

SAFRA ASİTLERİ METABOLİZMASI

Neriman Defne Önür** ❖ Ali Reşit Beyler**

ÖZET

Safranın %60'ını oluşturan safra asitleri, hepatositlerde kolesterolden sentezlenerek, burada safra tuzlarına dönüştürülmekte ve safra yollarıyla duodenuma geçmektedir. Barsaklarda bakteriler aracılığıyla tekrar safra asitlerine çevrilmekte ve portal ven aracılığıyla %95'inden fazlası karaciğere dönmektedir. Buna safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı denilmektedir. Hepatositlerde kolesterolden sentezlenen safra asitleri, hem kolesterolün metabolik bir ürünü olarak, hem de safra içindeki çözünürlüğünü artırarak kolesterol atılımını sağlamaktadırlar. Ayrıca diyetteki yağların sindirimi ve emiliminde de önemli rolleri vardır. Sentetik bir safra asidi olan ursodeoksikolik asit (UDCA) ise son senelerde primer biliyer siroz ve bazı kolestatik hastalıklarda özellikle kullanılan bir ajan olmuştur.

Anahtar kelimeler: safra asitleri, safra tuzları, enterohepatik dolaşım, ursodeoksikolik asit (UDCA)

SUMMARY

Bile acid Metabolism

Bile acids, comprising more than 60% of bile, are synthesized by hepatocytes from cholesterol, transformed into bile salts, and drain into the duodenum through the bile duct. They are converted back to bile acids by the bacteria in the intestines, with more than 95% carried back to the liver via the portal vein. This process is known as the enterohepatic circulation of bile acids. Bile acids synthesized by the hepatocytes serve to eliminate cholesterol from the body, both as a metabolic product of cholesterol and by increasing its solubility in bile. Bile acids also play an important role in the digestion and absorption of dietary lipids. In recent years, ursodeoxycholic acid (UDCA), a synthetic bile acid, has found a place in the treatment of primary biliary cirrhosis and some cholestatic diseases.

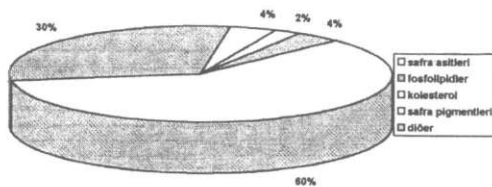
Key words: bile acids, bile salts, enterohepatic circulation, ursodeoxycholic acid (UDCA)

Safra asitleri safrayı oluşturan ana bileşenlerdir.

• SAFRA NEDİR?

Safra organik ve inorganik bileşiklerin karışımından oluşan bir salgıdır. Safra tuzları ve lesitin safranın miktar olarak en önemli iki bileşimidir.(1)

• SAFRANIN İÇERİĞİ



Safra asitleri safranın %60'ını oluştururlar. Safra içerisinde safra asitlerinin oranına bakılacak olursa, sırasıyla kolik asit: kenodeoksikolik asit: deoksikolik asit: litokolik asit oranı 4:2:1:eser'dir.

Fosfolipidler (lesitin) safranın %30-40'ını oluştururlar. Fosfolipidlerin, miçel oluşumunda ve kolesterol çözünürlüğünde, safra tuzlarının etkilerini arttırıcı rolleri vardır.

Kolesterol safranın %4'ünü oluşturur.

Safra pigmentleri (bilirubin) safranın %2'sini oluşturur.

Safranın geri kalanını lipovitaminler, suda çözünen vitaminler, östrojen steroidleri, immünglo-

*A.Ü. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

**A.Ü. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Öğretim Üyesi

bulunur gibi çeşitli makromoleküller, su ve elektrolitler oluşturur. Ayrıca safra ekzojen ilaçlar gibi birçok toksik maddenin de atılım yoludur.

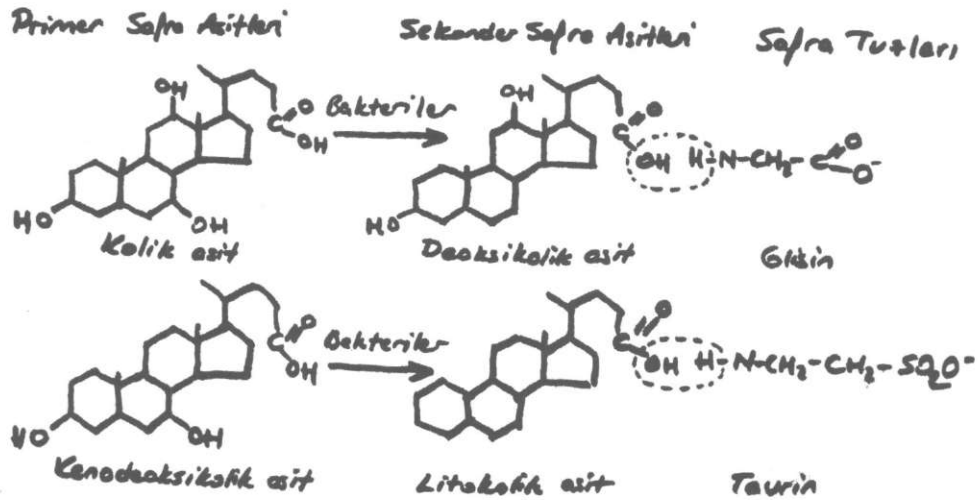
• ASİT NEDİR? TUZ NEDİR?

Su ve benzeri polar çözücüler içerisinde hidrogen iyonu veren bileşiklere asit denir. Tuzlar bir asit ve bir bazın etkileşimi sonucu ortaya çıkan bileşiklerdir. Asitlerin iyonize olabilen hidrojenlerinin hepsinin ya da bir kısmının elektropozitif element ya da köklerle yer değişimi sonucu oluşurlar.

• SAFRA ASİTLERİ VE YAPILARI

Safra asitleri, safraanın ana bileşikleridir. Safra asitleri 2 ya da 3 hidroksil grup ve 17. karbonunda karboksil gruba biten bir yan zincirden oluşan, genellikle 24 karbonlu steroid yapılarıdır.(1) Safra asitlerinin %90'ı 24 karbonlu safra asidi ve türevleri olmasına rağmen 20 - 23 karbonlu safra asitleri de tanımlanmıştır.(2)

Şekil 1: Primer ve sekonder safra asitleri ve safra tuzları. (Kaynak- Johnson LR 'Essential Medical Physiology'. Lippincott-Raven, 1998 Philadelphia, NY. S:466, şekil: 27)



Karboksil grubun pKa'sı 6 civarında olması nedeniyle fizyolojik pH'ta tamamen iyonize olmazlar. Tüm hidroksil grupları a, metil grupları b oryantasyonunda olması nedeniyle amfipatik yapıdadırlar. Dolayısıyla moleküllerin hem polar, hem de nonpolar yüzeyleri vardır. Böylece barsakta emülsifiye edici etki gösterirler.(1)

• PRİMER SAFRA ASİDİ / TUZU, SEKONDER SAFRA ASİDİ / TUZU, TERSİYER SAFRA ASİDİ / TUZU NEDİR?

