

Safra Sistemi Fizyolojisi

BILIARY SYSTEM PHYSIOLOGY

Kağan Üçok
Hakan Mollaoğlu
Abdurrahman Genç
Muzaffer Akkaya
Ümit Şener

Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

J Surg Arts, 2010;1:1-8.

ABSTRACT

Bile which is produced by hepatocytes is not only a digestive secretion but also a fluid contain metabolic products. Vagal stimulus, and hormones as secretin, glucagon, cholecystokinin and gastrin affects bile secretion in to intestinal lumen. Gallbladder functions are bile concentration and storage for using in case of necessity. Gallbladder secretes 2/3 parts of its content in first one hour of digestion and contracts during digestion. Bile includes the bile salts and bile pigments (bilirubin, biliverdin), cholesterol, phospholipid (lecithine) and plasma electrolytes. An half amount of dry bile weight is the bile salts weight. Emulsion of lipid particles is achieved by the bile salts. Also the bile salts and lipids constitute a complex named micelle which contribute lipid transport through intestine wall. Cholesterol is secreted 1-2 gr/day by way of bile. Concentrated cholesterol in gallbladder may collapse by some abnormal conditions, and this situation may cause grow up gallstone formation. Destruction of erythrocytes produces bilirubin which is resource for urobilin (dash out via urine) and stercobilin (dash out via feces). Plasma bilirubin levels were elevated by some clinical disturbances as hemolytic and obstructive jaundice.

Key words: Bile, gallbladder, bilirubin, physiology.

ÖZET

Hepatositler tarafından yapılan safra bir sindirim salgısı olmasının yanı sıra aynı zamanda metabolik son ürünlerin atıldığı bir sıvıdır. Vagal uyarıyla beraber sekretin, glukagon, kolesistokin ve gastrin hormonları da barsak lümenine safra salgılanmasında etkilidir. Safra kesesinin görevi, gerektiğinde kullanılmak üzere safrayı konsantre edip depolamaktır. Sindirimin ilk bir saati içinde safra kesesi, içindeki safranın 2/3'ünü boşaltır ve sindirim boyunca kasılı kalır. Safra içinde başlıca safra tuzları, safra pigmentleri (bilirubin, biliverdin), kolesterol, fosfolipid (lesitin) ve plazma elektrolitleri yer alır. Safra tuzları kuru safra ağırlığının %50'sini oluşturur. Safra tuzları yağ partiküllerini emülsifiye etmenin yanı sıra lipidlerle miçel adı verilen kompleksler oluşturup yağların transportuna da katkıda bulunur. Safrayla günlük 1-2 gram kolesterol salgılanır. Safra kesesinde konsantre edilen kolesterol bazı anormal durumlarda çökerek safra taşı oluşturabilir. Eritrosit yıkım ürünü olan bilirubin, idrarla atılan ürobilin ve gaytayla atılan stercobilin'in kaynağını oluşturur. Hemolitik ya da obstrüktif sarılıklar plazma bilirubin düzeyinin yükseldiği klinik tablolardır.

Anahtar kelimeler: Safra, safra kesesi, bilirubin, fizyoloji.

SAFRA VE SALGILANMASI

Karaciğerden günlük 600-1200 ml safra salgılanır (1). Safra bir sindirim salgısı olmasının yanı sıra aynı zamanda metabolik son ürünlerin atıldığı bir sıvıdır (2). Safra içinde safra tuzları, safra pigmentleri (bilirubin, biliverdin), kolesterol, fosfolipid (lesitin) ve plazma elektrolitleri yer alır (3). Hepatositler tarafından yapılan safra salgısı küçük safra kanallıklarına salgılanır. İnterlobuler septumda terminal safra kanallarına dökülür. Giderek daha büyük kanallara akan safra hepatik kanala ve ortak safra kanalına ulaşır. Safra kanalı boyunca epitel hücreleri tarafından salgılanan sulu bir salgı safraya eklenir. Sekretin ile uyarılan ve safra miktarını %100'e kadar artırabilen bu salgı bikarbonat ve sodyum iyonları içerir ve mideden gelen asidi nötralize etmede rol oynar (4).

