

Safra Taşı Etyopatogenezi, LITH ve MUCIN Genleri ve Tedavi

Vedat GÖRAL

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İzmir

Safra taşı; gastrointestinal hastalıklar içinde sık görülen ve nispeten masraflı hastalıklardan biridir. Safra taşı vakalarının çoğu 60 yaş altındaki kişilerde görülmekte iken, % 9'u ise, 60 yaş ve yukarı kişilerde görülmektedir. Safra taşı, bayanlarda daha sık (3/1) olup, ABD'de 20-74 yaş arasındaki 6.3 milyon erkek ve 14.2 milyon kadında safra taşı mevcuttur (1). Yıllık yeni vaka insidansı 1.000.000 kişi, prevalans 20.000.000 kişi civarındadır. Yıllık kolesistektomi sayısı, 700.000'den fazladır. Safra taşı sıklığı ABD, Avustralya, bazı Avrupa ülkelerinde daha sık (%10-15) iken, Çin, Rusya, İran, Hindistan ve bazı Afrika ülkelerinde daha az (%1-5) görülmektedir. Dünyada ilk defa, eski Mısır'lılarda safra taşı hastalığı rapor edilmiş, ilk tedavi, Çin (Shennong Bencao Jing) ve Hindistan kaynaklarında rapor edilmiştir. Günümüzde de halen bazı Çin tedavileri mevcuttur. İlk kolesistektomi 1882 yılında Berlin'de yapılmıştır.

Safra taşları başlıca 2 tiptir (Resim 1).

- 1) Kolesterol taşı (% 85):** 2 subtipi var. a) Pür (%90-100 kolesterol) veya b) miksed (%50-90 kolesterol) kolesterol taşları olup, pür taşlar, sık olarak tek, 2.5 cm'den büyük, beyazımsı renkte iken, miksed taşlar, genelde küçük, multipl, değişik şekil ve renkte olmaktadır (2).
- 2) Pigment taşı (% 15):** 2 subtipi vardır. a) Kahverengi taşlar: kalsiyum bilirubinat içerirler. Bakteriler, beta glikuronidaz ve fosfolipaz salgılayarak taş oluşumuna katkıda bulunur. b) Siyah taşlar: Aşırı bilirubin safraya geçtiğinde (kr. hemoliz) oluşur ve genelde kalsiyum bilirubinat taşlarıdır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Safra taşı oluşumunda bilinen başlıca risk faktörleri şunlardır; a) 5 F belirtisi "Female, Fat, Forty, Four children, Fertile" b) oral kontraseptifler c) obezite d) hızlı kilo kaybı (gastrik bypass) e) yağlı beslenme f) D. Mellitus g) uzun süreli açlık h) total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması i) ileal rezeksiyon j) hemolitik durumlar k) Karaciğer (KC) sirozu l) Safra kanalı stazı (biliyer striktür, konjenital kistler, pankreatit, sklerozan kolanjit) yapan durumlar m) İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) n) vagotomi o) hiperlipidemi ve ö) hamileliktir.

SAFRA TAŞI OLUŞUMU

A) Kolesterol safra taşı oluşumu: Birkaç olay sorumludur (Resim 2 ve 3). Bunlar;

1) Safradaki kolesterol süpersatürasyonu: Safra taş oluşumu, büyük oranda, safra kesesinde bulunan 3 temel bileşenin (kolesterol, safra asitleri ve fosfolipit) oranına bağlıdır (3, 4). Safradaki kolesterolün artması, safra asitlerinin ve fosfolipitin azalması, safra taşı oluşumuna zemin hazırlar (Resim 4, 5). Normalde, KC'den günde 0.3-0.6 gr safra asiti sentez edilmekte ve feçes ile kaybedilen miktar da 0.3-0.6 gr (KC'den sentez edilen miktar kadar) civarındadır. Enterohepatik sirkülasyonda (günde 5-10 kez), havuzda, 2-3 gr kadar safra asiti bulunmaktadır. LXR (Liver X Receptor) stimülasyonunda, safraya artmış kolesterol sekresyonu oluşur. Dolayısıyla, LXR antagonistleri tedavide, belki de ileriki yıllarda kolesterol sekresyonunu azaltması nedeniyle, kullanılabilir. FXR (Farnesoid X Receptor) stimülasyonu, safra asit sentezini



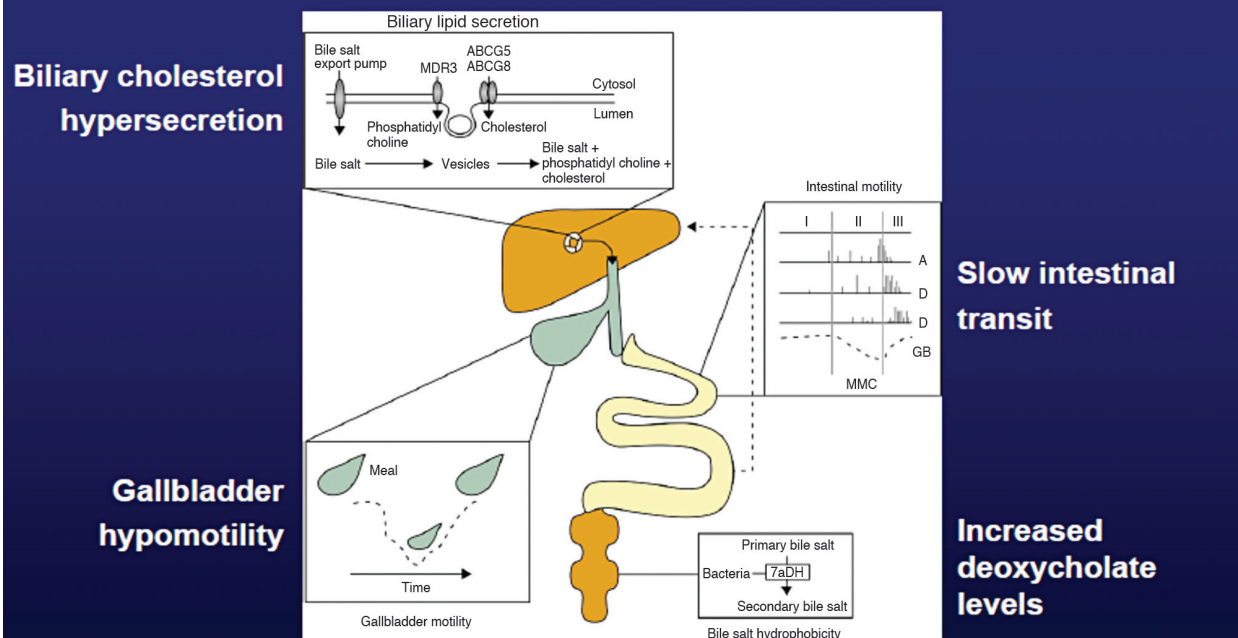
Friedrich August Walter
Anatomisches Museum (1796)