Primer safra asitleri kolesterolden sentezlenen safra asitleridir: kolik asit ve kenodeoksikolik asit. Primer safra asitlerinin taurin ve glisin ile konjugasyonu sonucu primer safra tuzları oluşur. Primer safra asitlerinin barsak bakterileri tarafından 7-dehidroksilasyonu ile sekonder safra asitleri yani deoksikolik asit ve litokolik asit oluşur. Bunların konjugasyonu ile sekonder safra tuzları oluşur.

• SAFRA ASİTLERİNİN SENTEZİ

Safra asitlerinin sentezi hepatositlerde gerçekleşir. Önce kolesterolün steroid yapısına karbon eklenir. Daha sonra kolesterolün B halkasındaki çift bağ redükte olur. Hidrokarbon zinciri sonuna oksidasyonla bir karboksil grubu eklenirken zincir 3 karbon kısalır. Ortaya çıkan asitler primer

safra asitleri olarak adlandırılırlar. İnsanlarda başlıca primer safra asitleri kolik ve kenodeoksikolik asittir.(1)

Safra asit sentezinde hız belirleyici basamak steroid halkasının 7. karbonuna hidroksil eklendiği basamaktır. Enzim 7a hidroksilazdır. Bu basamakta negatif kontrol kolik asit tarafından enzimin inhibisyonu ile gerçekleşir.(1)

Safra asitlerinin çözünürlükleri hidroksil gruplarının sayısına bağlıdır. Kolik asidin 3 hidroksil grubu vardır ve bu nedenle kenodeoksikolik aside göre çözünürlüğü daha fazladır. Sekonder safra asitlerinden olan litokolik asit ise monohidroksil yapıda olması nedeniyle çözünürlüğü en az olan safra asididir. (2,3) Hepatositlerde günlük 0.5 - 1 gr safra asidi sentezi gerçekleşir. Safra kaybının arttığı durumlarda bu miktar 3 - 5 gr güne kadar çıkabilir.(2)

• SAFRA TUZLARININ SENTEZİ

Dolaşımdaki safra asitlerinin % 90'ını oluşturan kolik ve kenodeoksikolik asitlerin fizyolojik pH'ta çözünürlükleri çok düşüktür.(2) Bu nedenle, safra içinde ve barsaklarda (farklı pH, kalsiyum ve safra tuzu konsantrasyonlarında) çözünürlüklerini korumalarını sağlamak için safra asitleri karaciğerden ayrılmadan önce glisin ya da taurin ile konjuge olurlar. Safra asidinin karboksil grubu ile, eklenen amino asidin amino grubu arasında bir amid bağı oluşur. Oluşan yapılar safra tuzları olarak adlandırılırlar. Glikokolik ve glikokenodeoksikolik asit ile taurokolik ve taurokenodeoksikolik asit başlıcalarıdır. Glisin ya da taurin eklenmesi molekülde pKa'sı daha düşük bir karboksil (glisin) ya da sülfat (taurin) grubunun varlığına neden olur. Her iki grup da fizyolojik pH'ta tamamen iyonize olurlar.(1) Böylece safra asitlerinin fizyolojik sıvılardaki çözünürlüğü artmış olur.

Safra içindeki glisin/taurine oranı yaklaşık olarak 3:1'dir. Amfipatik yapılarının daha da güçlenmesi nedeniyle, safra tuzları safra asitlerinden daha kuvvetli deterjan etkisine sahiptir. Bu nedenle safrada sadece konjuge formları, yani safra tuzları bulunur.(1) Taurin konjugatlarının çözünürlükleri glisin konjugatlarına göre daha fazladır.(2)

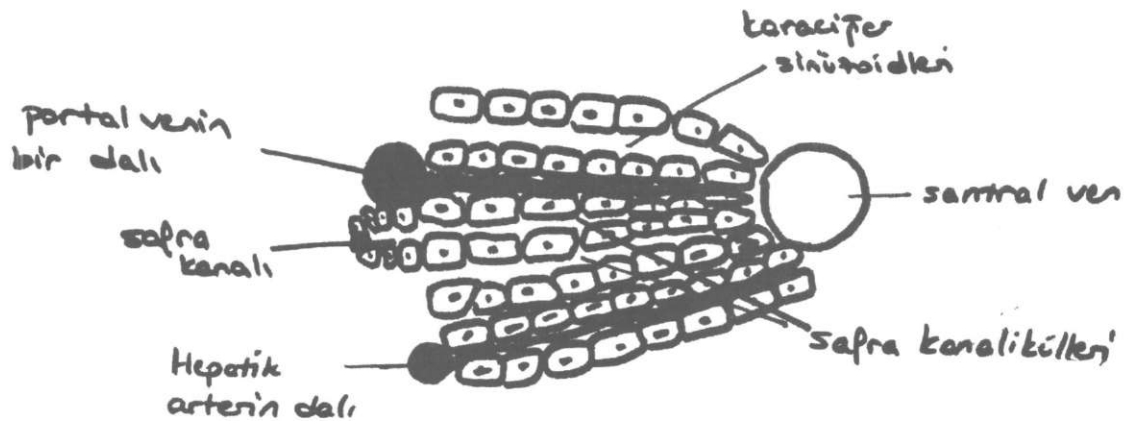
Yenidoğanda sadece taurin konjugatları oluşur, ancak glisin havuzu geniş olan erişkinde glisin konjugatları artmıştır ve özellikle ileal hastalıklar ve kolestimamin verilmesi ile glisin konjugatlarının miktarı iyice artar. Taurine ile konjuge safra asidi miktarını arttırmak, taurinin diyetdeki miktarını arttırarak mümkündür.(2)

• SEKONDER SAFRA ASİTLERİ

Kolon florası barsaklardaki safra tuzlarını metabolize ederek yapılarını değiştirir. Öncelikle safra tuzlarından glisin ve taurini ayırarak, primer safra asitlerinin barsakta tekrar oluşmalarına neden olurlar. Daha sonra primer safra asitlerinin bir kısmını dehidroksilasyon ile sekonder safra asitlerine çevirirler. Bu şekilde kolik asitten deoksikolik asit oluşurken, kenodeoksikolik asitten litokolik asit oluşur.(1,2)

Karaciğerde kolik asit sentezi kenodeoksikolik asit sentezinden ve sekonder safra asitlerinin miktarından belirgin olarak daha fazladır.