Sekretin duodenum ve jejunum mukozasından kana salgılanır. Sekretinden daha az etkili olan glukagon, kolesistokinin ve mide mukozasından kana salgılanan gastrin de safra kanalı epitelinden su ve sodyumbikarbonat salgılanmasına neden olur (Şekil 1). Sürenal korteks hormonları, diğer steroid hormonlar, prostaglandinler, yağda eriyen vitaminler, bakır ve çinko gibi metaller, penisilin, sülfat, glukuronid ve glutasyon bileşikleri gibi ilaçlar ve toksinler de safra ile atılır (3,4). Brom sülfotalein (BSP) boyası karaciğer hücreleri tarafından kandan alınır ve safra ile atılır. Bu boyanın dolaşımdan uzaklaştırılma hızı, hepatik kan akımı göstergesi ve karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılır (5).

SAFRAKESESİ

Safra kesesinin işlevi, gerektiğinde kullanılmak üzere safra konsantre edip depolamaktır (6). Ortak safra kanalında bulunan Oddi sfinkteri normalde kapalıdır ve karaciğer tarafından devamlı salgılanan safra sistik kanal yoluyla safra kesesine doğru yönelmesine neden olur (7). Karaciğerden salgılanan safra basıncı ortalama 25 cm H₂O'dur. Sindirimin olmadığı ve Oddi sfinkterinin kapalı olduğu zamanlarda bu basınç 30 cm H₂O'ya çıkar. Safra kesesi lümeninde basınç 0-16 cm H₂O arasında değişir (1).

Safra kesesi yemek aralarında ve gece açlığı boyunca safra asitlerini depolar. Safra kesesinin maksimum hacmi 30-60 ml'dir. Ancak 450 ml safra yoğunlaştırarak depolayabilir. Safra tuzları, bilirubin, kolesterol, lesitin safra kesesinde 5-20 kez konsantre edilir (3). Kalsiyum haricinde sodyum, klor ve bikarbonat gibi elektrolitler ise sürekli olarak safra kesesi mukozasından emildiğinden safra kesesi safrasında yoğunlaşmazlar. İyonlar ve su epitel hücreleri, hücrelerarası kanal, bazal membran yoluyla kapillerlere taşınır. Sodyum aktif transportla (sodyum-potasyum pompası) safra kesesi tarafından absorbe edilir (8). Klor ve bikarbonat ise sodyumun aktif transportunun oluşturduğu elektriksel potansiyel ile taşınır. Hücrelerarası alanda yüksek iyon yoğunluğu osmotik basıncı artırır ve suyun da kese lümeninden absorpsiyonuna neden olur. Karaciğer safrasının pH'ı 8.0-8.6 iken safra kesesi safrasının pH'ı 7.0-7.4'e düşerek asitleşir. Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

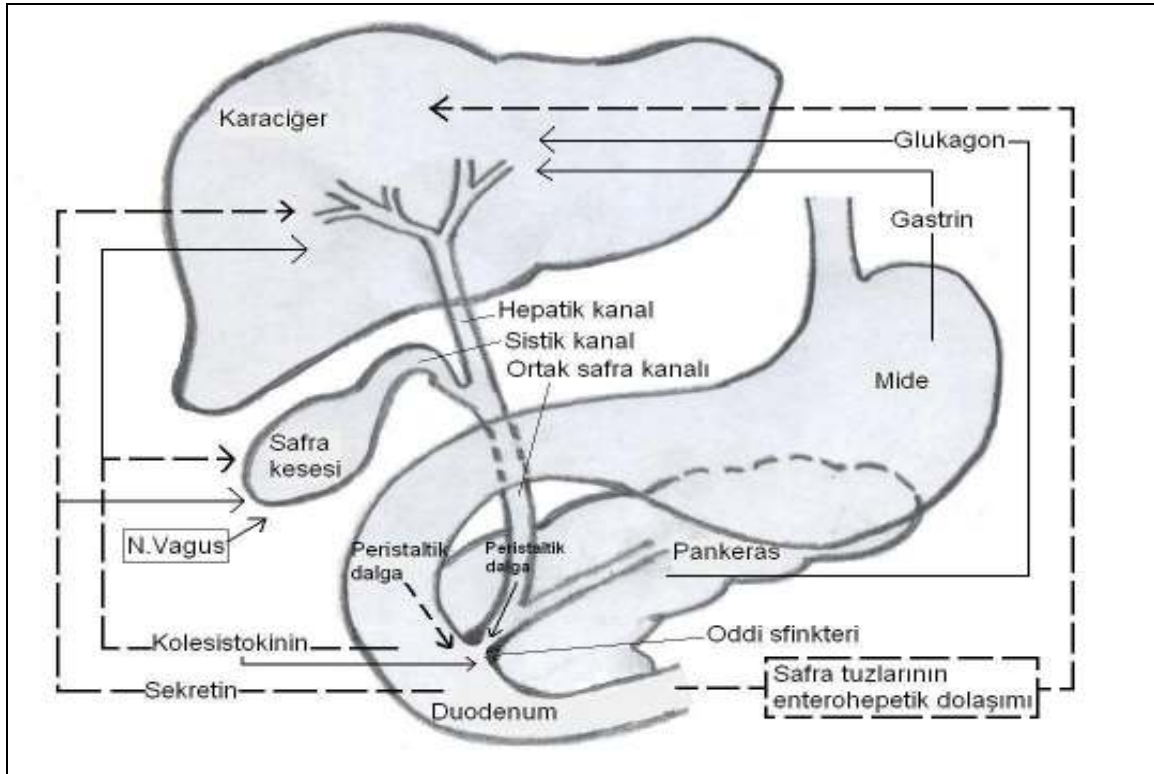
Tablo 1. Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşimi

	Safra kesesi safrası	Karaciğer safrası
Su	% 89	% 97
Katı madde	% 11	% 3
Safra tuzları	6.1 gr/dl	1.1 gr/dl
Bilirubin	0.3 gr/dl	0.05 gr/dl
Kolesterol	0.7 gr/dl	0.14 gr/dl
Lesitin	0.3 gr/dl	0.03 gr/dl
Yağ asitleri	0.8 gr/dl	0.12 gr/dl
Ca ⁺²	23 mmol/L	5 mmol/L
Na ⁺	130 mmol/L	145 mmol/L
K ⁺	12 mmol/L	5 mmol/L
HCO ₃ ⁻	10 mmol/L	28 mmol/L
Cl ⁻	25 mmol/L	100 mmol/L

Nervus vagus, asetil kolin salgılayan enterik sinir sistemindeki lifler ve gastrin gıda alımından hemen (birkaç dakika) sonra başlayan safra kesesinin aralıklı ve daha az kasılmasına ve Oddi sfinkterinin biraz gevşemesine neden olur (9). Yemekten yaklaşık 30dk sonra özellikle yağlı gıdaların duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalması hızlanır (10). Boşalma sırasında safra kesesinin ritmik kontraksiyonları ve Oddi sfinkterinin gevşemesi rol oynar. Yağ asitlerinin ve amino asitlerin duodenuma girmesi duodenum mukozasından kana

kolesistokinin hormonunun salgılanmasına neden olur. Kolesistokinin safra kesesi kontraksiyonlarını başlatan en güçlü uyarandır (4). Vagal uyarı ve sekretin de kolesistokinin etkisini güçlendirirler (Şekil 1). Duodenum duvarında peristaltik dalganın ilerlemesi sırasında Oddi sfinkterinde güçlü bir gevşeme açığa çıkar. Bundan daha az etkili olmak üzere kolesistokinin ve safra kesesi kontraksiyonları ile oluşan peristaltik dalga-

ların Oddi sfinkterine ulaşması da gevşemeye neden olur (Şekil 1). Sindirimin ilk bir saati içerisinde safra kesesi, içindeki safranın 2/3'ünü boşaltır ve sindirim boyunca kasılı kalır. Böylece sindirim süresince karaciğer safrası safra kesesinde depolanmaz. Safra kesesi epitelinden salgılanan mukus ile safra kesesi safrasının viskozitesi artar (11).

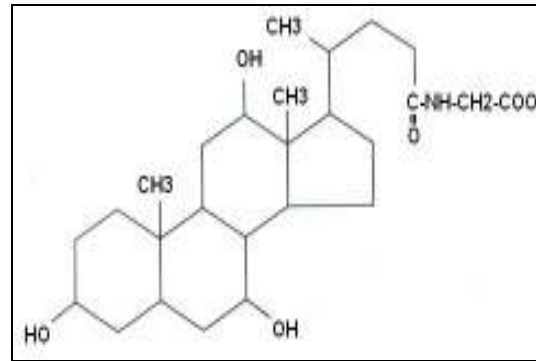


Şekil 1: Karaciğerden safra yapımını, safra kesesi kasılmasını ve Oddi sfinkterinin gevşemesini uyaran faktörler. Majör etkili faktörler kesik çizgilerle gösterilmiştir.