Friedrich Theodor Frerichs
Klinik der Leberkrankheiten (1861)

Resim 1. Safra taşlarının kesitsel görünümü

Cholesterol Gallstones: Molecular Mechanisms



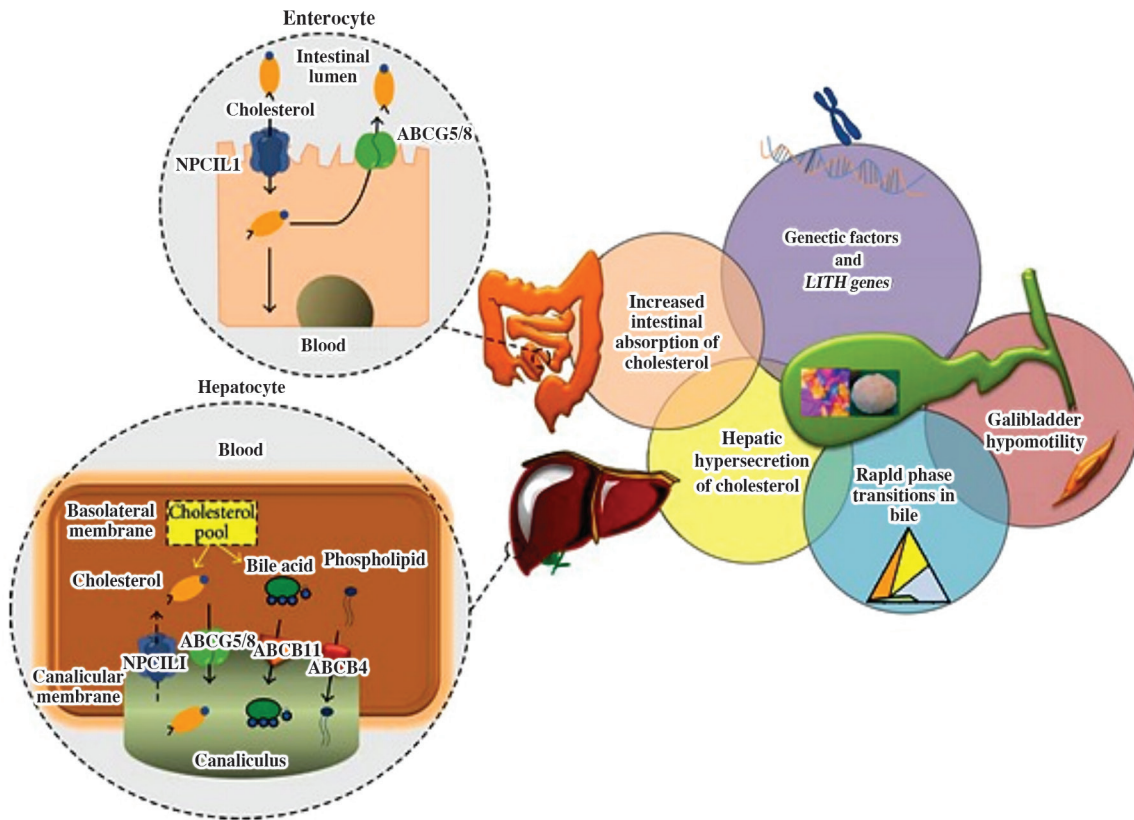
Resim 2. Kolesterol taşlarının oluşum mekanizması.

azaltmakta, safra tuzu sekresyonunu arttırmakta, intrasellüler safra asit havuzunu azaltmaktadır. Dolayısıyla, FXR agonistleri, safrada safra asit sekresyonunu arttırmakta ve taş oluşumunu, bu nedenle önlemektedir. FXR'ler son yıllarda önemi daha iyi anlaşılmış olup, arteriyosklerozda da rolleri mevcuttur.

Hepatositlerden safraya; kolesterol, safra tuzları ve fosfatidil kolin geçişi, hücrenin yüzeyinde bulunan Lith genlerine (ABC transporters, ATPase Binding Casette transporters) bağlıdır (Resim 6). Hepatosit yüzeyinde bulunan taşıyıcı moleküller yani safra tuzunu taşıyan apikal moleküller (ABC: ATP binding cassette taşıyıcıları), insandaki en büyük protein grubuna aittir (5-7). Başlıca apikal membran taşıyıcıları; ABCG5, ABAC8, BSEP (Bile Salt Export Pump), FIK1 (Fosfoamino flip-paz), MDR-2 (Multidrug Resistans Protein) ve MDR-3 (Multidrug Resistans Protein)'tür. Hepatositin bazolateral membranında bulunan MPR3 ve MPR4, safra asitlerinin ve anyonların alternatif sekresyon yoludur. Safraya kolesterol geçişi apikal yüzeyde bulunan ABCG5/G8, safra tuzlarının geçişi ABCB11, fosfatidil kolin geçişi ise ABCB4 taşıyıcıları ile kontrol edilmektedir (Resim 6). Bu genlerdeki mutasyonlar sonucunda,

