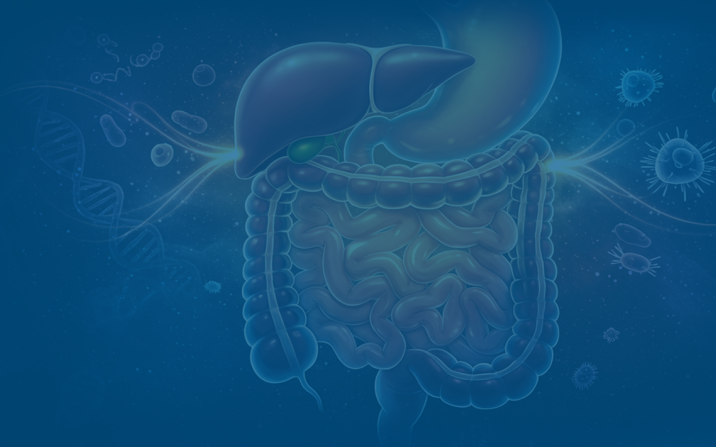




Fatih KIVRAKOĞLU¹ - Fatih SAYGILI²

DOI: 10.37609/akya.3785.c389

GİRİŞ

Karaciğer, vücuttaki en büyük iç organ olup, yetişkin bir bireyin vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturur. Dinlenme sırasında, kalp debisinin %25'ini hepatik portal ven ve hepatik arter yoluyla alır. Hepatik portal ven, gastrointestinal (GI) sistemden emilen besinleri karaciğere taşır; karaciğer bu besinleri alır, depolar ve dağıtır. Kan şekeri seviyesinin korunmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, dolaşımdaki kan lipidlerini salgıladığı çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) miktarı ile düzenler. Dolaşımdaki plazma proteinlerinin çoğu karaciğer tarafından sentezlenir. Bunun yanı sıra, portal dolaşımdan birçok toksik bileşik ve ilacı alır ve bu maddelerin metabolizmasını gerçekleştirir. Karaciğer ayrıca safra pigmentleri, kolesterol ve ilaçlar için bir atılım organı olarak görev yapar. Son olarak, önemli endokrin fonksiyonlar da yerine getirir. Bu bölümde karaciğerin fizyolojik görevleri ele alınacaktır.

KARACİĞER HÜCRE TİPLERİ VE ORGANİZASYON

Karaciğer hücreleri üç gruba ayrılabilir: hepatositler ve safra kanalı epitellerini içeren parankimal

hücreler; hepatik sinüzoidal endotelial hücreler ve Kupffer hücrelerinden (karaciğer makrofajları) oluşan sinüzoidal hücreler; ve hepatik stellat hücreler ile pit hücrelerinden oluşan perisinüzoidal hücreler.

Parankimal Hücreler

Hepatositler: Erişkin karaciğer hücre popülasyonunun %60'ını oluştururlar. Hepatositler, portal ven ve hepatik arter yoluyla gelen molekülleri içselleştirip, biyotransformasyon, sentez ve salgılama işlemlerini optimize edecek şekilde karaciğer hücre plakaları içinde metabolik zonlarda organize olmuştur. Bu ürünler, sistemik dolaşıma hepatik ven yoluyla ve bağırsaklara safra kanalları aracılığıyla taşınır. Karaciğerin fonksiyonel birimi, periportal bölgeden (zon 1) merkezi vene (zon 3 veya perisentral) doğru uzanan, 15 ila 25 hepatositlik bir sıra içerir. Örneğin, oksijenden zengin kana maruz kalan zon 1'deki hepatositler, glukoneogenez ve üre üretimi gibi enerji tüketen işlevlerde görev alan enzimler açısından zenginken, zon 3'teki hepatositler glikoliz ve ksenobiyotik metabolizmasında uzmanlaşmıştır.

Safra Kanalı Epitel Hücreleri (Kolanjiyositler): Kolanjiyositler, büyük ve küçük alt popülasyonlar-

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, dr.fkivrakoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5388-794X

² Uzm. Dr., Özel Sağlık Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, fsaygili78@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6182-7648

ken, diğer oksijen atomu ilaç molekülüne aktarılır. Sonuç olarak, oksijen eklenmiş ilaç ürünü kompleksinden serbest bırakılır ve sitokrom P450 tekrar diğer ilaç moleküllerinin oksidasyonu için geri dönüştürülür.

» Faz II Reaksiyonları: Faz I reaksiyon ürünleri, daha hidrofilik hale getirilmek üzere çeşitli bileşiklerle konjugasyona girer. Glukuronik asit, konjugasyonda en yaygın kullanılan bileşiktir ve bu aşamada görev alan enzimler glukuroniltransferazlardır. Konjugasyon için kullanılan diğer moleküller arasında glisin, taurin ve sülfatlar bulunur.