SAFRA İLE SALINAN MADDELER ve İŞLEVLERİ

1. Safra tuzları

Safra tuzları kuru safra ağırlığının %50'sini oluşturur. Karaciğer hücreleri tarafından kolesterolden sentezlenen safra asitleri dört formda bulunur. Safra asitlerinin %50'sini kolik asit, %30'unu kenodoksikolik asit, %15'ini deoksikolik asit ve %5'ini litokolik asit oluşturur (1). Karaciğerde yapılan kolik asit (Şekil 2) ve kenodoksikolik asit primer safra asidi adını alır ve kolonda bakteri etkisi ile sekonder safra asitleri olan deoksikolik aside ve litokolik aside dönüşür.



Şekil 2: Kolik asit kimyasal yapısı. Hidroksil grupları, peptid bağı ve karboksil grubu polar bölümleri oluşturur.

Safra asitleri karaciğerde glisin ve taurin ile birleşip (kolilglisin, kenodeoksikolilglisin, deoksikolilglisin, koliltaurin, kenodeoksikoliltaurin ve deoksikoliltaurin) konjuge safra asitlerini oluşturur (3,12). Barsak bakterileri tarafından safra asitlerinin bazısı dekonjuge edilir. Bu yüzden barsaklarda hem konjuge hem de dekonjuge safra asitleri bulunur. Gastrointestinal kanalda safra asitlerinin tamamına yakını sodyum ve potasyum katyonlarıyla safra tuzlarını oluşturur (13).

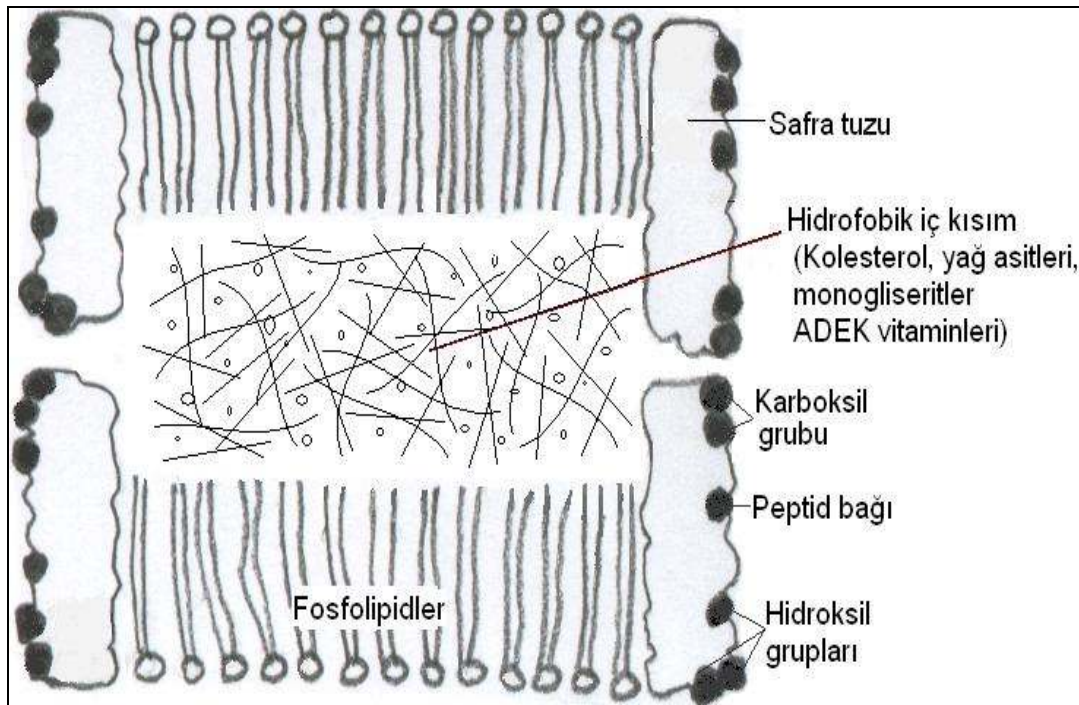
Safra tuzlarının barsakta iki önemli etkisi vardır (14). Birincisi yağ partikülleri üzerine emülsifiye edici etkidir. Buna yüzey gerilimini azaltarak yağ globüllerinin küçük parçalara ayrılmasına neden olan deterjan etkisi de denir (Şekil 3). Safra tuzları ve fosfolipidlerin nonpolar bölümleri yağ damlacığının nonpolar iç kısmı ile birleşir ve polar uçları suyla temas eder. Böylece emülsifiye edici bu maddelerle kaplanmış olan lipid damlacıklarının birbirini itmesiyle birleşmeleri engellenmiş olur.