Şekil 2: Karaciğerde lobül düzeni. (Kaynak- Johnson LR 'Essential Medical Physiology'. Lippincott-Raven, 1998 Philadelphia,NY. S:468, şekil: 29)

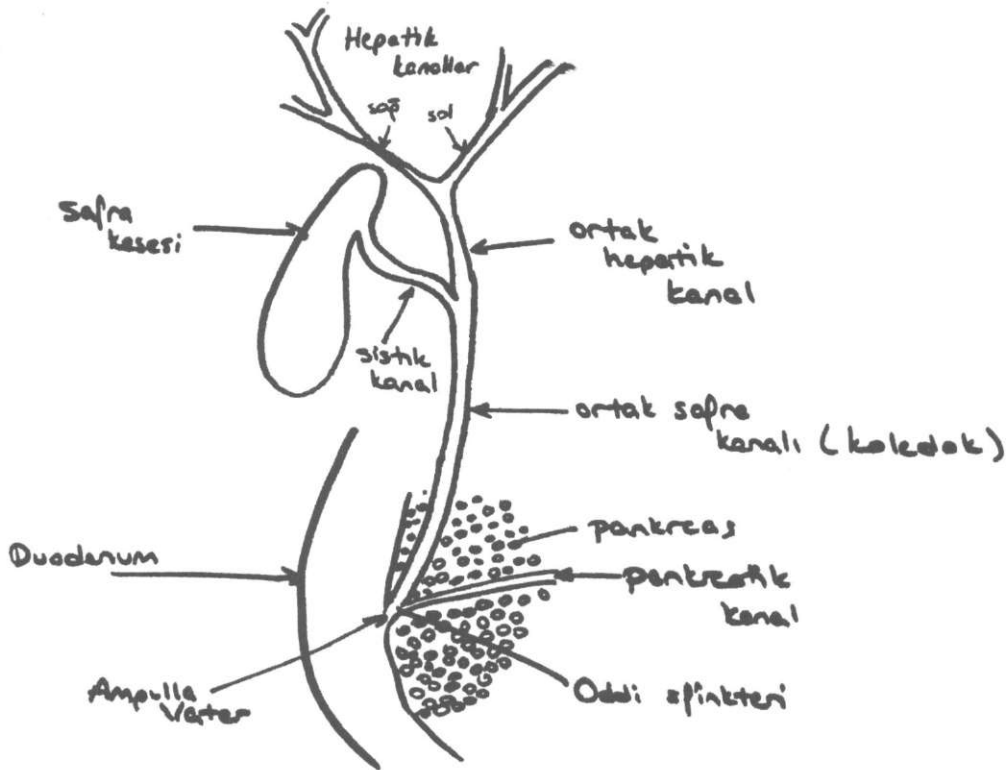


• KARACİĞERİN FONKSİYONEL YAPISI:

Karaciğer, hepatositlerden oluşan tabakalarla çevrili bir santral ven etrafında organize lobüllerden oluşur. Hepatositler en fazla iki hücreden oluşan sıralar oluştururlar. Bu sıralar arasında kanın aktığı aralığa sinüzoid adı verilir. Sinüzoidlerde portal ven ve hepatik arterden gelen kan akar ve santral vene dökülür. Hepatositler kandan bazı maddeleri alırlar ve bitişik hepatositler arasın-

larına bağlanırlar. Hepatositten itibaren, safra kanalikülü önce safra duktulusu sonra limitin plakayı geçerek safra kanalı olarak devam eder. Safra kanalları hepatik arterden gelen dalların oluşturduğu bir periduktuler kapiller pleksusla çevrilidir. Bu pleksus portal uçta sinüzoidlere drene olur. Dolayısıyla safra kanallarındaki hücreler tarafından üretilen ya da emilen maddeler sistemik dolaşımdan önce sinüzoidal kanda bulunurlar.(4)

Şekil 3: Safra yolları. (Kaynak- West JB. 'Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice' Williams and Wilkins. 1991, s:677, şekil:6.58)



daki kanaliküler mesafeye salgırlar. Kanaliküllerdeki safra, kan akımına ters olarak periferde doğru akar ve periferdeki safra kanallarında toplanır. Kan ve safranın arasındaki ters akım ilişkisi, lobül içerisindeki gradient farkını azaltarak karaciğerin kanı çeşitli maddelerden temizlemedeki etkinliğini artırır.(3)

• SAFRA YOLLARI ANATOMİSİ

Kanaliküller, ilkel epitel hücreleri ile sınırlı Hering kanalları adını alan kanallarla safra kanal-

Safra kanalları birleşerek sağ ve sol hepatik kanalları oluştururlar. Sağ ve sol hepatik kanallar birleşerek ortak hepatik kanalı oluştururlar. Ortak hepatik kanal safra kesesinden gelen sistik kanalla birleşerek duodenum ikinci kısmının altından geçen ortak safra kanalını (koledok) oluşturur. Koledok Oddi sfinkterine yakın bir noktada pankreatik kanal ile birleşerek duodenuma açılır. Karaciğerde üretilen safra doğrudan ortak hepatik kanal ile duodenuma geçebileceği gibi, sindirim için hemen gereksinim duyulmuyorsa safra kese-

sinde de depolanabilir. (1) Karaciğerden gelen safra ortak hepatik kanala dökülür, eğer Oddi sfinkteri kontrakteyse, safra, safra kesesine yönelir. İhtiyaç duyulana kadar safra kesede depolanır. Yemek yenmesi ile kolesistokininin etkisi ile safra kesesi kasılır, Oddi sfinkteri gevşer ve safra, safra kesesinden duodenuma dökülür.(4)

• SAFRANIN OLUŞUMU

Kanaliküler safra oluşumu:

Kanaliküler safra oluşumu iki başlık altında incelenir: Safra asidine bağımlı safra oluşumu ve safra asidinden bağımsız safra oluşumu. Ancak insanlarda diğer memelilerle kıyaslandığında safra asitlerine bağımlı safra oluşumu ön plandadır.(4)