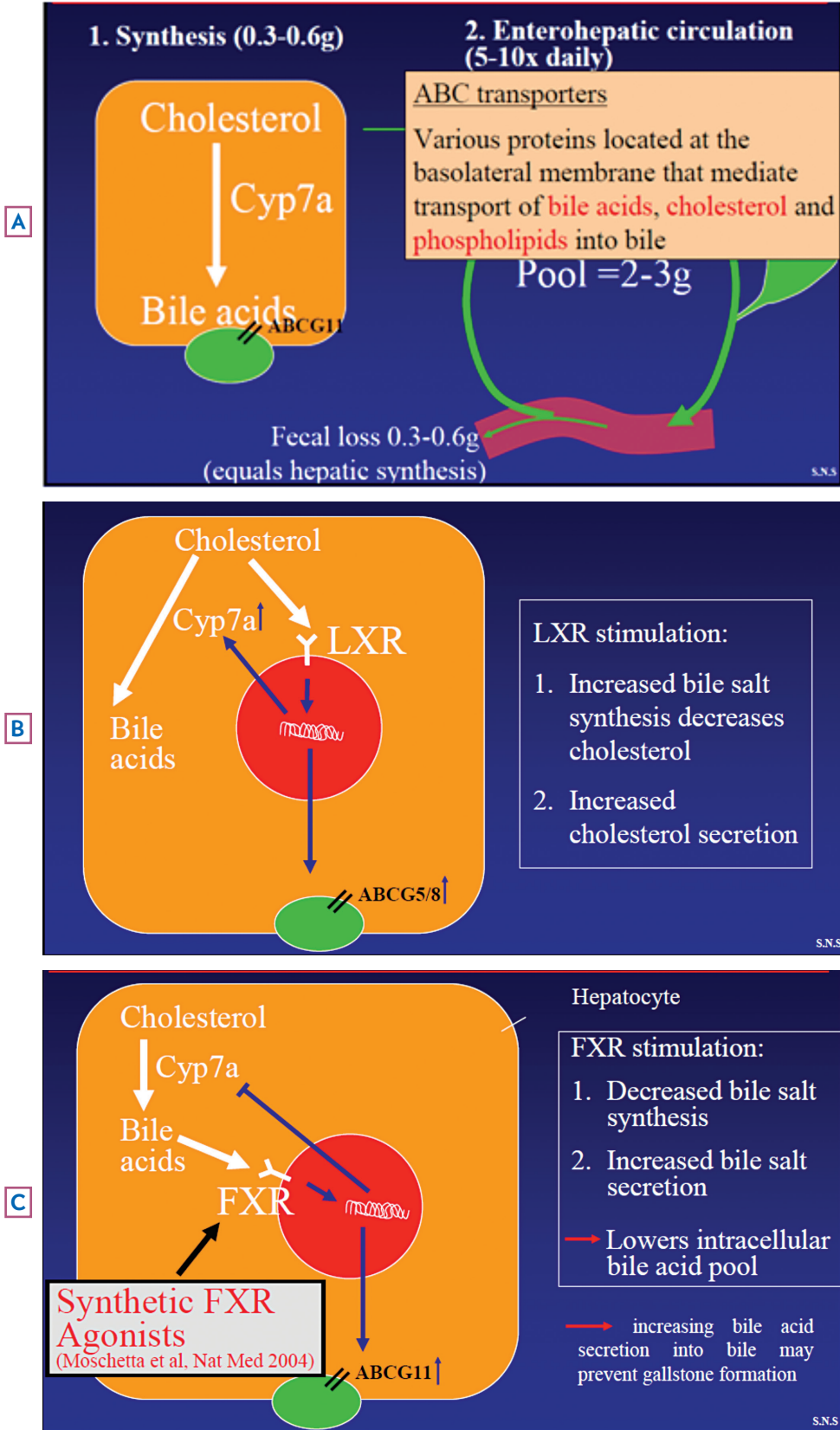
safrada kolesterol artmakta, safra tuzu ve fosfatidil kolin azalmakta, safra taşı oluşumuna yatkınlık oluşmaktadır.

Safra kolesterol süpersatürasyonu, artmış kolesterol biyosentezine bağlı oluşabilir. HMG CoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA reduktaz) kolesterol ve benzeri moleküllerin sentezlendiği reaksiyon zincirinin ilk adımının enzimidir. Özellikle obez kişilerde, HMG CoA artışına bağlı olarak KC'den safraya, artmış kolesterol geçişi söz konusudur (Resim 7). Biliyer kolesterol hipersekresyonunda; obezite, yaşlılık, ilaç etkisi ve hormonal tedaviler rol olabilir. Azalmış Acyl (açıl) - CoA kolesterol açıltransferaz (ACAT) aktivitesi, kolesterol esterifikasyonunu inhibe ederek, safraya artmış serbest kolesterol salgılanmasına yol açar. Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonundaki geçici bir kesilme de, KC'den salgılanan veziküllerde daha yüksek bir kolesterol/fosfolipid oranına yol açar. Yani, taş oluşumunda temel olay, safra içindeki kolesterol miktarının artmasıdır. HMG CoAR aktivitesinde artma kolesterol sentezinde artmaya, 7- α -Ohas aktivitesinde azalma ise safra asitlerinin azalmasına, MDR3 aktivitesinde azalma ise fosfatidil kolin (lesitin) miktarında azalmaya, dolayısıyla taş oluşumuna neden olur (Resim 7).

