar, ksenobiyotikleri yoğunlaştırma ve biyotransformasyon yeteneğiyle de ilişkilidir.³ Ancak bu savunmasızlık organın inanılmaz rejenerasyon kapasitesi ile aşılmıştır. Karaciğer, karaciğer-vücut ağırlığı oranının her zaman vücut homeostazisi için gerekenin %100'ünde olmasını sağlamak için rejeneratif mekanizmalar kullanan tek organdır.⁹

1.1. Karaciğerin Hücreleri

Karaciğer, metabolizmadaki ve besin maddelerinin sentezi, depolanması ve yeniden dağıtımındaki işlevleri nedeniyle organizma homeostazında merkezi bir rol oynar. Bu işlevler karaciğer hücreleri tarafından yerine getirilir. Karaciğer hücreleri çeşitli farklı şemalarla kategorize edilebilir. Geleneksel olarak, parankimal hücreler (karaciğer kütlelerinin

yaklaşık %75-80'ini oluşturan hepatositler) ve parankimal olmayan hücreler (kolanjiyositler (%1), karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (%12), yıldız hücreleri (%3), Kupffer hücreleri (%15), Pit hücreleri ve mezotel hücreleri) olarak sınıflandırılırlar.^{10,11} Alternatif olarak, karaciğer hücreleri epitel (yani hepatositler ve kolanjiyositler) ve epitel olmayan hücreler (yani geri kalan tüm hücre tipleri) olarak sınıflandırılabilir.¹⁰ Bir karaciğer, yalnızca yukarıda belirtilen hücre tiplerinin uygun sayıda bulunduğu doğru üç boyutlu yapıyı kanadığında fonksiyonel olabilir.

1.2. Hepatositler

Karaciğer parankimi esas olarak hepatositlerden oluşur. Hepatositler, bol miktarda eozinofilik granüler sitoplazmaya ve büyük merkezi olarak yerleştirilmiş yuvarlak çekirdeklere sahip poligonal epitel hücreleridir. Hepatosit çekirdekleri genellikle belirgin bir çekirdekçik içerir. Çift çekirdekli hepatositler (iki çekirdek içeren) nadir değildir.¹²

Hepatositler, karaciğer hücre popülasyonunun ve hacminin yaklaşık %80'ini meydana getirir. Vücuttaki toplam kan hacminin %12'sinden fazlası karaciğerde bulunur ve bu kan, uzun hepatosit kordonları boyunca ilerler. Bu sayede her hepatosit, karaciğerin fenestrelili damar ağı üzerinden plazma ile çift yönlü madde değişimine olanak tanıyan geniş yüzeyleri aracılığıyla sürekli olarak kanla temas halindedir.¹³

Hepatositler çok sayıda ve oldukça büyük mitokondrilerin yanı sıra lizozomlar ve peroksizomlar içerirler.¹⁴ Aynı zamanda geniş bir endoplazmik retikulum ve golgi ağının varlığı hepatositin salgılayıcı bir işgücü olarak rolünü vurgular.¹³

Karaciğerin majör parankimal hücreleri olan hepatositler, metabolizma, detoksifikasyon ve protein sentezinde görev alan karaciğerin birincil işlevsel hücreleridir.^{13,14} Hepatositler, glikojen depolama ve glukoneogenez dahil olmak üzere karbonhidratları, lipitleri ve proteinleri metabolize

etmekten sorumludurlar. Hepatositler ayrıca albümin ve pıhtılaşma faktörleri gibi temel kan proteinlerini sentezler ve lipit sindirimi ve emilimi için safra üretirler. Ek olarak, bu hücreler öncelikle sitokrom P450 enzimleri tarafından aracılık edilen enzimatik reaksiyonlar yoluyla ilaçları, toksinleri ve metabolik atıkları işleyerek kanı detoksifiye ederler.¹⁴

Karaciğer lobülü içindeki hepatositlerin işlevi, periportal veya perivenöz alanlara yakınlığa bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterir. Periportal tip hepatositler genellikle daha küçüktür, ancak daha büyük mitokondriye ve perivenöz tipe kıyasla daha büyük bir golgi aygıtına sahiptir. Öte yandan perivenöz hepatositler daha büyük endoplazmik retikulumuna sahiptir.¹⁵ Fonksiyonel olarak periportal hepatositler glukoneogenezde daha fazla rol alırken perivenöz glikolizde rol oynar.¹⁶ Ek olarak perivenöz hepatositler, P450'ye bağlı hidroksilasyon reaksiyonları ve glutamin sentetaz açısından baskındır.¹⁷

1.3. Endotel Hücreleri

Karaciğer endotel hücreleri, karaciğerin sinüzoidal yapısını oluşturur ve diğer vasküler endotel hücrelerden özellikle benzersiz fenestre morfolojileri nedeniyle belirgin şekilde farklılaşmıştır. Bu hücreler, karaciğerin vasküler sisteminde kan ile hepatositler arasındaki madde alışverişini düzenleyen bir bariyer görevi görür.¹⁸

Karaciğer endotel hücreleri, genellikle 100 ila 200 nm çapında değişen küçük gözenekler olan fenestrasyonlara sahiptir. Bu fenestrasyonlar kümeler halinde düzenlenmiştir ve bazal laminadan yoksundur. Bu da onları memeli vücudunun en geçirgen endotel hücreleri yapar.¹⁹ Bu sayede kan ile Disse boşluğu arasında çözünen maddelerin ve parçacıkların etkili bir şekilde aktarılmasını sağlar. Bu yapısal adaptasyon, hepatositlerin besinlere, hormonlara ve diğer moleküllere erişimini kolaylaştırır. Dahası, sinüzoidal endotel hücreleri filtrasyon ve endositoz yoluyla makromoleküllerin ve patojenik parçacıkların temizlenmesine katkıda bulunur.^{18,20}