Safra asidine bağımlı safra akımı: Eğer bir hayvana safra asitleri infüzyonu yapılacak olursa, safra asitleri hepatositler tarafından kandan hemen ayrılarak safraya atılacaktır, ve safra akımı hızlanacaktır. Bu şekilde sağlanan safra akımı safra asitlerine bağımlı safra akımı olarak adlandırılır.(4) Safra tuzu diğer solid maddelerle miçel oluşturarak diğer maddeleri sürükler ve bir lokomotif görevi yaparak safra akımını hızlandırır. Safra asidine bağımlı safra akımı, hepatosite ulaşan safra asidi yüküne, dolayısıyla safra asidi havuzuna, safra asitlerinin kaç dafa dolaşım siklusuna girdiğine, safra kesesi fonksiyonuna, barsak motilitesine ve yiyecek alımına bağlıdır.(2)

Barsaklardan emilen safra asitleri portal ven aracılığıyla sinüzoidlere gelirler. Sinüzoidal plazmada bulunan safra asitleri ve diğer maddeler, endotel hücreler arasındaki aralıklardan ve Disse aralığından geçerek, hepatositlerin sinüzoidal membranından aktif olarak hücre içine alınırlar. Bu işlem sodyum kotransportu ile gerçekleşir. Gerekli enerji $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ tarafından sağlanır. Safra asitleri hücre içi taşınma sırasında sitozoldeki özel proteinlere bağlanırlar. Daha sonra aktif taşıma ile kanaliküler membrandan kanaliküllere salgılanırlar. Bu işlem sırasında hücre içi safra asidi konsantrasyonu ile kanaliküler safra asidi konsantrasyonu arasında yaklaşık 20-200 kat fark bulunmaktadır. Bu fark translobüler safra asidi gradienti olarak adlandırılır.(2,4)

Kanaliküler lumeni Disse aralığından ayıran sıkı bağlantı (tight junctions) bölgeleri büyük, yüklü olan safra asitlerinin geçişine izin vermeyecek kadar dardır. Bu nedenle kanaliküllerdeki izotonisiteyi korumak için su ve elektrolitler sıkı bağlantı bölgelerinden kanaliküllere geçerek safraya karışır. Böylece kanaliküler safra oluşur.(4)

Farklı safra asitlerinin koleretik potensiyellerini etkileyenin ne olduğu bilinmemektedir. Konjugasyon safra asitlerinin çözünürlüğünü artırarak hepsinin olmasa da çoğunun atılımını kolaylaştırmaktadır. Dihidrokolik asit gibi miçel oluşturmayan safra asitlerinin ozmotik etkisi daha fazla olmaktadır, ancak hidroksil grup sayısı hiperkoleretik etkileri ile korele değildir. Safra asitlerinin farklı koleretik etkileri sıkı bağlantı bölgelerindeki değişikliklere, hepatositlerin membran akıcılığına, $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ aktivitesindeki değişikliklere bağlı olabilir.(2)

Safra asitleri kanaliküllerin kontraksiyonuna neden olurlar. Bu şekilde safranın aktif atılımını da sağlarlar.(4)

Safra asidinden bağımsız safra akımı: Safra asidi olmadan farklı ozmotik maddelere bağlı olarak gerçekleşen safra akımıdır. Bu maddeler protein, bikarbonat, glutation olabilir. Ancak insanlarda diğer memelilerle kıyaslandığında safra asitlerine bağımlı safra akımı ön plandadır.(4)

Safra asitlerinden bağımsız safra oluşumu olduğu safra asitlerinin tam yokluğunda da safra akımı gösterilerek saptanmıştır. Ayrıca kanaliküller kolerezis fenobarbital, glukagon, insülin ve hidrokortizon gibi ajanlarla da sağlanmaktadır. Safra asidinden bağımsız akım için gerekli enerji, $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ tarafından sağlanan ATP'lerle indirek olarak sağlanmaktadır. Sodyum pompası tarafından interselüler boşluğa aktif sodyum taşınması buna karşın K girişi ve bu sırada bir anyonun (bikarbonat ya da klor) oluşan bu gradientini kullanarak transselüler hareketi ozmotik farkı sağlayan hareket olarak düşünülmektedir.(2)

Bazal şartlarda, periportal hepatositler safra asidine bağlı safra akımına en fazla katkıyı yaparlar, sentrilobüler hepatositlerse safra asitlerinden bağımsız safra akımında daha etkindirler.

Erythritol ve mannitol gibi inert, serbestçe kanallıklar safraya diffüz eden, hepatositler tarafından salgılanmayan ve emilmeyen, suda çözünen maddelerin klerensi hesaplanarak yaklaşık kanallıklar safra akımı hızı hesaplanabilir. İnsanlarda kanallıklar safra akımı yaklaşık olarak 450mL/gün, toplam safra miktarının yaklaşık dörtte üçüdür.(2)

Safranın kanallarda modifikasyonu:

Safra pasif olarak karışan amino asitler ve glukoz, kanallarda aktif olarak geri alınırlar. Sekretin gibi hormonların (CCK, gastrin, cerulein, VIP gibi diğer gastrointestinal sistem hormonlarının) kanal epitel hücrelerine etkisi ile safraya su ve bikarbonat salgılanması sağlanır.(4)

Litokolik asit ve konjugatları gibi monohidroksi safra asitlerinin, hayvanlarda kolestatik etkileri vardır. Bunun kanallıklarda presipitasyona mı, safra asidinden bağımsız akımda azalmaya mı, ya da toksik bir etkiye mi bağlı olduğu kesin değildir. Bazı ilaçlar ve yüksek konsantrasyonlarda diğer safra asitleri de kolestaza neden olabilirler. Safra akımında azalmalar, özellikle safra asitlerinden bağımsız safra akımında azalma, östrojen tedavisi sonrasında gözlenmiştir. Benzer şekilde hipotiroidide de kolestaz izlenmektedir. Hipotiroid sıçanlarda L-tiroksin verilmesi safra akımını ve plazma membranındaki Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini normale çevirir.(2)

Safranın safra kesesinde modifikasyonu:

Safra kesesi safrayı konsantre eder, asidifiye eder, depolar ve salgılar. Safra kesesinden atılımı beklerken, 3-5 saatlik bir süre içerisinde safra yaklaşık 10 kat konsantre edilir. Bu durum, sodyum, klor ve bikarbonatın aktif olarak geri alımı ve suyun pasif diffüzyonu ile gerçekleşir. Biliyer epitelyum safradan hidrojen iyonlarına karşılık sodyumu geri alır. Hidrojen safra içindeki bikarbonat ile birleşerek alkali pH'ı düşürür. Bu arada klor da sodyumu takip ederek hücre içine girer.(4) Lipidlerin miçeller ve veziküller halinde olmaları nedeniyle safra izotonik kalır. Sodyum iyonları konsantrasyonu 300mM'ü geçse de sodyumun miçeller içinde saklanması sodyumun ozmolaritesini düşürür.