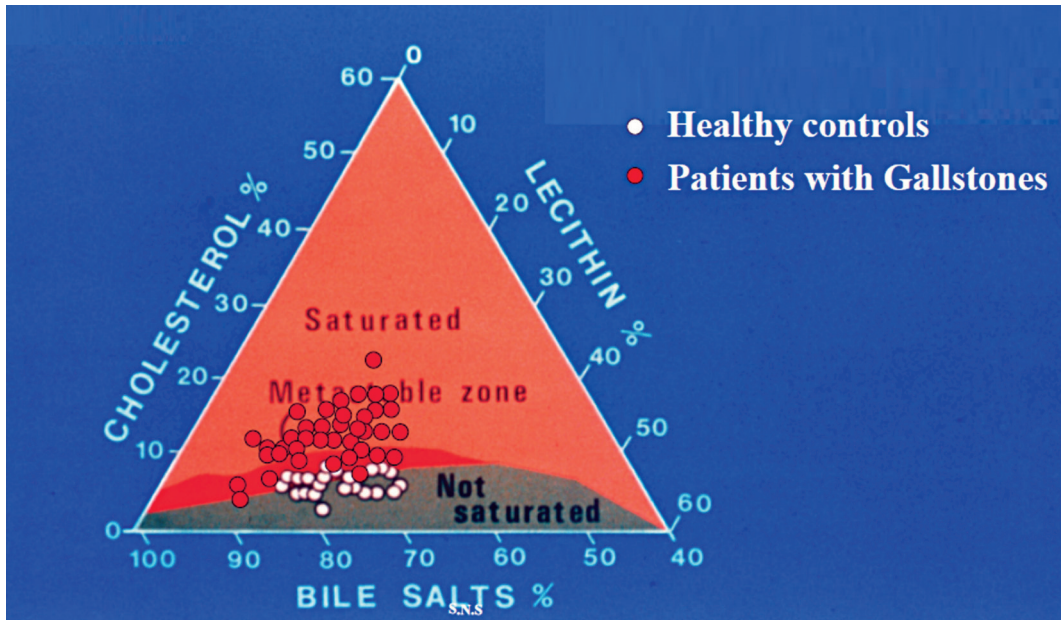


Resim 3. Kolesterol taşlarının oluşum mekanizması

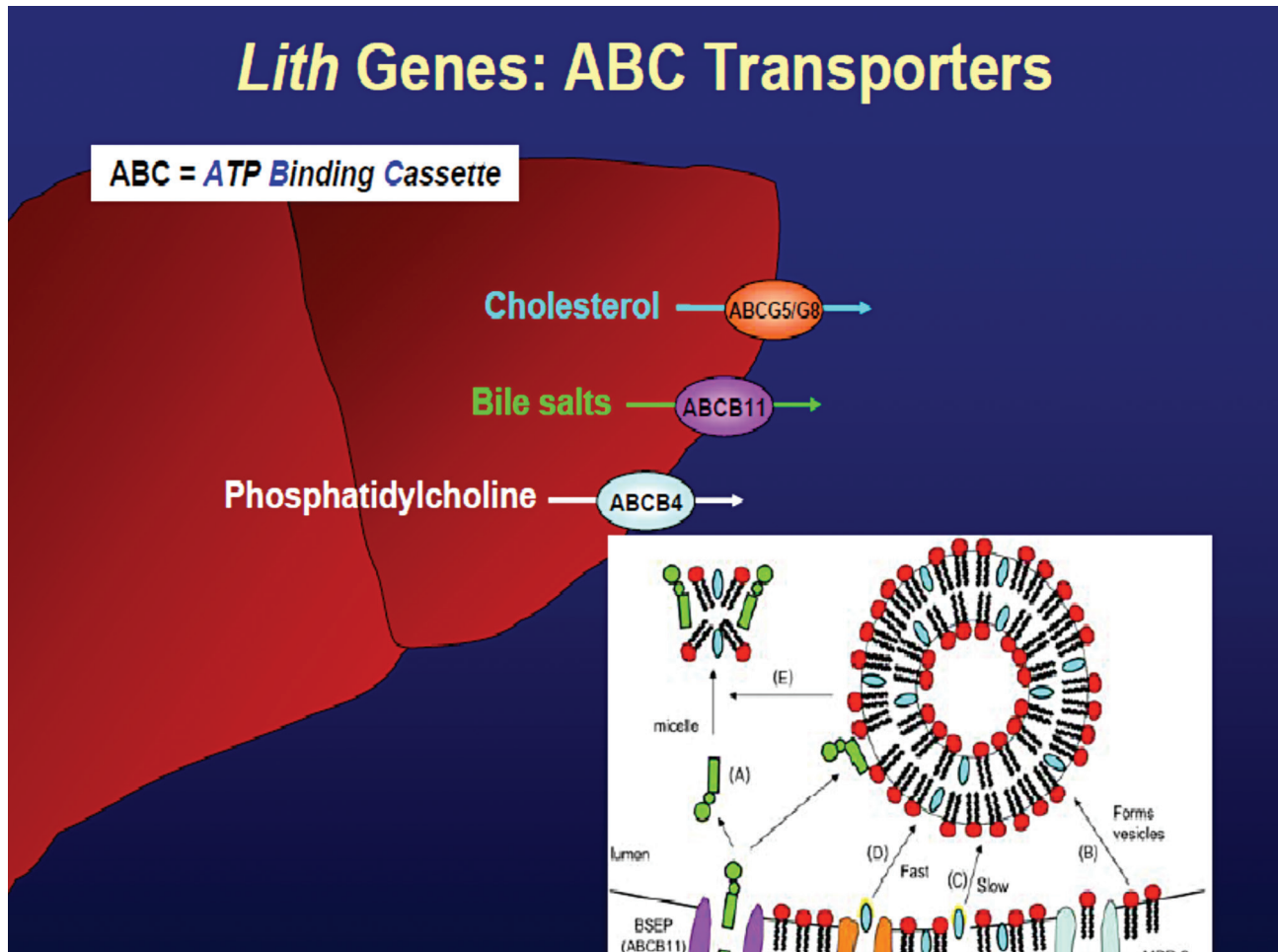
Safra asit formasyonu ve sekresyonu