İlaç Metabolizmasını Etkileyen Yaş, Beslenme ve Genetik Faktörler: Faz I ve II reaksiyonlarındaki enzim sistemleri yaşa bağlı olarak değişir. Bu sistemler insan yenidoğanlarında yeterince gelişmemiştir; dolayısıyla yenidoğanların ilaç metabolize etme yetenekleri yetişkinlere göre daha düşüktür. Yaşlı yetişkinlerde de ilaç metabolizma kapasitesi genç yetişkinlere kıyasla azalır. Beslenme faktörleri de faz I ve II reaksiyonlarında yer alan enzimleri etkileyebilir. Diyetle normal büyümeyi destekleyecek yeterli protein bulunmaması, ilaç metabolizmasında yer alan enzimlerin daha az üretilmesine neden olur. Bazı faktörlerin, örneğin polisiklik aromatik hidrokarbonların, ilaç metabolize eden enzimleri indükleyebileceği iyi bilinmektedir. Sigara içenler, polisiklik aromatik hidrokarbonları soluyarak kafein gibi bazı ilaçların metabolizmasını artırır. Genetiğin karaciğerde ilaç metabolizmasını düzenlemedeki rolü daha az anlaşılmıştır. Karaciğerin ilaç metabolizması tek bir gen veya birden fazla gen (poligenik kontrol) tarafından düzenlenebilir. Popülasyon üzerinde belirli bir ilacın metabolizmasının dikkatle incelenmesi, metabolizmanın tek bir gen veya poligenik kontrol altında olup olmadığına dair önemli ipuçları sağlayabilir. Genetik değişkenlik, diğer ilaçların veya bileşiklerin P450 enzimlerini indüklemesi veya inhibe etmesi ile birleştiğinde, bir ilacın güvenli ve etkili dozu üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir.

KAYNAKLAR

1. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease - Masyuk - 2008 - Developmental Dynamics - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dvdy.21530>
2. Ramadori G, Rieder H, Knittel T. Biology and pathobiology of sinusoidal liver cells. Hepatic Transp Bile Secret Tavoloni N Berk PD Eds Raven Press N Y NY Pp83-102. 1993;
3. Poisson J, Lemoinne S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol.* 01 Ocak 2017;66(1):212-227.
4. Wake K, Decker K, Kirn A, et al. Cell Biology and Kinetics of Kupffer Cells in the Liver. İçinde: Bourne GH, Jeon KW, Friedlander M, editörler. International Review of Cytology [İnternet]. Academic Press; 1989 [a.yer 11 Kasım 2024]. s. 173-229. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007476960860875X>
5. Rogoff TM, Lipsky PE. Role of the Kupffer cells in local and systemic immune responses. *Gastroenterology.* 01 Nisan 1981;80(4):854-860.
6. Molecular basis of hepatic fibrosis | Expert Reviews in Molecular Medicine | Cambridge Core [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/abs/molecular-basis-of-hepatic-fibrosis/2EE-E6D2B7DCD2171989FC2976B1C16CA>
7. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis | Nature Medicine [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nm1663>
8. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. - Abstract - Europe PMC [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/10807503>
9. Thieme E-Journals - Seminars in Liver Disease / Abstract [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1007204>
10. Liver extracellular matrix in health and disease - Bedossa - 2003 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1397>
11. Hui AY, Friedman SL. Molecular basis of hepatic fibrosis. *Expert Rev Mol Med.* Şubat 2003;5(5):1-23.
12. Reconstruction of hepatic organoid by hepatic stem cells | Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s005340200096>
13. Cellular adhesion molecules: regulation and functional significance in the pathogenesis of liver diseases | American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.1997.273.3.G602?journalCode=ajpgi>
14. Steer CJ. Liver regeneration. *FASEB J.* 1995;9(14):1396-1400.

15. Gumbiner BM, Kim NG. The Hippo-YAP signaling pathway and contact inhibition of growth. *J Cell Sci*. 15 Şubat 2014;127(4):709-717.
16. Liver regeneration: from myth to mechanism | Nature Reviews Molecular Cell Biology [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nrm1489>
17. Wyllie AH. Apoptosis and carcinogenesis. *Eur J Cell Biol*. 01 Temmuz 1997;73(3):189-197.
18. Berg J, Tymoczko J, Gatto Jr G, et al. Chapter 7: Hemoglobin: Portrait of a protein in action. *Biochem 8th Ed N Y WH Freeman Co*. 2015;191-214.
19. Nelson D, Cox M. Lehninger: Principles of Biochemistry, Volume Edition 7th. 2017;
20. Energy Metabolism in the Liver - PMC [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4050641/>
21. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance | Physiological Reviews [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00063.2017?gh_jid=4745325003
22. Quantifying gluconeogenesis during fasting | American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.1997.273.6.E1209>
23. Ginsberg HN. LIPOPROTEIN PHYSIOLOGY. *Endocrinol Metab Clin*. 01 Eylül 1998;27(3):503-519.
24. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology — divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol*. Aralık 2017;13(12):710-730.
25. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism | Nature [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/414799a>
26. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, et al. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis*. 01 Temmuz 2014;37(4):541-51.
27. Katz N, Jungermann K. Metabolic heterogeneity of the liver. *Hepatic Transp Bile Secret Physiol Pathophysiol*. 1993;55-70.
28. Clemmons DR. The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 01 Ocak 2004;113(1):25-27.
29. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology | Chemical Research in Toxicology [İnternet]. [a.yer 11 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx700079z>