İkincisi safra tuzları lipidlerle miçel adı verilen küçük kompleksler oluştururlar. Safra tuzları safrada belli bir konsantrasyonun (kritik miçel konsantrasyonu) üzerine çıktığında miçelleşme eğilimi gösterir

ve safra tuzları molekül halinde kalmayıp miçellerin yapısına girer (8). Normalde safra asitleri safrada kritik miçel konsantrasyonunun üzerinde bulunur. Miçellerin çapları 4-7 nanometredir ve her miçelde yaklaşık 30 adet safra tuzu bulunur (1). Miçellerin çözünürlükleri safra tuzlarının elektriksel yükü nedeni ile fazladır. Polar gruplar negatif yüklüdür ve dışa doğru uzanırlar (Şekil 4).



Şekil 3: Safra tuzlarının emülsiyon ve miçelleşme ile yağların sindirimine katkıları.



Şekil 4: Miçel şematik yapısı

Silindirik disk biçimindeki miçellerin dış yüzeyi hidrofilik, iç çekirdek kısmı hidrofobiktir. İç kısımda serbest yağ asitleri, monogliserit ve kolesterol yer alırken fosfolipidlerin hidrofilik başları dışta, hidrofobik kuyrukları merkeze bakacak şekilde sıralanır (Şekil 4). Miçeller aynı zamanda safradaki kalsiyum iyonlarını da bağlar. Lipidler miçellerden incebarsak mukosa hücrelerinin fırçası kenarına pasif difüzyonla kolaylıkla geçip absorbe olurlar (Şekil 3). Böylece safra tuzları yağların transportuna da katkıda bulduktan sonra barsak içeriğine geri dönerler. Yağ emilimindeki etkilerine bağlı olarak safra tuzlarının yağda eriyen vitaminlerin emiliminde de önemli rolü vardır. Safra tuzları olmazsa lipidlerin %40'ı gayta ile kaybedilir.

Safra tuzlarının %90-95'i ince barsaklardan difüzyon ve çoğunlukla terminal ileumdan aktif transportla absorbe olur (11). Daha sonra portal kana girerek tamamına yakını venöz sinüslerden karaciğer hücrelerine geçer ve safrayla salgılanır. Bu olaya safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı denir (15). Primer ya da sekonder safra asitleri konjuge veya dekonjuge biçimde hepatositlerce alınır ve yeni sentezlenen safra asitleri ile birlikte safra kanaliküllerine verilirler. Safra asitlerinin oluşturduğu toplam 2-4 gramlık havuz günde ortalama 6-8 kez dolaşıma girer. Safra asidi havuzunun dolaşıma girmesi yemek büyüklüğü ve sıklığı ile değişir. Günde havuzdaki safra asitlerinin %20'si feçesle kaybedilir ve kaybedilen miktar hepatositler tarafından yenilenir. Günlük ortalama 0.6 gram safra asidi yapılır (1). Enterohepatik dolaşımda safra asitlerinin bulunması karaciğerden günlük safra asidi sekresyonunun fazla olmasını sağlar (Şekil 1). Ancak safra asitleri ile karaciğerden kolesterol ve safra asidi sentezi arasında negatif feedback etki bulunur. Sekretin, glukagon, kolesistokinin ve gastrin hormonları da safra asidi sekresyonunu artırır (4). Safra sekresyonunu artırıcı etkiye *koleretik etki*, artıran maddelere de *koleretikler* denir.

Duodenum mukozasından kana salgılanan kolesistokinin ile safra asitleri arasındaki negatif feedback mekanizma vardır. Bu sayede safra asitleri, safra ve

pankreas salgılarının kontrolüne katkıda bulunur. Safra asitleri ile barsak mukosa hücrelerinin kolesterol sentezi arasında da negatif feedback mekanizma mevcuttur. Safra asitleri kolonda suyun ve elektrolitlerin reabsorbsiyonunu inhibe ederken motiliteyi uyarır (12).

2. Kolesterol

Safrayla günlük 1-2 gram kolesterol salgılanır ve safra tuzu oluşumunda bir yan ürün olarak açığa çıktığı düşünülmektedir (1). Normalde kolesterol ve lesitin suda çözünmezler. Ancak safra tuzlarının oluşturduğu miçellerin içinde çözünebilirler. Lesitin miçellerde çözünen kolesterol miktarını artırır. Normal koşullarda safra asidi, kolesterol ve fosfolipid konsantrasyonu belirli sınırlar içinde kaldığı sürece miçeller stabil kalır. Bu maddelerden birinin oransal konsantrasyonu değişirse kolesterol solüsyonda çökebilir.