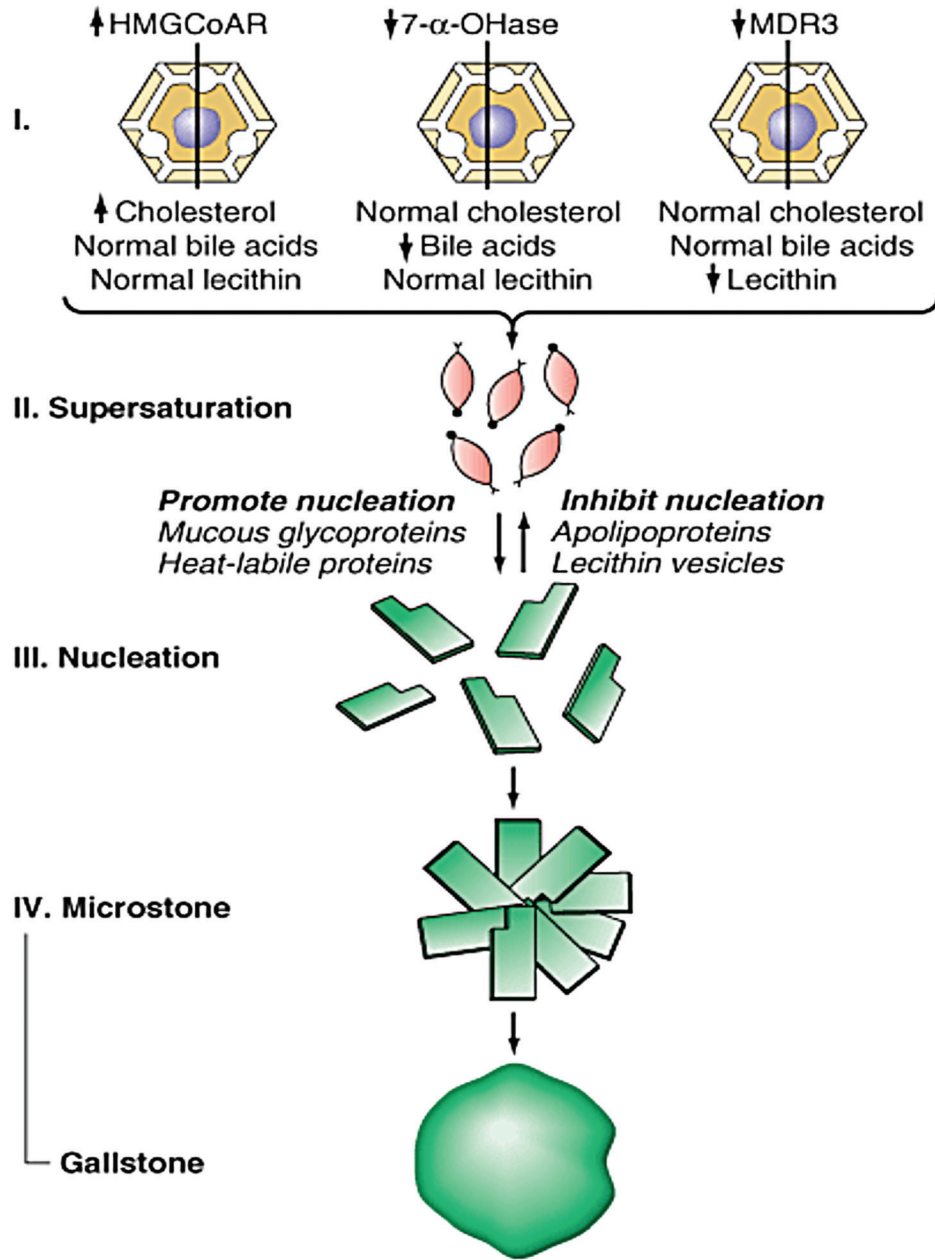
Resim 4. A. Safra asit formasyonu ve sekresyonu. B. LXR (Liver X Receptor) un etkisi. C. FXR (Farnesoid X Receptor)'un rolü.