1.4. Ito Hücreleri

Hepatik yıldız hücreleri olarak da bilinen Ito hücreleri, karaciğerde bulunan özel parankimal olmayan hücrelerdir. Ito hücreleri, endotel hücreleri ve hepatositler arasında bulunan dar bölge olarak tanımlanan Disse alanı denilen perisinüzoidal bölgede bulunurlar.²¹ Normal karaciğerdeki Ito hücreleri, yuvarlak veya oval çekirdekli düzensiz yıldız şekilli hücre gövdelerine sahiptir.²²

Ito hücreleri, karaciğerin başlıca A vitamini depolayan hücreleridir ve karaciğer gelişimi, rejenerasyonu ve doku homeostazında roller oynarlar. Sağlıklı bir karaciğerde, vücudun A vitamininin yaklaşık %80'i bu hücrelerde lipid damlacıkları şeklinde depolanır.²³ Bu işlev Ito hücrelerinin, görme, bağışıklık fonksiyonu ve hücre sel farklılaşma gibi olaylarda gerekli A vitamini metabolizmasındaki yerini vurgular.

Fizyolojik koşullar altında, Ito hücreleri düşük proliferatif aktivite ve sınırlı hücre dışı matris üretimi ile karakterize edilen durgun bir durumda kalırlar. Karaciğer hasarına yanıt olarak, Ito hücreleri hareketsiz bir durumdan miyofibroblast benzeri bir fenotipe geçiş yaparak bir aktivasyon sürecinden geçer. Transforming büyüme faktörü beta (TGF- β), yıldız hücrelerini aktive eden sinyallerden biridir. TGF- β 'nin SMAD proteinleri üzerinden ilettiği sinyal, kolajen I, fibronektin ve proteoglikanlar gibi hücre dışı matris bileşenlerini kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırır ve böylece bu genlere ait mRNA'ların daha yüksek bir transkripsiyonel hıza ulaşmasına yol açar. Bu aktivasyon, aşırı hücre dışı matrisin biriktiği ve normal karaciğer mimarisinin bozulmasına yol açan patolojik bir süreç olan karaciğer fibrozunun bir özelliğidir.^{24,25} Bununla birlikte, TGF- β aracılı bu sinyalizasyon aynı zamanda hepatosit proliferasyonu ve doku onarımının düzenlenmesinde de rol oynamakta; aktifleşen Ito hücreleri tarafından üretilen hepatosit proliferasyon faktörleri, anjiyojenik faktörler ve yeniden şekillendirilmiş hücre dışı matris yoluyla karaciğer rejenerasyonuna katkı sağlamaktadır.²⁶

1.5. Kupffer Hücreleri

Memelilerin karaciğerinde bulunan makrofaj popülasyonu, büyük ölçüde yolk kesesindeki eritro-miyeloid öncül hücrelerden köken alan ve Kupffer hücreleri olarak adlandırılan hücrelerden oluşur. Buna karşılık, dolaşımdaki kan monositlerinden türeyen makrofajlar, toplam karaciğer makrofajlarının yalnızca küçük bir bölümünü oluşturur.²⁷ Kupffer hücreleri, karaciğerin savunma sisteminde ön safta yer alır. Psödopod adı verilen ince sitoplazmik uzantılara sahip hücrelerdir. Bu uzantılar, sinüzoidal lümeneye doğru ilerleyerek kan akışıyla taşınan patojenleri, toksinleri ve hücre artıklarını algılamalarını sağlar. Bu hücreler, portal venden gelen kanı sürekli olarak izler ve yaşlanmış eritrositlerin, mikroorganizmaların ve endotoksinlerin fagositoz yoluyla uzaklaştırılmasında görev alır.²⁸

Fagositoza ek olarak Kupffer hücreleri, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi rol oynar. Bu hücreler, köken aldıkları hücre tipleri ve üstlendikleri görevler açısından çeşitlilik gösteren dinamik hücrelerdir. Çevreden gelen kimyasal sinyallere hızla uyum sağlayarak hem yapılarını hem de işlevlerini kısa sürede değiştirebilirler; yani buldukları ortamın gereksinimlerine göre davranışlarını esnek biçimde düzenleyebilirler.²⁷ Kupffer hücrelerinin aktivasyonu, bu hücrelerin klasik M1 veya alternatif M2 makrofajlarına farklılaşmasına yol açar. Makrofajların farklılaşması, metabolik değişiklikleri ve özelleşmiş gen ifade (ekspresyon) örüntülerinin oluşumunu tetikler. Aktive olmuş Kupffer hücreleri, doğal bağışıklık hücrelerini hasarlı bölgeye çekmek ve onların farklılaşmasını sağlamak amacıyla çok sayıda inflamatuvar kemokin ve sitokin sentezleyip salgılar.²⁸ M1 makrofajlar, TNF- α , IL-6, IL-12 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu ile karakterizedir. Buna karşılık, M2 makrofajlar, proinflamatuvar sitokinleri düşük düzeyde, ancak IL-10 ve IL-1 antiinflamatuvar araçlarda artmış ekspresyon gösterirler.^{29,30}