Safra kesesinde konsantre edilen kolesterol bazı anormal durumlarda çökecek safra taşı oluşturabilir. Kolesterol taşı gelişiminde safradan aşırı miktarda suyun absorbe olması, safradan aşırı safra tuzu ve lesitin absorpsiyonu, safraya aşırı kolesterol salgılanması, safra kesesi epitelinin enflamasyonu, safra kesesi safrasında kristalizasyonu ilerleten ve inhibe eden faktörler, musin, prostaglandinler, kalsiyum ve motilite azlığı rol oynar (14,16-18). Safra kesesi düz kas membranındaki kolesistokinin reseptör defekti, oksidatif stres ve enflamatuar mediatörler düz kas fonksiyon bozukluğuna yol açarak motiliteyi azaltır (19,20). Obezitenin safra kesesi taşlarının oluşumunda rolü olduğu, aerobik egzersizin ise taş oluşumunu önlediği bilinmektedir (21-25). Yapılan bir çalışmada obez kadınlarda 4 hafta, günde 45 dk ve orta şiddette bir egzersizin geç faz postprandiyal safra kesesi hacmini azaltıp motilitesini artırdığı gösterilmiştir (26). Kolesterol yağ metabolizmasının bir ürünü olduğundan safradaki kolesterol miktarı besinlerle alınan yağ miktarı ile ilişkilidir. Uzun süre yağ oranı yüksek gıdalarla beslenen kişilerde safra kesesi taşı gelişebilir (16). Kronik enfeksiyona bağlı safra kesesi enflamasyonu safra kesesi mukozasının absorpsiyon özelliklerini değiştirir (27). Kolesterolün safrada kalmasını sağla-

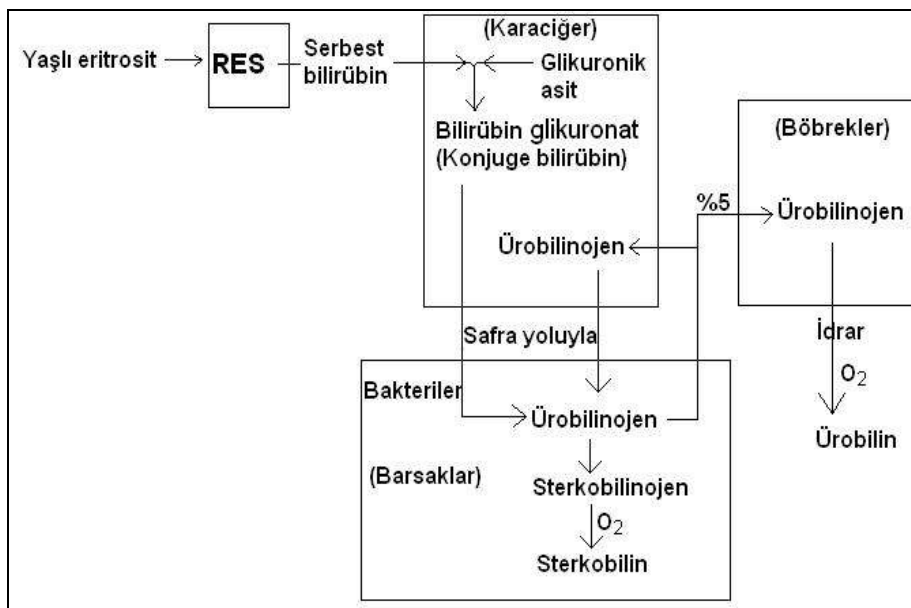
yan su, safra tuzu ya da diğer maddelerin aşırı absorpsiyonuna yol açar ve kolesterol çökmeye başlar. Bakteri enzimleri ile dekonjuge olan bilirubin partikülleri üzerinde ya da enflamasyonlu mukoza yüzeyinde çok sayıda küçük kolesterol kristalleri oluşur (28). Bilirubin partikülleri kolesterolün çökmesi için bir çekirdek işlevi görür. Kristaller giderek büyür ve çok sayıda kum benzeri taşlar gelişir. Sıklıkla bunlar birleşerek az sayıda büyük safra taşları oluşur veya tüm keseyi kaplayacak tek bir taş oluşur (17).