Resim 5. Safra tuzu- fosfolipid - kolesterol faz diagramı



Resim 6. Lith genleri-ABC taşıyıcıları

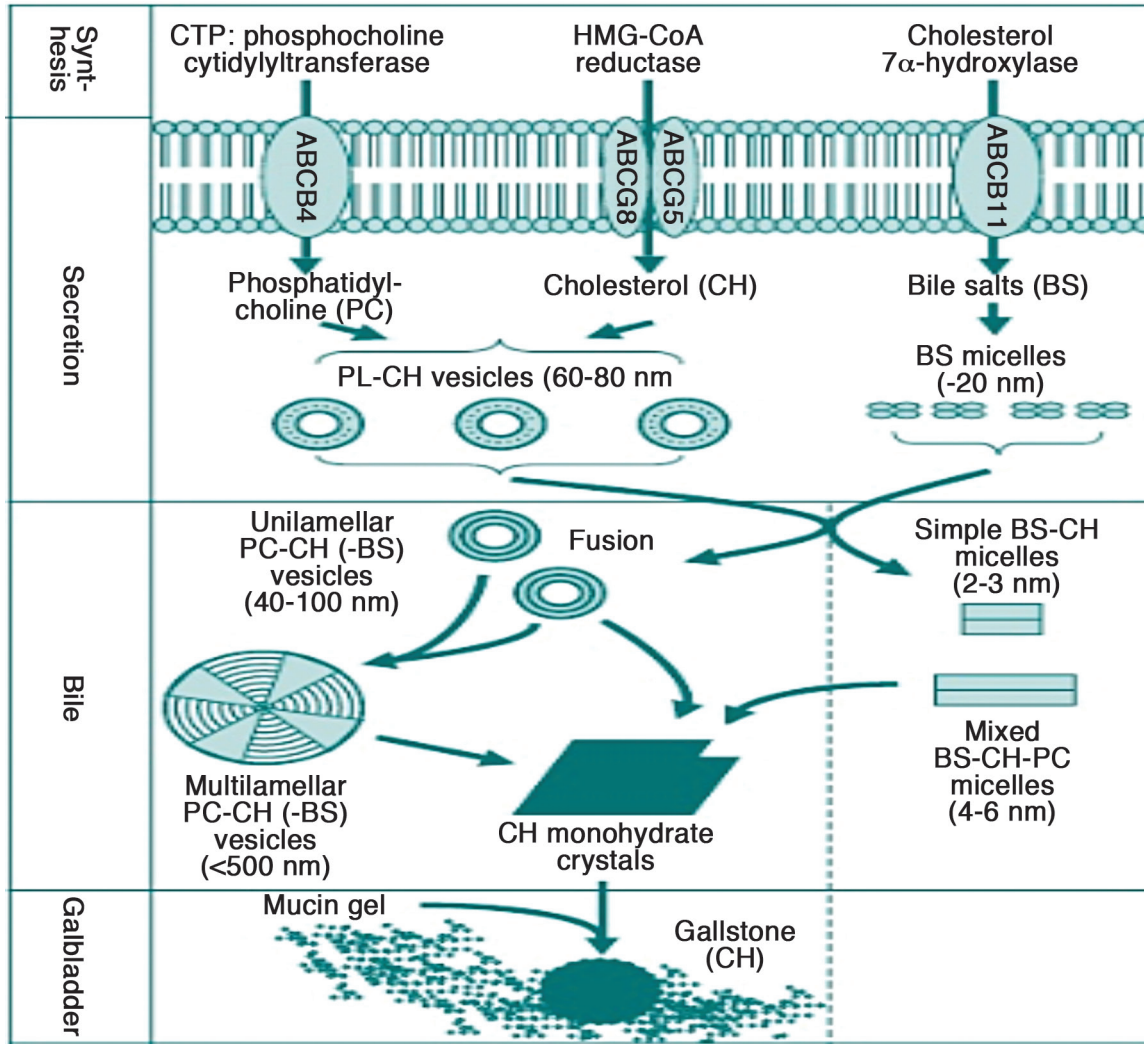


Resim 7. Safra taşı oluşumunda basamaklar

2) Kolesterol kristallerinin anormal derecede artmış nükleasyonu: Safra kesesinde bulunan müsin ve benzerleri (müköz glikoproteinler), büyük proteinler (Heat-labil proteinler), taş oluşturmak üzere kolesterol kristal agregatlarını bir arada tutmak için, matriks molekülleri olarak davranır (Resim 7, 8). Apolipoproteinler ve lesitin vezikülleri ise, nükleasyona engel olurlar. Artmış nükleasyon, taş oluşumuna zemin hazırlar (2).

3) Safra kesesinde hipomotilite: Kristal mikrolitlerin oluşması ve büyümesi için, mikrolitlerin birleşip, safra taşı oluşturması için zamana ihtiyaç vardır. Safra kesesi stazı, buna katkıda bulunur.

4) İntestinal hipomotilite: İntestinal hipomotilite nedeniyle, intestinal mikro-organizmalara (bakteriler) daha uzun süre maruz kalma, daha hidrofobik sekonder safra tuzlarına göre, dekonjuge ve dehidroksile safra tuzlarının daha büyük



Resim 8. Safra taşı oluşumunda, vezikül, kristal ve taş oluşumuna giden aşamalar

oranda oluşmasını sağlar. Yani, bakteriler (7 α OH) aracılığı ile, primer safra tuzlarından sekonder safra tuzları oluşumu artar. Sekonder safra asiti olan deoksikolatın artmış oranı, safra asidi biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzimin etkili bir down regülatörüdür. Artmış intestinal kolesterol absorpsiyonu nedeni ile de, safraya, kolesterol hipersekresyonunu da artırır.

Nükleozan ve antinükleozan proteinler: Son yıllarda, safrada kolesterolün kristalizasyonunu ilerleten ve antagonize eden, nükleozan ve antinükleozan proteinlerin varlığı gösterilmiştir (4, 8). Müsin glikoprotein, tanımlanan en önemli nükleozan proteindir. Bu proteinlerin merkezi; kolesterol, fosfolipidler ve bilirubini bağlayabilen hidrofobik bölgeler içerir ve kolesterolden zengin veziküllerin bağlanması, hızlanmış nükleasyon sürecine yani taş oluşumuna aracılık eder.

Son yıllarda, ayrıca IgG ve IgM, aminopeptidaz-N, α 1-antikimotripsin, haptoglobin α 1-asit glikoprotein, gibi bazı pronükleating proteinler (nükleozan maddeler) tespit edilmiştir. Model safra sistemlerinde tespit edilen antinükleozan proteinler ise; apolipoprotein A1, A2 ve biliyer glikoproteindir ve antinükleozan yani, kristal oluşumuna ve taş oluşumuna engel aktiviteye sahiptir. Bu proteinler, taş oluşumuna karşı bir etkinlik oluşturlar.

MUCIN Genleri: Yaklaşık 20'den fazla Mucin genleri mevcuttur (9). Müsin, safra kesesinde yüksek konsantrasyondaki safra asitlerinin deterjan etkisine karşı koruyucu etki sağlar. Müsin glikoproteinler, normal olarak safra kesesinden devamlı sekrete edilmektedir, ancak litojenik safrada artmış bir müsin sentezi vardır. Mucin gen polimorfizmi, safra taşları-

na yatkınlık sağlar. MUC genlerinde upregülasyon (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC5B ve MUC 6), safra kesesi müsin konsantrasyonunda artışa neden olur. Müsin, safra viskozitesini artırır, kesede kristal oluşmasına zemin hazırlar.

Lith Genleri: Lith genleri; safra kesesinde taş yapıcı etkileri olan genlerdir (5,6). ABC taşıyıcı, proteinler bu grupta yer almaktadır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda çok sayıda Lith (Lith1-Lith23) genine rastlanmıştır. Bu genler, müsin akümüasyonunu, kolesterol kristalizasyonunu ve safra taşı formasyonunu kontrol etmektedir.