• SAFRA ASİTLERİNİN ENTEROHEPATİK DOLAŞIMI

Safra içerisindeki maddelerden sadece safra asitlerinin yararlı bir işlevi vardır ve safra içerisindeki maddelerden sadece safra asitleri enterohepatik dolaşıma girer. Enterohepatik dolaşım, daha önceden sentezlenmiş fazla miktarda safra asidinin hepatositlerden geçerek safra akımını sağlaması ve kolesterol - fosfolipid veziküllerinin atılımını sağlaması nedeniyle yararlıdır.

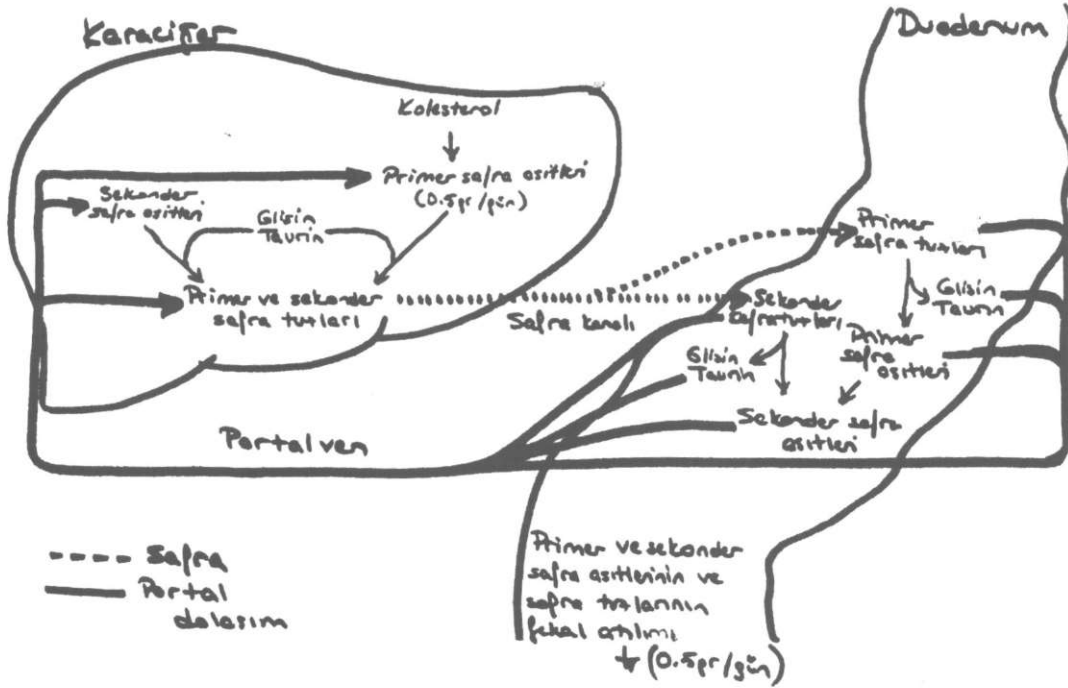
Barsaklara gelen safra tuzları etkin olarak geri emilirler ve tekrar kullanılırlar. Primer ve sekonder safra tuzları ve safra asitleri büyük oranda distal ileumdan aktif taşıma ile geri alınırlar. Ayrıca tüm barsaklar boyunca pasif olarak geri alım olmaktadır. Geri alınan safra asitleri barsak mukozasındaki hücreler tarafından aktif olarak portal kana verilirler. Safra asitleri hidrofobik özelliktedirler. Bu nedenle portal kana geçtiklerinde bir taşıyıcıya ihtiyaç duyarlar. Albumin, yağ asitlerinde olduğu gibi, nonkovalent kompleksler oluşturarak safra asitlerini kanda taşır. Portal kandaki safra asitleri, karaciğer parenkim hücreleri tarafından dolaşımdan çekilirler. Hepatositler portal kandan aldıkları hem primer hem de sekonder safra asitlerini glisin ya da taurin ile konjuge ederek safra tuzlarına çevirir ve safra yollarına sekrete ederler. (1)

Safra tuzlarının safraya atılmaları, duodenuma geçişleri, bir kısmının barsaklarda sekonder safra asitlerine çevrilmesi ve hem primer hem de sekonder safra asitlerinin geri emilerek portal kanla karaciğere dönmeleri ve yeniden barsağa atılmalarından oluşan devamlı süreç enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır.(1)

Safra asidi havuzu ve turnoverı izotop dilüsyon tekniği ile değerlendirilebilir. Radionüklid ile işaretlenmiş az miktarda safra asidi verilerek safra ya da serum 3-5 gün süresince örneklenerek izotopun kayboluş hızı saptanabilir. Toplam safra asidi havuzu, 2-4 gr kadardır. Ağırlıklı olarak primer safra asitlerinden oluşmaktadır.(2,3)

Enterohepatik dolaşım 4 - 10 defa / gün olarak ölçülmüştür ve esas olarak yemeklere bağlı değişiklik gösterir. (2,3) Her gün 15 - 30 gr safra tuzu

Şekil 4: Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı. Her gün toplam 15-30 gr safra asidi ve tuzu duodenuma salgılanır. (Kaynak- Champe PC, Harvey RA. 'Lippincott's Biochemistry'. J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1994)



duodenuma sekrete edilir. Dolaşım, gece açlık süresince yavaşlar, yemeklerle artar. Döngü sayısı yemek miktarına, sıklığına göre değişir. Ortalama her yemekte iki döngü olur. Enterohepatik dolaşım sırasında, dışkı ile günde sadece 0.5gr kadar bir kayıp olur. Kaybolan safra asitlerini karşılamak için de karaciğerde günde 0.5 gr kadar safra sentezi gerçekleşir.(1)

Safra tuzları, safra içerisinde kolesterol ve fosfolipidlerle, safra yollarından izotonik bir solusyon olarak geçer ve %75'i safra kesesine girer. Burada safra konsantrasyonu, su ve elektrolitlerin emilimi ile 10 kat artar. Bir gecelik açlıkla safra asitleri havuzunun %95'ine yakını safra kesesinde toplanabilir. Yemeğe cevap olarak salınan kolelistokinin gibi bazı hormonların etkisi ile safra kesesi duvarı kasılır. Barsağa, safra asitleri, endojen fosfolipidler ve kolesterol içeren, karışık miçellerden oluşan konsantre bir solusyon salınır.