Sinüzoidlerdeki stratejik konumları sayesinde, portal veya arteriyel dolaşım ile karaciğere ulaşan patojenleri hızla ta-

nır ve fagosite ederler. Bağırsaktan gelen zararlı maddelere karşı da ilk savunma hattını oluştururlar; böylece bu maddelerin karaciğer bariyerini aşarak sistemik dolaşıma karışmasını önlerler.^{29, 31}

Kupffer hücreleri inflamatuvar ve bağışıklık tepkilerini düzenleyen çeşitli sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, ayrıca reaktifoksijen türleri (ROS) salgırlarlar. Kupffer hücrelerinden salınan TNF- α , interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) aracılığıyla hepatositlerde akut faz protein sentezinin indükler. Yine, bu hücreler tarafından üretilen prostaglandinlerin, hepatositlerin glikojen yıkımı (glikojenoliz) ve oksijen tüketimi üzerindeki düzenleyici etkileri yer alır. Hepatik doğal öldürücü hücrelerin (NK hücreleri) farklılaşması için uygun bir mikroçevre sağlarlar ve T hücreleriyle yakın, karşılıklı bağımlı bir iletişim içindedirler.³²

2. Karaciğerin Fonksiyonları

2.1. Safra Üretimi

Karaciğer, sindirim için oldukça gerekli bir süreç olan safra üretiminde görev alır. Safra, safra tuzları, bilirubin fosfolipid, kolesterol, amino asitler, steroidler, enzimler, porfirinler, vitaminler ve ağır metaller ile ekzojen ilaçlar, ksenobiyotikler ve çevresel toksinler dahil olmak üzere bir dizi katı bileşenin içinde çözüldüğü yaklaşık %95'i sudan oluşan bir sıvıdır. Üretilikten sonra safra, sindirim ihtiyaçlarına bağlı olarak depolama için safra kesesine veya ortak safra kanalı yoluyla doğrudan duodenuma taşınır. Safra, hepatositler tarafından sentezlenir ve kolanjiyositler tarafından modifiye edilir. Hepatositler esas olarak safra- nın başlıca bileşenlerini (safra asitleri, kolesterol, fosfolipidler ve konjuge bilirubin) sentezlemekten sorumluyken, kolanjiyositler safra kanallarından geçişi sırasında safra- yı modifiye etmede görev alır. Bu hücreler özellikle bikarbonat salgılayarak safra- nın pH'sını düzenler, su ve elektrolit taşınımı ile hacim ve iyon içeriğini değiştirir ve böylece safra- nın kompozisyonunu sindirim ihtiyaçlarına uygun hale getirir.³³

Safra- nın iki fraksiyonel bileşeni vardır; aside bağımlı frak-

siyon ve asitten bağımsız fraksiyon. Bu fraksiyon, hepatositlerde kolesterolden sentezlenen safra asitleri tarafından yönlendirilir. Safra tuzları oluşturmak için glisin veya taurin ile konjuge edilen safra asitleri, safra kanaliküllerine su ve elektrolit çeken bir ozmotik gradyan oluşturur. Bu osmotik gradyan besinsel yağların ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emülsifikasyonu ve emilimi için önemlidir. Asitten bağımsız fraksiyon bikarbonat iyonları, fosfolipidler, kolesterol, bilirubin ve su gibi diğer safra bileşenlerini içerir. Başlıca sekretin tarafından düzenlenen bikarbonat salgılanması, duodenuma giren asidik kimusu nötralize eder. Fosfolipidler ve kolesterol, yağ sindirimine ve kolesterol atılımına katkıda bulunurken, hemoglobin parçalanmasının bir yan ürünü olan bilirubin safra yoluyla atılır.³⁴

Sağlıklı yetişkinlerde günlük yaklaşık 500-1000 ml safra üretilir. Tam hacim, diyet, fizyolojik durum ve bireysel sağlık koşulları gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Safra tuzları karaciğerde birincil ve ikincil safra asitlerinden konjuge edilir. Birincil safra asitleri, kolik asit ve kenode- oksikolik asittir. Bu asitler hepatositler tarafından kolesterolden sentezlenir. İkincil safra asitleri, deoksikolik asit ve litokolik asittir. Bu asitler, bağırsak bakterilerinin etkisiyle ince bağırsakta oluşur, daha sonra emilir ve karaciğere gider.³⁵

Safra bir dizi işleve sahiptir: Safra asitleri emülgatör görevi görerek büyük yağ küreciklerini daha küçük misel parçalarına ayırır ve böylece pankreas lipazının etkisi için yüzey alanlarını artırır. Bu süreç yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) ve diğer lipitlerin ince bağırsakta emilimini kolaylaştırır. Potansiyel olarak zararlı ekzojen lipofilik maddelerin yanı sıra moleküler ağırlıkları >300 ila 500 dalton olan ve böbrek tarafından kolayca filtrelenmeyen veya atılmayan bilirubin ve safra tuzları gibi diğer endojen substratlar için ana boşaltım yoludur. Safra tuzları safrada- ki başlıca organik çözünen maddelerdir ve normalde diyet yağlarını emülsifiye etmek ve bağırsaktan emilimini kolaylaştırmak için işlev görür. Safra, kolesterolün atılmasının

başlıca yoludur. Safra, bağışıklık globulin A'yı (IgA), inflamatuvar sitokinleri salgılayarak ve bağırsaktaki doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyararak organizmayı enterik enfeksiyonlardan korur. Safra, kolehepatik ve enterohepatik dolaşımın temel bir bileşenidir ve son olarak, birçok hormon ve feromon safrada atılır.³³