3. Bilirubin

Eritrositlerin 120 günlük yaşamları sonunda hücre membranları yırtılır ve serbestlenen hemoglobin doku makrofajları tarafından fagosite edilir (11). Hemoglobin önce globin'e ve hem'e ayrılır. Daha sonra hem halkası açılır ve kanda serbest taşınan demir, transferin ve biliverdin ortaya çıkar. Biliverdin kısa sürede serbest bilirubine indirgenir ve yavaş yavaş makrofajlardan plazmaya salınır. Serbest bilirubin albümine hızla ve sıkıca bağlanır ve kanda bu şekilde taşınır. Buna, plazma proteinine bağlı olmasına rağmen konjuge bilirubinden ayırmak amacıyla serbest bilirubin denir. Birkaç saat içinde serbest bilirubin karaciğer hücre membranı aracılığıyla absorbe edilir. Hepatik hücre-

lerin içinde, plazma albümininden ayrılır ve hemen konjuge olur (15). Bilirubinün glikuronik asitle birleşmesi glikuronil transferaz enzimi tarafında katalizlenir ve suda eriyen bilirubinglikuronat oluşur. Bilirubinün %80'i bilirubinglikuronatı, %10'u bilirubin sülfatı oluşturur. Geriye kalan %10'u da çeşitli maddelerle birleşir. Bilirubin glikuronat hepatositlerden aktif transportla safra kanalcıklarına salgılanır, az bir kısmı kana geçerek albumine bağlanır. Toplam plazma bilirubini çoğunlukla serbest bilirubin ve az miktarda konjuge bilirubinden oluşmuştur.

Barsaklardan kana geçen konjuge bilirubin'in yaklaşık yarısı bakteriler ile ürobilinojene çevrilir (13). Barsak mukozası konjuge bilirubine nisbeten geçirimsiz olmasına karşın ürobilinojene geçirendir. Ürobilinojenin bir kısmı barsak mukozasından kana geri emilir ve büyük bir kısmı karaciğerden tekrar barsağa atılır. Yaklaşık %5'i böbreklerden idrara geçer ve havayla temas edince ürobiline oksitlenir. Feçesteki sterkobilinojen de oksijenle sterkobilin'e çevrilir. Bilirubin ve ürünlerinin insan vücudunda dolaşımı Şekil 5'de gösterilmiştir. Safra pigment taşları oluşumunda safra asitleri sekresyonunda azalma, safrayla unkonjuge bilirubin salgılanmasında azalma ve safra yollarının enfeksiyonu en önemli faktörlerdir (27).



Şekil 5: Bilirubin ve ürünlerinin dolaşımı.

SARILIK

Bilirubin normal plazma konsantrasyonu 0.5 mg/dL'dir. Bilirubin molekülü son derece hidrofobiktir ve hücre membranlarını pasif olarak geçer (12). Plazma düzeyi yükselince deri, sklera ve müköz zarlarda sararmaya neden olur ve konsantrasyon 2 mg/dL'nin üzerine çıktığında sarılık klinik olarak fark edilmeye başlar. Hemolitik ikterde eritrositler çok hızlı parçalanır, karaciğer hücreleri oluşan bilirubini aynı hızda salgılayamazlar. Böylece plazmada serbest (indirekt, unkonjuge) bilirubin düzeyi normalin çok üstüne çıkar ve plazma proteinine bağlanır. Barsaklarda ürobilinojen oluşumu da çok hızlanır ve kana absorbe edilerek idrarla çıkarılır.

Tıkanma sarılığı sıklıkla safra taşının veya tümörün ortak safra kanalını tıkanmasıyla ya da hepatitlerde oluşur. Oluşan direkt bilirubin kandan barsaklara geçmez. Serbest bilirubin karaciğerde konjuge bilirubine çevrilir ve safra kanalcıklarının yırtılması ile kana ya da doğrudan lenf damarlarına geçer (7). Bu hastaların plazmasındaki bilirubin çoğu konjuge tiptedir ve suda erir. Kolesterol ve alkalen fosfataz safrayla atıldığından tıkanma sarılığında bu iki maddenin kan düzeyi de yükselir. Total tıkanma sarılığı olan hastaların idrarında ürobilinojen testleri negatiftir. Gayta ster kobilin ve diğer safra pigmentlerini içermediğinden camcı macunu gibi beyazdır. Böbrekler, yağda eridiği için serbest bilirubini çıkarmayıp az miktarda konjuge bilirubini (suda erir) çıkardığından ağır tıkanma sarılıklı hastalarda idrarda önemli miktarda konjuge bilirubin görülür (29). Obstrüktif sarılıktaki immun fonksiyon bozukluğu yetersiz veya uygun olmayan antijen ve sitokin üretimi ya da hepatosit ve Kupffer hücrelerinin anormal etkileşiminden kaynaklanır (30).