Açlık durumunda, düşük safra tuzu salınımında kolesterol/fosfolipid oranı 0.25 - 0.33'ten 0.5 - 1.5'a yükselir ve safra kolesterol ile supersature olabilir. Çeşitli çalışmalar kenodeoksikolik asit ve ursodeoksikolik asidin safranın kolesterol ile saturasyonunu azalttığını, kolik ve deoksikolik asidin bu duruma bir etkisi olmadığını göstermiştir.(2)

Safra asitlerinin geri emilim yeri ve mekanizması intraluminal pH, her bir safra asidinin disosiyasyon sabitine, iyonik ve noniyonik türlerin geçirgenlik ve partiyon katsayılarına göre değişiklik gösterir. Baskın mekanizma ileumun distal kısmında olan aktif taşımadır. Burada, trihidroksi safra asidi konjugatları yani kolik asit ve konjugatları en yüksek taşıma hızına sahiptir. Buna karşılık, dihidroksi safra asitleri jejunumda pasif difüzyonla çok daha yüksek hızlarda geri emilirler. Böylece aktif ve pasif taşıma barsak boyunca birbirini tamamlayarak safra asitlerinin tamamı ya-

kının emilimini sağlarlar. Ayrıca kolonda da pasif difüzyon ile deoksikolik asit ve litokolik asit ile, konjuge olmayan, non-iyonik durumdaki diğer safra asitlerinin emilimi sağlanır.(2)

Safra asitleri kanda albumine ve daha az miktarlarda lipoproteinlere bağlı taşınırlar. Dihidroksi safra asitlerinin albumin affinitesi kolik aside göre daha fazladır. Portal vende yüksek safra asit konsantrasyonlarına ulaşılmakla beraber, hepatik geri alımın fazla olması nedeniyle (tek geçişte safra asitlerinin %80-95'i elimine edilir) sistemik dolaşımda açıklık halinde safra asitleri konsantrasyonu çok düşüktür. Yemekten sonra, safra kesesi kasılıp barsaklardan ekstra bir safra asidi yükü emilince kenodeoksikolik asit konjugatlarının konsantrasyonu serumda hızla yükselir, ancak kolik asit konjugatlarının kanda maksimum düzeye ulaşmaları 1 saati bulur. Safra kesesi alınmış kişilerde safra asit konsantrasyonundaki değişiklikler minimaldir. Serum safra asitleri konsantrasyonundaki değişiklikler bireyseldir ve yemeğin katı ya da sıvı oluşu, içeriği gibi değişik faktörlere göre değişiklik gösterir. Karaciğer hastalıklarında, hepatik safra asidi klerensi azalacağından ve safra yollarından safra asidi atılımı azalacağından serum safra asitleri konsantrasyonu artabilir.(2)

• TERMİNAL İLEUM VE KOLONDA SAFRA TUZLARININ METABOLİZMASI:

Terminal ileumda safra asitleri aktif taşıma ile emilirler (%90/yemek) ve portal kanla karaciğere taşınırlar. Sindirim sırasında ileumda safra asidi taşıma mekanizmaları doygunluğa ulaşır. Safra asidi taşıması için Tmax 0.3 - 0.6 mmol civarındadır. Eğer daha fazla miktarda safra asidi ileuma ulaşırsa bir kısmı emilmekten kaçarak kolona geçecektir. Burada bakteri enzimleri tarafından modifiye edilirler. Ana değişiklik dekonjugasyon ve 7a hidroksilasyon ile sekonder safra asitlerinin oluşumudur. 7a hidroksilasyon ile kolik asitten deoksikolik asit ve kenodeoksikolik asitten litokolik asit oluşur.(4)

Yeni oluşan deoksikolik asidin 1/3 - 1/2 kadarı kolondan geri emilir. Emilen deoksikolik asit, karaciğerde glisin ya da taurin ile konjugasyon sonrasında dolaşan safra asidi havuzunun bir par-

çası olur. Hatta, ileumdan emilimi primer safra asitleri konjugatları ile yarışabilir ve kolesterol havuzunda en fazla miktarda bulunan safra asidi olabilir. Böyle bir birikim diğer safra asitlerine göre kolesterol içeriği daha fazla lipid veziküllerinin atılımını arttırması nedeniyle önemlidir. (4)

Litokolik asit çözünürlüğü olmayan toksik bir safra asididir. İnsanlarda kolonda çok az miktarda olur ve çok azı emilir. Litokolik asit karaciğere ulaşıncaya önce 3 pozisyonunda sulfatlanır daha sonra glisin ya da taurin ile konjugasyonu sonucu detoksifiye edilir. Ortaya çıkan konjugat safra ile atılır ancak ileumdan çok az emilir (%37). Dolayısıyla litokolik asit safrada eser miktarda bulunur. (4)

Kolondan geçiş sırasında çoğu primer safra asidi 7dehidroksile olduğu için dışkıda ağırlıklı olarak deoksikolik asit ve litokolik asit bulunur. (4)

Enterohepatik dolaşım sırasında, çoğu safra asidi ileumdan konjuge halde emilse de, bir kısım safra asidi ileumda emilim öncesi dekonjuge olur. İleum ve kolondan karaciğere dekonjuge ulaşan safra asitleri, karaciğerde hepatositlerde taşıma aşamasında konjuge edilirler.(4) Yine karaciğerde bazı sekonder safra asitleri tekrar hidrokillenir.(3)

Safra asitleri tüm ince barsak boyunca pasif difüzyonla emilir, terminal ileumdan aktif olarak safra asidi Na'a bağımlı olarak emilir. Bu mekanizma Na+K+ATPaz tarafından yaratılan Na gradientine bağlı olarak çalışır. Safra ile atılan safra asitlerinden %95'inden fazlası geri emilerek karaciğere döner. Safra asitleri büyük moleküller oldukları için pasif geri emilimleri yağda çözünürlüklerine bağlıdır. Safra asitleri duodenuma girdiklerinde %100 konjuge haldedirler ve yağda çözünürlükleri yoktur. Glisin konjugatlarını pK'alarının daha yüksek olması nedeniyle glisin konjugatları taurin konjugatlarından önce emilirler. Lumen içerisinde bakteriler safra tuzlarını dekonjuge hale getirerek pasif emilimlerini yaklaşık 9 kat arttırırlar. Bakteriler tarafından dehidroksilasyonları pasif emilimlerini 4 kat daha arttırır. İnsanlarda safrayla atılan safra asitlerinin yaklaşık