2.2. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin, özellikle hemoglobin katabolizmasından kaynaklanan çeşitli hem içeren proteinlerin parçalanması sonucu oluşan turuncu-sarı bir safra pigmentidir. Bilirubin %70-80'i yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden kaynaklanır. Geri kalanı diğer hemoproteinlerin yıkımından meydana gelir.³⁶

Karaciğerin bilirubin metabolizmasındaki işlevi, toksik yan ürünlerin güvenli bir şekilde atılması ve metabolik homeostazın korunması açısından önemlidir. Karaciğer, toksik bilirubin detoksifikasyonu ve vücuttan atılmasında görevlidir. Bilirubin, hemoglobin bozunumu sırasında dalak ve karaciğer makrofajlarında (Kupffer hücreleri) üretilir. Lipofilik ve suda çözünmeyen konjuge olmayan bilirubin, kan dolaşımında albumine bağlı olarak hareket eder ve karaciğerdeki hepatositler tarafından alınır. Hepatositler içinde, konjuge olmayan bilirubin, UDP-glukuronosiltransferaz (UGT1A1) enzimi tarafından glukuronik asitle konjuge edilir. Bu reaksiyon, bilirubini safraya atılabilen suda çözünür bir form olan konjuge bilirubine dönüştürür. Konjuge bilirubin, safra kanalcıklarına aktif olarak taşınır ve daha sonra safraya salgılanır. Safra kesesinde depolanır veya ince bağırsağa iletilir. Bağırsakta, konjuge bilirubin bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojene metabolize edilir. Ürobilinojenin bir kısmı enterohepatik dolaşıma yeniden emilir ve karaciğere geri döner. Geri kalanı dışkıda sterkobilin olarak (dışkıya kahverengi rengini verir) veya idrarda ürobilin olarak (sarı bir renk verir) atılır.³⁵

Bilirubin metabolizmasındaki bozulmalar, sarılık olarak görülen yüksek bilirubin seviyelerine (Hiperbilirubemi), safra akışının bozulması ile kan dolaşımında konjuge

bilirubin birikmesine (Kolesistozis) sebep olabilir.³⁷ Ayrıca Gilbert Sendromu: UGT1A1 aktivitesinin azalmasıyla oluşan ve hafif konjuge olmayan hiperbilirubinemiye yol açan genetik bir rahatsızlık olarak bilirubin metabolizmasındaki bozukluklardan biridir.³⁸

2.3. Vasküler ve Hematolojik Fonksiyonlar

Karaciğer damar sistemi, diğer organlar arasında benzersizdir çünkü üç ana ağın, iki giriş ve bir çıkışın üst üste gelmesinden oluşur. İki giriş ağı, yani hepatik arter ve portal ven paralel olarak ilerler. Hepatik arter, karaciğere oksijenli kan sağlarken, portal ven oksijensiz kan getirir; ikisi sinüzoidlerde karışır. Sinüzoidler, tüm karaciğer hacmi boyunca eşit olarak dağılmıştır ve hepatik mikrosirkülasyonu oluşturur.³⁹

Karaciğer, vücudun toplam kan hacminin yaklaşık %10'unu tutarak kan için dinamik bir rezervuar görevi görür. Özellikle hepatik sinüzoidler olmak üzere geniş vasküler ağı, karaciğerin fizyolojik ihtiyaçlara yanıt olarak kan depolamasını ayarlamasına olanak tanır. Kan kaybı veya hipovolemi zamanlarında karaciğer, sistemik dolaşımı sürdürmek için depolanmış kanı serbest bırakabilir.⁴⁰ Karaciğer, kan tedarikinin yaklaşık %75'ini, besin açısından zengin kanı gastrointestinal sistemden boşaltan portal venden alır. Bu sistem, karaciğerin sindirim sırasında emilen maddeleri filtrelemesini ve metabolize etmesini sağlar.⁴¹

Karaciğerin ayrıca hemostatik fonksiyonları vardır. Plazma proteinlerinin sentezinde görev alır. Karaciğer, onkotik basıncı koruyan albümin ve pıhtılaşma faktörleri gibi pıhtılaşma için gerekli olan fibrinojen, protrombin ve faktör V, VII, IX ve X gibi temel plazma proteinlerini üretir.⁴²

2.4. Besin Metabolizması

Karaciğer, vücudun enerji gereksinimlerini karşılamak için gerekli olan dar fizyolojik aralıktaki kan glikoz konsantrasyonunu korumak amacıyla tüm bu süreçleri gerçekleştirir. Kan glikoz seviyelerini glikojenez, glikojenoliz

ve glukoneogenez yoluyla düzenler. Hiperglisemi dönemlerinde, karaciğer fazla glikozu depolamak için glikojene (glikojenez) dönüştürür veya daha sonra trigliseritlere metabolize eder.⁴³ Buna karşılık, hipoglisemik durumlarda glikojen, glikoza hidrolize edilir (glikojenoliz) ya da glikoz, laktat ve amino asitler gibi karbonhidrat olmayan öncül-lerden yeniden sentezlenir (glukoneogenez). Bu yollar hormonlar, kovalent modifikasyon, allosterik mekanizma, substrat erişilebilirliği ve transkripsiyonel faktörler tarafından düzenlenir.⁴⁴