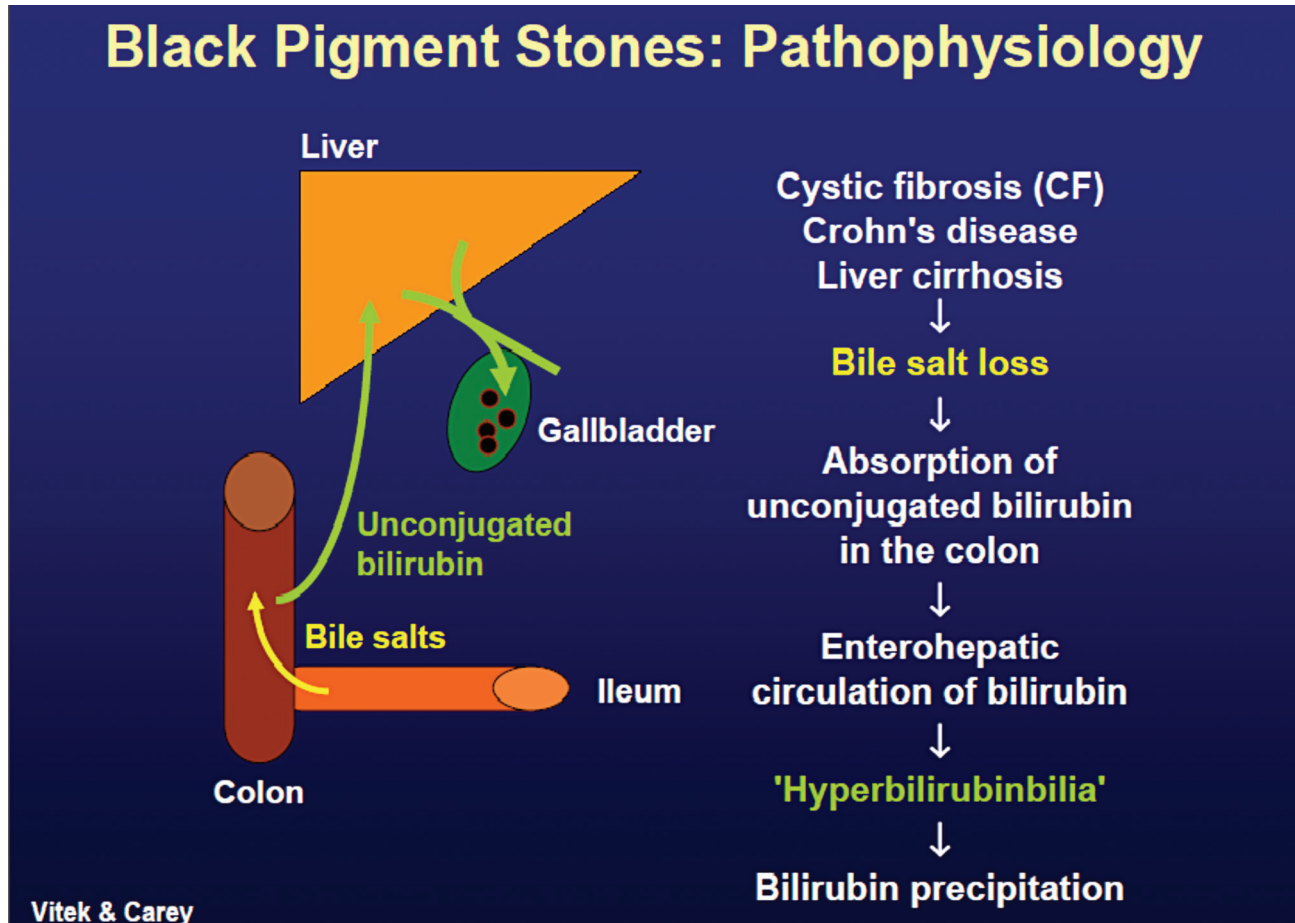
TAŞ OLUŞUM AŞAMALARI

Taş oluşumunda, safrada önce fosfatidilkolin (PC) ve kolesterol (CH) birleşerek 60-80 nm çapında veziküller (PL-CH) ve safra tuzları (BS) birleşmesinden oluşan 20 nm çapındaki (BS) miçeller oluşur. Sonra safrada, unilameler PC-CH (-BS) 40-100 nm çapında veziküller birleşerek, multilameler PC-CH

(-BS) veziküller ortaya çıkar. Diğer taraftan, 2-3 nm büyüklüğünde basit BS-CH miçeller, bunların da birleşmesi ile 4-6 nm büyüklüğünde miksed BS-CH-PC miçeller oluşur. Multilameler veziküller ve kolesterol monohidrat kristallerinin de birleşmesi ile, ayrıca müsin jeli aracılığı ile safra taşları oluşmaya başlar (Resim 8). Taş oluşumu, uzun yılları almaktadır.

B) Pigment Taşları: Kimyasal bileşimlerdeki ve ilişkili klinik özelliklerdeki farklılıklar esas alınarak, siyah ve kahverengi taşlar olarak alt gruplara ayrılır (1,2,10,11). Her 2'si de kalsiyum bilirübinattan oluşur

Siyah taşlar; bilirübinat polimerleri içerir. Taş oluşumunda, kistik fibrozis, hemolitik anemiler, Crohn hastalığı, karaciğer sirozu ve Gilbert sendrom ile ilişkili UGT1A1 mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Kistik fibrozis, Crohn hastalığı ve karaciğer sirozunda, safra tuzu kaybı oluşmakta, kolondan konjuge olmayan bilirübin artmakta, safrada bilirübin artışına ve safrada bilirübin çökmesine neden olur. Siyah taş oluşumunda patofizyoloji, Resim 9'da belirtilmektedir.



Resim 9. Siyah pigment taşlarında patofizyoloji

Kahverengi taşlar, kolesterol ve yağ asiti tuzları yanında, bilirübinat monomerleri içerir. Sıklıkla enfeksiyon ile birlikte. Bakterilerden ve daha az olarak da biliyer mukozal kaynaklardan gelen, β -glikuronidaz bilirubin glikuronidleri dekonjuge eder. Safra kesesi stazı durumunda, konjuge olmayan bilirubin, Ca^{++} bilirübinat kristalleri şeklinde çöker ve daha sonra birleşerek pigment taşlarını oluştururlar.

Klinik Bulgular: %80 vakada klinik olarak sessiz olup, %20 vakada, 15-20 yıl sonra semptomlar gelişir. Yıllık insidans %1 olup, taşların çoğunda, kişi, komplikasyon gelişmeden önce, semptomatik hale gelir. Biliyer tip ağrı, genelde epigastriumda ve sağ üst kadranda (safra kanalı lümeni tıkanınca) olur. Ağrı sağ üst omuza ve posterior skapulaya vurur. Yağlı gıdalara entolerans ve hazımsızlık yapabilmektedir. Komplikasyon olarak, akut ve kronik kolesistit, sarılık, pankreatit, ampiyem, kolanjit, safra taşı ileusu (fistül varsa) ve safra kesesinde kanser (tartışmalı) gelişebilir.

Tanıda, en iyi yöntem üst batin ultrasonografi (USG)'dir. Gereklilik vakalarda, ayakta direkt batin grafisi, üst batin tomografisi, ve bazen de koledok taşları için, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), kolanjioskopi ve diğer tanı yöntemleri kullanılır.