%50'si aktif olarak geri emilir. Aktif mekanizma öncelikle konjuge safra asitlerini ve az miktarda dekonjuge haldeki safra asitlerini geri taşır. Aktif mekanizmanın terminal ileumda, diyeteki tüm yağ ve yağ sindirim ürünlerinin emilimi tamamlanana kadar lumen içerisinde miçel oluşumuna yetecek miktarda safra asidi bulunmasını sağlar.(3)

• **HEPATOSİTLERİN ENTEROHEPATİK DOLAŞIMDA ROLÜ VE HAPATOSİT MEMBRANINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Hepatositler, kan ve safra arasında önemli bir konuma sahiptirler. Hepatositler arasındaki sıkı bağlantı bölgeleri, hepatositlerin polaritesini korurken kanaliküler ve sinüzoidal içeriğin birbirine karışmasını önlerler. Hepatositler safra asidi sentezinin yanı sıra, portal kandan safra asitlerinin temizlenmesi ve safra asitlerinin kanaliküllere salgılanması ile safra salgılanmasından sorumludurlar.(5)

Safra asitlerinin karaciğerdeki taşınmasında oluşacak herhangi bir aksamada safra asitleri karaciğerde birikecek ve fazla safra asitleri sistemik dolaşıma karışacaktır. Karaciğerde, toksik ve deterjan özellikte, toksik potansiyele sahip safra asitlerinin birikmesi, karaciğerde hücrenel hasara ve karaciğer disfonksiyonuna yol açacaktır. Bu nedenle hepatoselüler taşınmanın sıkı kontrolü çok önemlidir.(5)

Sinüzoidlerden safra asidi alımı: Portal kandan hepatositlerin içine safra asidi alımı doynuluğa ulaşabilen bir işlem olup membran reseptörleri ve albumin - safra asidi kompleksinin etkileşimi ile gerçekleşmektedir.(2) Safra asitlerinin hepatositlere alımı için hem sodyuma bağımlı hem de sodyumdan bağımsız mekanizmalar tanımlanmıştır. Sinüzoidal plazma membranında sodyuma bağımlı taşıyıcı protein saptanmıştır.(5) Sodyuma bağımlı taşıyıcı mekanizmalar, kimyasal ve elektriksel gradiente karşı bazolateral membranda bulunan $Na^+/K^+-ATPaz$ ın sağladığı enerji ile safra asitlerini taşır. Bu mekanizma sadece konjuge safra asitleri için gereklidir.

Sinüzoidal plazma membranında bulunan organik anyon taşıyıcı proteinin de safra asitlerinin

hücre içine alımında, sodyumdan bağımsız taşıyıcı rolü olduğu düşünülmektedir. Organik anyon taşıyıcı protein, transmembran klor gradienti ve pH'ya duyarlıdır. Bu nedenle Na^+/H^+ antiport ve anyon/bikarbonat değişimini sağlayan sistemlerle çalıştığı düşünülmektedir. Ayrıca sınırlı miktarda safra asidi hücre membranını pasif olarak geçebilmektedir. Safra asitlerinin kandan alınıp safraya taşınması hücrenel sodyum konsantrasyonuna, hücre pH'sına ve hücre hacmine bağlıdır.(5)

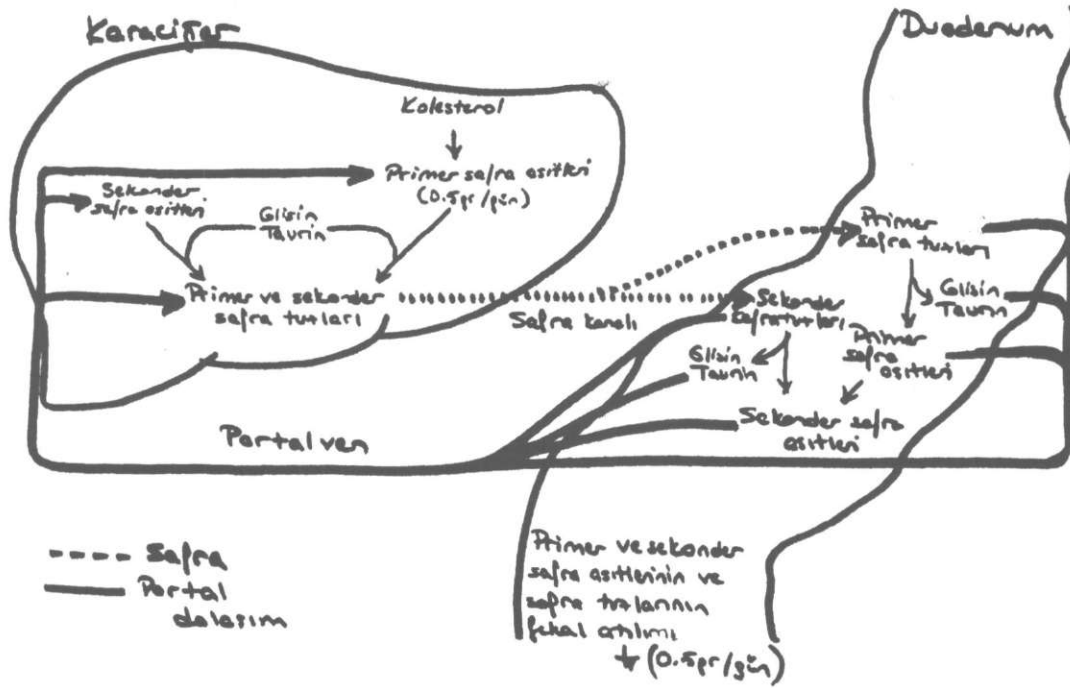
Safra asitlerinin konjugasyonu ve hücre içi taşınması: Sinüzoidal membranı geçen safra asitleri, serbest halde ya da hücre içi proteinlere bağlanarak, hepatositin kanaliküler ucuna ulaşmaktadır. Safra asitleri glutatyon-S-transferaz, 3a-hidroksisteroid dehidrogenaz ya da safra asidi taşıyıcı proteine bağlanarak taşınabilirler. Bu proteinlerin tam rolleri henüz açıklanamamışsa da iki önemli görevleri olduğu düşünülmektedir. Birincisi, safra asitlerinin sinüzoidal membrandan geri kaçışını engellemek ve safra asitlerinin belli bir yolda hareketini sağlamak. İkincisi ise, safra asitlerine bağlı olası bir hücrenel toksisiteyi önlemek.(5)