Karaciğer yağ asitlerinin, kolesterolün ve lipoproteinlerin sentezi ve oksidasyonu da dahil olmak üzere lipid metabolizmasında bir oyuncudur.⁴⁵ Trigliseritleri sentezler ve bunları dokulara dağıtmak üzere çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) paketler. Ek olarak, karaciğer bağırsakta diyet yağlarının emülsifikasyonu ve emilimi için gerekli olan safra asitleri üretir. Organ ayrıca kolesterol homeostazını düzenleyerek sentezini, alımını ve atılımını dengeler.⁴⁵

Tüm plazma proteinlerinin yaklaşık %70 ila %80'i karaciğerde sentezlenir. Bunlara albümin, fibrinojen, transferin ve tamamlayıcı ve kan pıhtılaşma kaskadlarının çoğu bileşeni dahildir. Ancak iki istisna vardır: von Willebrand faktörü damar endoteli tarafından, γ -globulinler ise lenfositler tarafından üretilir.⁴⁶

2.5. Metabolik Detoksifikasyon

Organizma, hücre sel solunum sırasında üretilen reaktif oksijen türleri ve çevresel toksinler, gıda katkı maddeleri ve ilaçlar gibi ksenobiyotikler olarak bilinen yabancı bileşikler de dahil olmak üzere, endojen ve ekzojen kökenli yüzlerce toksik maddeye maruz kalır. Karaciğer, vücudu detoksifiye etmekten sorumlu birincil organdır ve potansiyel olarak zararlı maddelerin zararsız hale getirilmesini ve ortadan kaldırılmasını sağlar. Bu işlev, iki ana fazda meydana gelen karmaşık bir enzimatik reaksiyon ağı aracılığıyla gerçekleştirilir: Faz I (fonksiyonelleştirme) ve Faz II (konjugasyon).⁴⁷

Faz I sırasında karaciğer, toksik bileşikleri kimyasal olarak değiştirmek için sitokrom P450 monoooksijenazlar gibi enzimler kullanır. Bu reaksiyonlar tipik olarak oksidasyon, redüksiyon veya hidrolizi içerir ve hidroksil (-OH), amino (-NH₂) veya karboksil (-COOH) grupları gibi fonksiyonel grupların tanıtılması veya maskelenmesiyle sonuçlanır. Bu adım birçok maddenin reaktivliğini artırırken, aynı zamanda orijinal bileşiklerden daha toksik olan ara metabolitlerin de ortaya çıkmasına neden olabilir. Faz II reaksiyonları, Faz I'deki işlevselleştirilmiş moleküllerin glukuronik asit, sülfat veya glutatyon gibi hidrofilik bileşiklerle konjuge edilmesini içerir. Bu işlem molekülleri daha suda çözünür hale getirerek safra veya idrar yoluyla atılmalarını kolaylaştırır. Bu fazdaki temel enzimler arasında glutatyon-S-transferaz, UDP-glukuronosiltransferaz ve sülfotransferazlar bulunur.⁴⁸

Karaciğer hem endojen metabolitleri (örn. amonyak, bilirubin ve steroid hormonları) hem de ekzojen toksinleri (örn. ilaçlar, alkol ve çevre kirleticileri) detoksifiye eder. Protein metabolizmasının bir yan ürünü olan amonyak, üre döngüsü yoluyla üreye dönüştürülür ve idrar yoluyla güvenli bir şekilde atılmasına olanak tanır. Aynı şekilde hemoglobinin parçalanma ürünü olan bilirubin de karaciğerde konjugasyona uğrayarak safra salgısına katılır.⁴⁹ Yaygın bir ekzojen toksin olan alkol, öncelikle alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından metabolize edilir ve etanolü ara madde asetaldehit yoluyla asetata dönüştürür.⁵⁰

Metabolik detoksifikasyon genellikle koruyucu olmakla birlikte, bazı sürelerde metabolik detoksifikasyon ürünleri toksinlere dönüşür.⁵¹ Örneğin alkol metabolizması sonrası asetaldehit ve hidrojen oluşur. Uzun süre aşırı alkol alımı, bu son ürünlerin hepatositlere zarar vermesine neden olur. Asetaldehit, hücre sel mitokondriye zarar verir ve fazla hidrojen, yağ birikimini teşvik eder. Alkol, karaciğerin işlev görme yeteneğini bu şekilde bozar.⁵⁰

2.6. Mineral ve Vitaminlerin Depolanması

Karaciğer, A vitamininin ana depolama yeridir. Karaciğerde retinol esterleri formunda depolanır ve ihtiyaç duyulduğunda serbest bırakılır. Karaciğer, D vitaminini 25-hidroksivitamin D formuna dönüştürerek vücutta aktif hale getirilmesi için ilk adımı gerçekleştirir. Ancak uzun süreli depolanması sınırlıdır. Antioksidan özelliklere sahip olan E vitamini de karaciğerde depolanır ve lipid peroksidasyonunu önlemeye yardımcı olur. Karaciğer, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi için K vitaminini kullanır ve kısa süreli olarak depolar. Özellikle B12 vitamini, karaciğerde birkaç yıl yetecek miktarda depolanabilir. Bu vitamin, DNA sentezi ve sinir sistemi sağlığı için öneme sahiptir.⁵²