TEDAVİ

Günümüzde safra taşlarının tedavisinde, a) Medikal tedavi: UDCA (ursodeoksikolik asit), TUDCA (tauroursodeoksikolik asit), ezetimib (EZT), KC'e spesifik FXR agonistleri veya LXR antagonistleri b) Cerrahi (laparoskopik, transgastrik, transkolonik, transvajinal kolesistektomi, transumbilikal kolesistektomi) c) Endoskopik tedaviler: ERCP ile koledok taşlarında, (özellikle laparoskopik kolesistektomiden önce yapılması önerilmektedir) kullanılmaktadır (12-16).

Safra taşları semptomatik ise, tedavi edilmelidir. Safra taşı asemptomatik ise, takip edilmelidir. Kolesterol safra taşlarının oluşmasında genetik faktörler rol oynadığından, safra taşı bu-

lunan kişilerin, varsa anne ve babaları veya çocukları da USG ile taranmalıdır. UDCA, safranın kolesterol saturasyonunu azaltır ve kolesterol kristal nükleasyonunu geciktirir. UDCA tedavisi, küçük <5 mm, kalsifiye olmayan (radyolojik yöntemle anlaşılmakta), kolesterolden zengin ($>80\%$), patent sistik kanal + fonksiyone safra kesesi olan kolesterol taşı olgularda uygulanmaktadır. Ancak, uzun süreli (2 yıl) tedaviyi gerektirdiğinden günümüzde bu amaçla pek fazla kullanılmamaktadır. Özellikle kolesistektomiden sonra nüks koledokolitiazis saptanan vakalarda, UDCA önerilmelidir. Ezetimib (statin), Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) yolağını bloke ederek etkili olmakta ve taş oluşumunu engellemektedir.

Hamilelerde safra taşı semptomatik ise, analjezikler verilir (15). Taşa bağlı komplikasyon yok ise, destek tedavisi ve doğumdan sonra kolesistektomi planlanmalıdır. Hamile bir bayanda safra taşına bağlı komplikasyon varsa, genel durum iyi değilse, perkütan kolesistostomi ve drenaj uygulanmalıdır. Genel durumu iyi ise, kolesistektomi (laparoskopik veya açık) uygulanmalıdır.

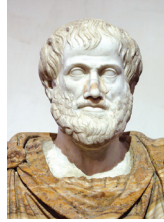
Gelecekte tedavide; A) bireysel; litojenik yapıya yaklaşımlı tedaviler B) genetik: ABCG8, ABCB4, ABCB11, UGT1A1... temelli tedaviler C) çevresel faktörler: östrojen, enterohepatik bakteri v.s yönelik tedaviler gündeme gelecektir. Normal riskli kişilerde ilaçsız primer korunma (kilo kaybı, spor, diyet modifikasyonu) veya belirgin artmış riskli olan kişilerde ilaçlarla korunma (UDCA, nüklear reseptör ligandları, statin-ezetimib) veya profilaktik kolesistektomi gündeme gelebilecektir.

Sonuç olarak; çevresel faktörler, safra taşı formasyonunun %75'inden sorumludur. Genetik faktörler ise, safra taşı formasyonunun %25'inden (ABCG8 kolesterol transporter %11: UGT1A1 Gilbert variant %6) sorumludur. Safra taşı olgularda, ayrıca miRNA'larda ve miRNA ekspresyonunda da farklılıklar saptanmıştır (16). Safra taşı formasyonunda nüklear reseptörlerin rolü araştırılmalıdır. Muhtemelen sentetik FXR (Farnesoid X receptor) agonistler, gelecekte tedavide kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer in gallbladder disease in the United States. Gastroenterology 1999; 117:632-639.
2. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. Gastroenterol Clin Am 2010 Jun;39(2):171-83.
3. Di Ciaula Wang DQ, Binfrate L, Portincasa P. Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease. Cholesterol 2013;298421.
4. Salmanzade Ş, Yönm Ö, Bayraktar Y. Safra taşı hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006;37:65-71.

5. Wang HH, Portincasa P, Afdal NH, Wang DQ. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology Clin North Am* 2010 Jun;39(2):185-207.
6. Lyons MA, Wittenburg H. Cholesterol gallstone susceptibility loci: a mouse map, candidate gene evaluation, and guide to human LITH genes. *Gastroenterology* 2006 Dec;131(6):1943-70.
7. Buch S, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition *Gastroenterology* 2010 Dec;139(6):1942-1951.
8. Figge et al. Molecular genetics of cholesterol cholelithiasis: identification of human and murine gallstone genes. *Z Gastroenterol* 2002 Jun;40(6):425-32.
9. Chuang SC, Hsi E, Lee KT. Mucin genes in gallstone disease. *Clin Chim Acta* 2012 Oct 9;413(19-20):1466-71.
10. Qiao T, Ma RH, Luo XB, Yang LQ, Zheng PM. The systematic classification of gallbladder stones. *PLoS One* 2013 Oct 4;8(10):e74887.
11. Stewart Lygia, Oesterle AL, İhsan Eran, Griffiss ML, LW Way. Pathogenesis of pigment gallstones in western societies: The central role of bacteria. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2002, Vol 6, 891-904.
12. Czarnecky M, Stokes CS, Lammert F. Genetics and treatment of bile duct stones: new approaches. *Curr Opin Gastroenterol* 2013 May;29(3):329-35.
13. Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanches N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones.
14. Di Ciaula A, Wang DQ, Garruti G, Wang HH, Grattagliano I, de Bari O, Portincasa P. Therapeutic reflections in cholesterol homeostasis and gallstone disease: a review. *Curr Med Chem* 2014;21(12):1435-47.
15. De Bari O, Wang TY, Liu M, Paik CN, Portincasa P, Wang DQH. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol* 2014 Nov-Dec;13(6):728-45.
16. Yang B, Liu B, BiP, Wu T, Wang Q, Zhang J. An integrated analysis of differential miRNA and mRNA expressions in human gallstones. *Mol Biosyst* 2015 Mar 17;11(4):1004-11.



ARISTOTELES
(MÖ 384-MÖ 322)

Erdem ve kabiliyet yönünden üstün olan kimselerin arkasından gitmek ve onlara uymak doğrudur.