Safra asitlerinin hücre içinde taşınmasını sağlayan bir başka yol olarak da veziküller önerilmiştir. Mikrotübüllerle işleyen, transitotik veziküllerden oluşan bir yolun, çeşitli makromoleküllerin yanısıra portal kandan alınan safra tuzlarını da sinüzoidlerden kanaliküllere aktardığı düşünülmektedir.(6) Çünkü, yüksek doz kolçisin ya da vinblastin ile hücre içi mikrotübül oluşumunun engellenmesi safra asidi salgılanmasını azaltmaktadır.(5)

Golgi aparatının da safra asitleri konjugasyonunda rol alması nedeniyle hücre içi taşıma da rolü olabileceği düşünülmektedir.(6) Safra asitlerine bağlı kolereziste golgi aparatında artış saptanır. Bu da safra asitlerinin atılımında veziküler taşıma ve ekzositozun önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir. (2)

Safra asitlerinin kanaliküllere atılımı: Normal hepatositlerin hücrelerarası iletişimi kolaylaştıran geçit bölgeleri (gap junctions) ve kanalikülleri sıvınlayan ve safranin kanaliküllerden geri kaçışını

Şekil 5: Kanaliküler safra oluşumu: Normal hepatositlerin hücrelerarası iletişimi kolaylaştıran geçit bölgeleri (1) ve kanaliküler lümeni ayıran sıkı bağlantı bölgeleri (2) vardır. Kanaliküler safra, su ve elektrolitlerin, hepatositlerin aktif olarak oluşturduğu ozmotik gradiente yanıt olarak sıkı bağlantı bölgelerini geçerek kanallara geçişi ile oluşur. Kanalikülleri çevreleyen aktin miyozin ağı (3) kanaliküler kasılmayı sağlayarak safra akımını kolaylaştırır. Mikrotübüler bağımlı transsitotik yol (4) ile plazmadaki IgA, safra asitleri gibi çeşitli makromoleküller kanaliküllere taşınır. (Kaynak- Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. 'Molecular Pathogenesis of Cholestasis' NEJM 1998 Cilt 339 Sayı:17 s:1224, şekil:2)



engelleyen sıkı bağlantı bölgeleri vardır. Portal kandan alınan ve yeni sentezlenen safra asitleri, hepatositlerin aktif taşıma sistemleri ile, yüksek safra asidi gradientine karşı kanaliküllere atılır. Kanaliküler sekresyonda mikrotubullerin görevi açık değildir. Ancak mikrotübüllerin varlığının safra asitlerinin atılımı için olduğu kadar lesitin, VLDL, fibrinojen ve albumin sekresyonu için de gerekli olduğu bilinmektedir.(5,6)

Kanaliküllere geçen safra asitleri burada yüksek bir ozmotik gradient oluştururlar. Bu gradientte cevap olarak, su ve elektrolitlerin hepatositler ve sıkı bağlantı bölgelerinden filtrasyonu ile kanaliküler safra oluşur.(6)

Kanaliküller çevresinde bulunan mikrofilamentler kanalikülleri kontrakte tutarak safra akımını kolaylaştırırlar. Aktin filamentlerinin depolarizasyonunun falloidin gibi toksinlerle engellen-

mesi safra asitlerinin biliyer sekresyonunu da engeller. (2)

• SAFRA ASİTLERİNİN GÖREVLERİ

Safra asitleri kolesterol atılımı için önemli tek mekanizmayı sağlarlar. Hem kolesterolün metabolik bir üründürler, hem de kolesterolün atılımı için safra içerisindeki çözünürlüğünü sağlarlar.(1) Deterjan etkileri ile miçel oluşumunu sağlar ve kolesterolün karaciğerden atılımını kolaylaştırırlar.(2) Kolesterolün de novo sentezini regüle ederler.

Safra asitleri hem polar hem de nonpolar yüzeyleri olması nedeniyle barsakta diyetdeki yağları emülsifiye edici özellik gösterirler. Diğer bir deyişle, hidrofobik yağ moleküllerinin miçeller oluşturmasını sağlarlar. Bu şekilde pankreatik sindirim enzimlerinin triasilgliserol ve diğer kompleks lipidlere etkisini artırırlar. Yine emülsifiye

na yapışarak daha hidrofobik safra tuzları tarafından membran lipidlerinin ekstraksiyonunu önler. Primer biliyer sirozlu hastalardaki periportal hepatositlerdeki anormal MHC class I moleküllerinin ekspresyonunu azaltır (ancak safra kanallarındaki epitel hücrelerin yüzeyindeki anormal MHC classII moleküllerinin ekspresyonunu etkilemez).

Sıçanlardaki bazı deneyler UDCA'in taurin konjugatının (vücuttaki ana formu) apikal ekzozitozu uyarak kolestatik karaciğer hücrelerinin

ekskretuar fonksiyonlarını arttırabileceğini düşündürmektedir. Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda yapılan, safra atılımının kinetik incelemeleri, ursodiol ile tedavinin karaciğerden safra tuzları atılımını arttırdığını göstermiştir.

Ayrıca insan safra kesesi hücrelerinden, kalsiyuma duyarlı bir klor kanalını aktive ederek, klor atılımını uyarmaktadır. Kistik fibrozlu hastalarda önemli olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Champe PC, Harvey RA. 'Lippincott's Biochemistry'. J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1994.
2. Haubrich, Kalsner, Roth, Schaffner. 'Bockus Gastroenterology'. W B Saunders, 1985. Cilt:5 ss:2666-2696.
3. Johnson LR 'Essential Medical Physiology'. Lippincott-Raven, 1998 Philadelphia, NY. ss:468-472.
4. West JB. 'Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice' Williams and Wilkins. 1991. ss:675 - 692.
5. Bouscarel B, Kroll SD, Fromm H. 'Signal Transduction and Hepatocellular Bile Transport: Cross Talk Between Bile Acids and Second Messengers'. Gastroenterology 1999;11:433-452.
6. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. 'Molecular Pathogenesis of Cholestasis' NEJM 1998 Cilt 339 Sayı:17 ss:1217 - 1227.