Karaciğer, demiri ferritin formunda depolar. Bu mineral, hemoglobinin üretiminde ve oksijen taşınmasında görev alır. Bakır, karaciğerde seruloplazmin adlı bir proteine bağlanmış şekilde depolanır ve enerji üretimi, sinir sistemi işlevleri ile bağ dokusu sentezinde rol oynar. Çinko, karaciğerin detoksifikasyon ve enzim aktivitelerindeki rolü için gereklidir ve burada depolanabilir. Karaciğer, magnezyum ve selenyum gibi diğer eser elementleri de küçük miktarlarda depolar ve ihtiyaç duyulduğunda dolaşıma bırakır.⁵³

2.7. Karaciğerin Bağışıklık Fonksiyonları

Karaciğerin doğuştan gelen hücreleri (yerleşik makrofajlar, Kupffer hücreleri, dendritik hücreler, NK ve NKT hücreleri) ile immün yanıtı düzenleyen bileşenler (inflamatuvar sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri, kompleman sistemi) istilacı patojenlerin ve enfekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılmasında koordinasyon halinde çalışır.⁵⁴

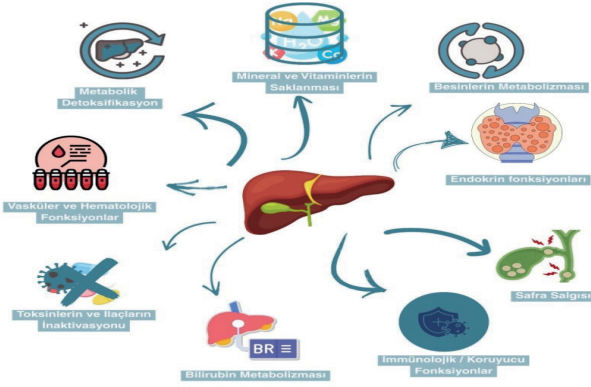
Karaciğerin birincil bağışıklık fonksiyonlarından biri, patojenler ve antijenler için bir filtre görevi görmesidir. Karaciğer, Kupffer hücreleri (karaciğerde yerleşik makrofajlar), NK ve NKT hücreleri dahil olmak üzere çeşitli doğuştan bağışıklık hücrelerine ev sahipliği yapar. Vücuttaki en bol bulunan makrofajlar olan Kupffer hücreleri, patojenleri ve hücre kalıntıları yutmaktan ve parçalamaktan sorum-

ludur. Sitokinler üreterek ve antijenleri diğer bağışıklık hücrelerine sunarak bağışıklık tepkilerini tetiklemede ve düzenlemede rol oynarlar.⁵⁴

Karaciğer özel bir lenfosit popülasyonu içerir. Doğal öldürücü NKT hücreleri, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I benzeri molekül olan CD1d (farklılaşma kümesi) tarafından sunulan lipid antijenlerini tanıır. Hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklığı düzenlemeye yardımcı olan interferon-gama (IFN- γ) ve interlökin-4 (IL-4) gibi sitokinleri serbest bırakırlar.⁵⁵ Karaciğer ayrıca doğuştan gelen bağışıklık için önemli olan tamamlayıcı bileşenler ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri üretir.⁵⁶ Karaciğerin fonksiyonları Tablo 2 ve Şekil 1'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Karaciğerin fonksiyonlarının özeti.¹⁵

1- Safra Salgısı	
2- Bilirubin Metabolizması	
3- Vasküler ve Hematolojik Fonksiyonlar	*Önemli kan rezervuarı *Plazma Proteinleri Sentezi
4- Besinlerin Metabolizması	*Yağ asidi sentezi ve depolanması *Kolesterol/lipoprotein sentezi *Protein- Amino asit üretimi * Glukoneogenez, glikojen sentezi *Kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesi
5- Metabolik Detoksifikasyon	*Toksinler * Hormonlar * İlaçlar
6- Mineral ve Vitaminlerin Saklanması	* Demir * Bakır *Vitaminler A, D, E, K, B12
7- Endokrin fonksiyonları	*D vitamini aktivasyonu *Tiroksinin (T4) T3'e dönüşümü *Hormon metabolizasyonu
8- İmmünolojik / Koruyucu Fonksiyonlar	* Portal kanı bakterilerden filtreler *Antijen sunumunda önemli * Kupffer hücreleri yoluyla fagositoz *Hemoliz ürünlerini uzaklaştırma
9- Toksinlerin ve İlaçların İnaktivasyonu	* Faz I (oksidasyon, indirgeme ve hidroliz) *Faz II (konjugasyon / sitokrom P450 sistemi)



Şekil 1. Karaciğerin Fonksiyonları

SONUÇ

Karaciğerin metabolizma, detoksifikasyon, bağışıklık ve yenilenme işlevlerini bir araya getiren eşsiz kapasitesi, onu genel fizyolojik dengenin vazgeçilmez bir unsuru haline getirir. Bu organ, değişen ihtiyaçlara uyum sağlayan dinamik hücresel ağı sayesinde dikkat çekici bir esneklik ve karmaşıklık sergiler. Karaciğerin yapısal ve işlevsel dinamiklerinin anlaşılması, hepatik sağlığı korumaya ve yeniden kazandırmaya yönelik araştırma ve tedavi stratejileri için sağlam bir temel sunar.

Etik Onay

Çalışma, etik kurul izni veya herhangi bir özel izin gerektirmemektedir.