KAYNAKLAR

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, WB Saunders Comp., USA, 2000.
2. Noyan A. Fizyoloji Ders Kitabı, Hacettepe Kitapçılık, Ankara, 1989.
3. Ganong WF. Review Medical Physiology, McGraw Hill Inc, USA, 2003.
4. Kacsoh B. Endocrine Physiology, McGraw Hill Inc, USA, 2000.

5. West JB. Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, Williams & Wilkins, USA, 1991.

6. Greger R, Windhorst R. Comprehensive Human Physiology, Springer Publishing, New York / Heidelberg, 1996.

7. Gökhan N, Çavuşoğlu H, Kayserilioğlu A. İnsan Fizyolojisi, Sermet Matb., Kırklareli, 1983.

8. Berne RM, Levy MN. Principles of Physiology, Mosby - Year Book Inc, USA, 2000.

9. Jazrawi RP. Measurement of gallbladder motor functions: an overview. Dig Liver Dis, 2003;35 Suppl 3:S51-55.

10. Pallotta N. Ultrasonography in the assessment of gallbladder motor activity. Dig Liver Dis, 2003;35 Suppl 3:S67-9.

11. Pocock G, Richards CD. Human Physiology - The Basis of Medicine, Oxford University Pres, London, 2004.

12. Sukkar MY, El-Munshid HA, Ardawi MSM. Concise Human Physiology, BlackwellScience Ltd, USA, 2000.

13. Moffett D, Moffett S, Schauf C. Human Physiology, Mosby - Year Book Inc, USA, 1993.

14. Nunes DP, Afdhal NH, Offner GD. A recombinant bovine gallbladder mucin polypeptide binds biliary lipids and accelerates cholesterol crystal appearance time. Gastroenterology, 1999;116(4):936-942.

15. Vander, Sherman, Luciano's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function, McGraw Hill Inc, USA, 2004.

16. Dowling RH. Review: pathogenesis of gallstones. Aliment Pharmacol Ther, 2000;14 Suppl 2:39-47.

17. Mendez-Sanchez N, Cardenas-Vazquez R, Ponciano-Rodriguez G, Uribe M. Pathophysiology of cholesterol gallstone disease. Arch Med Res, 1996;27(4):433-441.

18. Portincasa P, Di Ciaula A, vanBerge-Henegouwen GP. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. Curr Gastroenterol Rep, 2004;6(2):151-162.

19. Sipos P, Gamal EM, Blazovics A, Metzger P, Miko I, Furka I. Free radical

reactions in the gallbladder. *Acta Chir Hung*, 1997;36(1-4):329-330.

20. Xiao ZL, Chen Q, Amaral J, Biancani P, Jensen RT, Behar J. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol*, 1999;276(6 Pt 1):G1401-1407.

21. Utter A, Goss F. Exercise and gall bladder function. *Sports Med*, 1997;23(4):218-227.

22. Frankenburg FR, Zanarini MC. Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients. *J Pers Disord*. 2006;20(1):71-80.

23. Wilund KR, Feeney LA, Tomayko EJ, Chung HR, Kim K. Endurance exercise training reduces gallstone development in mice. *J Appl Physiol*. 2008;104(3):761-765.

24. Storti KL, Brach JS, Fitz Gerald SJ, Zmuda JM, Cauley JA, Kriska AM. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among postmenopausal women. *Prev Med*. 2005;41(3-4):772-777.

25. Tîrziu S, Bel S, Bondor CI, Acalovschi M. Risk factors for gallstone disease in patients with gallstones having gallstone heredity. A case-control study. *Rom J Intern Med*. 2008;46(3):223-228.

26. Sari R, Balci N, Balci MK. Effects of exercise on gallbladder volume and motility in obese women. *J Clin Ultrasound*. 2005;33(5):218-222.

27. Wermke W, Borges AC. Pathophysiology of gallstone formation. *Ther Umsch*, 1993;50(8):541-546.

28. Portincasa P, Di Ciaula A, Vendemiale G, Palmieri V, Moschetta A, Vanberge-Henegouwen GP ve ark. Gallbladder motility and cholesterol crystallization in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest*, 2000;30(4):317-324.

29. Javitt NB. Cholestatic jaundice. *Med Clin North Am*, 1975;59(4):817-821.

30. Scott-Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res*, 1994;57(2):316-336.

İletişim

Doç. Dr. Kağan ÜÇOK
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, AFYONKARAHİSAR

E-posta: kaganucok@hotmail.com