Çıkar Çatışması

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ugo L, Brocco S, Merola A, et al. Liver anatomy. Imaging of the Liver and Intra-hepatic Biliary Tract: Volume 1: Imaging Techniques and Non-tumoral Pathologies, Quail E (Ed). Springer, Cham, 2021; s. 15-47. doi:10.1007/978-3-030-38983-3_2.
2. Ou Q, Mu H, Zhou C, et al. Liver diseases. Clinical Molecular Diagnostics, Pan S, Tang J (Eds). Springer, Cham, 2021; s. 463-492. doi:10.1007/978-981-16-1037-0_33.
3. Muriel P. Some experimental models of liver damage. Hepatotoxicity: From Genomics to in Vitro and in Vivo Models, Sahu SC (Ed). Wiley, Hoboken (NJ), 2007; s. 119-137. doi:10.1002/9780470516751.
4. Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of Anatomy and Physiology. 12th ed. John Wiley & Sons, Hoboken (NJ), 2008.
5. Singh I. Textbook of Anatomy with Colour Atlas. Vol 2. 4th ed. Jaypee Brothers, New Delhi, 2008. ISBN: 9788180618314.
6. Zhang S, Chen W, Zhu C. Liver structure. Artificial Liver, Li L (Ed), Cham. Springer, 2021; s. 21-47. doi:10.1007/978-981-15-5984-6_2.
7. Muriel P. Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants. Academic Press, London, 2017. ISBN: 9780128043219.
8. Allen SE. The Liver: Anatomy, Physiology, Disease, and Treatment. North Eastern University Press, Boston (MA), 2002.
9. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: Biological and pathological mechanisms and implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(1):40-55. doi:10.1038/s41575-020-0342-4.
10. Tabibian JH, LaRusso NF. Liver and bile. Reference Module in Biomedical Sciences, 5th ed. Amsterdam. Elsevier, 2014; s. 337-343. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.00047-7.
11. Miyamura N, Nishina H. Molecular mechanisms of liver development: Lessons from animal models. Stem Cells and Cancer in Hepatology, Zheng YW (Ed). Academic Press, London, 2018; s. 1-20. doi:10.1016/B978-0-12-812301-0.00001-3.
12. Allison DB, Borzick D, Li QK. Liver cytology. Atlas of Non-Gynecologic Cytology, Jing X, Siddiqui MT, Li QK (Eds). Springer, Cham, 2018; s. 173-198. doi:10.1007/978-3-319-89674-8_7.
13. Schulze RJ, Schott MB, Casey CA, et al. The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. J Cell Biol. 2019; 218(7):2096-2112. doi:10.1083/jcb.201903090.
14. Dutta S, Mishra SP, Sahu AK, et al. Hepatocytes and their role in metabolism. Drug Metabolism, Dunnington K (Ed). IntechOpen, London, 2021; s. 3-18. ISBN: 9781839688805.
15. Ozougwu JC. Physiology of the liver. Int J Res Pharm Biosci. 2017; 4(8):13-24.
16. Butura A. Drug and alcohol induced hepatotoxicity [dissertation]. Karolinska Institutet, Department of Physiology and Pharmacology, Stockholm, Sweden; 2008.
17. Nagaty BA. Evaluation of the potential protective effect of cinnamon extract against carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatotoxicity in male albino rats [dissertation]. King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia; 2019.
18. Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells—Gatekeepers of hepatic immunity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 15(9):555-567. doi:10.1038/s41575-018-0020-y.
19. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. J Hepatol. 2017; 66(1):212-227. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.009.
20. Bhandari S, Larsen AK, McCourt P, Smedsrod B, Sørensen KK. The scavenger function of liver sinusoidal endothelial cells in health and disease. Front Physiol. 2021; 12:757469. doi:10.3389/fphys.2021.757469.
21. Stolz DB. Sinusoidal endothelial cells. Molecular Pathology of Liver Diseases, Monga SPS (Ed). Springer, New York, 2011; s. 97-107. doi:10.1007/978-1-4419-7107-4_7.
22. Koyama Y, Xu J, Liu X, et al. New developments on the treatment of liver fibrosis. Dig Dis. 2016; 34:589-596. doi:10.1159/000445269.
23. Senoo H, Mezaki Y, Fujiwara M. The stellate cell system (vitamin A-storing cell system). Anat Sci Int. 2017; 92:387-455. doi:10.1007/s12565-017-0395-9.
24. Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis. Exp Cell Res. 2017; 352:420-426. doi:10.1016/j.yexcr.2017.02.038.
25. Liu X, Wang H, Liang X, et al. Hepatic metabolism in liver health and disease. Liver Pathophysiology, Muriel P (Ed). Academic Press, London, 2017; s. 391-400. doi:10.1016/B978-0-12-804274-8.00030-8.
26. Luo N, Li J, Wei Y, et al. Hepatic stellate cell: a double-edged sword in the liver. Physiol Res. 2021; 70(6):821. doi:10.33549/physiolsres.934755.
27. Elchaninov AV, Fatkhudinov TK, Vishnyakova PA, et al. Phenotypical and functional polymorphism of liver resident macrophages. Cells. 2019; 8(9):1032. doi:10.3390/cells8091032.
28. Nguyen-Lefebvre AT, & Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function. J Enzymol Metab. 2015; 1(1): 101.
29. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al. Kupffer cells in the liver. Compr Physiol. 2013; 3(2):785. doi:10.1002/cphy.c120026.
30. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. Nat Rev Immunol. 2005; 5: 953-964. https://doi.org/10.1038/nri1733
31. Tateya S, Rizzo NO, Handa P, et al. Endothelial NO/cGMP/VASP signaling attenuates Kupffer cell activation and hepatic insulin resistance induced by high-fat feeding. Diabetes. 2011; 60: 2792-2801. https://doi.org/10.2337/db11-0255
32. Tsukamoto H. Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells. Antioxid Redox Signal. 2002; 4(5): 741-748. https://doi.org/10.1089/15230860276059888
33. Boyer JL. Bile formation and secretion. Compr Physiol. 2013; 3(3):1035-1078. doi:10.1002/cphy.c120027.
34. Frisch K, Hofmann AF. Biliary secretion. Functional Molecular Imaging in Hepatology, Keiding S, Sørensen M (Eds). Bentham Science Publishers, Sharjah, 2012; s. 49-75. doi:10.2174/97816080529051120101.
35. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier, Philadelphia (PA), 2020. ISBN: 9780323672801.
36. Wolkoff AW, Berk PD. Bilirubin metabolism and jaundice. Schiff's Diseases of the Liver, Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR (Eds). Wiley, Hoboken (NJ), 2017; s. 103-134. doi:10.1002/9781119251316.ch5.
37. Ravindran RR. Jaundice. Surgery (Oxford). 2020; 38(8):446-452. doi:10.1016/j.mp-surg.2020.06.008.
38. Ivanov A, Semenova E. Gilbert's syndrome, bilirubin level and UGT1A1 28 genotype in men of North-West region of Russia. J Clin Exp Hepatol. 2021; 11(6):691-697. doi:10.1016/j.jceh.2021.01.006.
39. Lorente S, Hautefeuille M, Sanchez-Cedillo A. The liver, a functionalized vascular structure. Sci Rep. 2020; 10(1):16194. doi:10.1038/s41598-020-73208-8.
40. Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia (PA), 1996. Çev. Çavuşoğlu GN, Nobel Tip Kitabevi, İstanbul, 2006. ISBN: 9780323672801.
41. Sumadewi KT. Embryology, anatomy and physiology of the liver. Indian J Clin Anat Physiol. 2023; 10(3):138-144. doi:10.18231/j.ijcap.2023.03.1.
42. Kenny LC, McCrae KR, Cunningham FG. Platelets, coagulation, and the liver. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Taylor RN, Roberts JM, Lindheimer MD (Eds). Springer, Cham, 2015; s. 379-396. doi:10.1016/B978-0-12-407866-6.00017-1.
43. Bati B, Celik I, Turan A, Eray N, et al. Effect of isgin (Rheum ribes L.) on biochemical parameters, antioxidant activity and DNA damage in rats with obesity induced with high-calorie diet. Arch Physiol Biochem. 2023;129 (2):298-306. doi:10.1080/13813455.2021.1999515.
44. Gyamfi D, Danquah KO. Nutrients and liver metabolism. Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition, Patel VB (Ed). Academic Press, London, 2016; s. 3-15. doi:10.1016/B978-0-12-800773-0.00001-X.
45. Nguyen PT, Leray V, Diez M, et al. Liver lipid metabolism. J Anim Physiol Anim Nutr. 2008; 92(3):272-283. doi:10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x.
46. Kennelly PJ, Murray RK, Jacob M, et al. Plasma proteins & immunoglobulins. Harper's Illustrated Biochemistry, Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA (Eds), 31st ed. McGraw-Hill, New York, 2015; s. 1529-1559.
47. Aronica L, Ordovas JM, Volkov A, et al. Genetic biomarkers of metabolic detoxification for personalized lifestyle medicine. Nutrients. 2022; 14(4):768. doi:10.3390/nu14040768.
48. Mohsin NA, Farrukh M, Shahzadi S, et al. Drug metabolism: Phase I and Phase II metabolic pathways. Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Rudrapal M (Ed). IntechOpen, London, 2024; s. 1-16. doi:10.5772/intechopen.112854.
49. Li A, Zhang J, Zhang X, et al. Angiotensin II induces connective tissue growth factor expression in human hepatic stellate cells by a transforming growth factor β -independent mechanism. Sci Rep. 2017; 7(1):1-18. doi:10.1038/s41598-017-08334-x.
50. Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, et al. Alcohol metabolizing enzymes, microsomal ethanol oxidizing system, cytochrome P450 2E1, catalase, and aldehyde dehydrogenase in alcohol-associated liver disease. Biomedicines. 2020; 8(3):50. doi:10.3390/biomedicines8030050.
51. Rahal A, Kumar A, Singh V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. Biomed Res Int. 2014; 2014:761264. doi:10.1155/2014/761264.
52. Wiss O, Weber F. The liver and vitamins. The Liver: Morphology, Biochemistry, Physiology, Iber FL (Ed). Springer, New York, 1964; s. 145-162. ISBN: 9781483251523.
53. Yatkan G, Gültekin SK, Albayrak İG, et al. Beyin homeostazında bakır, demir, çinko elementlerinin Parkinson hastalığı ile ilişkisi. Doğu Fen Bilimleri Derg. 2022; 5(2):1-11. doi:10.57244/dfbd.1073262.
54. Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver. Annu Rev Immunol. 2018; 36:247-277. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052415.
55. Gálvez NM, Bohmwald K, Pacheco GA, et al. Type I natural killer T cells as key regulators of the immune response to infectious diseases. Clin Microbiol Rev. 2021; 34(2):e00112-21. doi:10.1128/CMR.00112-21.
56. Ehlting C, Wolf SD, Bode JG. Acute-phase protein synthesis: a key feature of innate immune functions of the liver. Biol Chem. 2021; 402(9):1129-1145. doi:10.1515/hsz-2021-0209