



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KOLELİTİAZİS TANISI ALMIŞ
HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİ AÇISINDAN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Münir YASİN BİLGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT-2021



**T.C.
GAZIOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KOLELİTİAZİS TANISI ALMIŞ
HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİ AÇISINDAN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Münir YASİN BİLGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Süheyla UZUN**

TOKAT-2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen baŐta Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları AD Başkanımız Faruk Kutlutürk olmak üzere, değerli fikirleri ile tez çalıŐmama yön veren tez hocam Süheyla Uzun'a, çalışmanın istatistiklerini gerçekleŐtiren Emre Kuyucu Hocam'a, birlikte çalıŐtıđım tüm öğretim üyelerine, uzman ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.



BEYAN

‘Üniversite hastanesinde kolelitiazis tanısı almış hastaların risk faktörleri açısından retrospektif incelenmesi’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KOLELİTİAZİS TANISI ALMIŞ HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Safra kesesi taşları insan yaşam kalitesini etkilemesinin yanında pankreatit, kolesistit, safra yolları tıkanıklığı ve safra kesesi kanseri geliştirme riskine ve önemli miktarda ekonomik maliyetlere neden olan kronik bir hastalık olup çoğu kez semptom vermeden oluşmaktadırlar.

Safra kesesi taşı oluşumu için değiştirilemeyen riskler haricindeki risk faktörlerinin önüne geçmek ya da sağaltımını yapmak safra kesesi taşlarının oluşturacağı yaşam kalitesinin bozulması ile morbidite ve mortalitenin önüne geçmek için yararlar sağlayacaktır.

Tek merkezli retrospektif yapılan çalışmamızda 2011-2020 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesine başvuran erişkin popülasyon tarandı. Kolelithiazis tanılı 999 hastanın demografik verilerine ek olarak laboratuvar değerleri, eşlik eden hastalıkları ve risk oluşturacak ilaç kullanımları incelenmiş olup diyabet ve dislipidemi birlikteliği olan bireylerde ve ileri yaş kadın obez bireylerde ve hormon replasman tedavisi alan kadın hastalarda safra kesesi taşı birlikteliği artmış idi. Malignite birlikteliği açısından literatürden farklı olarak birinci sırada meme kanseri vardı. Kolon kanseri ile olan ilişki hemen ardından gelmekteydi. Literatürden farklı olarak erkek hastalarda vücut kitle indeksi artışı ile safra kesesi taşı arasında negatif bir korelasyon mevcuttu.

Diyabet, obezite, meme ve kolon kanseri ile kolelithiazis riski birlikteliği ortak etiyoloji açısından diyetin önemli olabileceğini düşündürmekte olup uygun diyet ile ortak risklerin azaltılabileceği öngörüsü sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Safra kesesi taşı, obezite, diyabet, dislipidemi, hormon replasmanı

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EXAMINATION OF PATIENTS DIAGNOSED CHOLELITHIASIS AT THE UNIVERSITY HOSPITAL IN TERMS OF RISK FACTORS

Gallstones are a chronic disease that not only affects the quality of life of people, but also causes the risk of developing pancreatitis, cholecystitis, biliary tract obstruction and gallbladder cancer and significant economic costs. Additionally, they often occur without symptoms.

Preventing or treating the risk factors other than the unchangeable risks for the formation of gallstones will provide benefits in order to prevent the deterioration of the quality of life and morbidity and mortality caused by gallstones.

In our single-center retrospective study, the adult population admitted to Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital between 2011 and 2020 was scanned.

In addition to the demographic data of 999 patients diagnosed with cholelithiasis, when laboratory values, accompanying diseases and risky drug use were examined, it was seen that the incidence of gallstones was increased in individuals with diabetes and dyslipidemia, in elderly female obese individuals, and in female patients receiving hormone replacement therapy. Unlike the literature, in terms of malignancy association, breast cancer was in the first place. The association with colon cancer followed soon after. Unlike the literature, there was a negative correlation between increase in body mass index and gallstones in male patients.

The association of diabetes, obesity, breast and colon cancer with the risk of cholelithiasis submits that diet maybe important in terms of common etiology and foreseens that common risks can be reduced with proper diet.

Keywords: Gallstones, obesity, diabetes, dyslipidemia, hormone replacement

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZGEÇMİŞ	v
BEYAN.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Safra Kesesi Anatomisi	2
2.2. Safra Kesesi Taşı Hastalığı.....	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Tarihçe	4
2.2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.2.4. Safra taşı morfolojisi ve bileşimi	5
2.2.5. Etiyopatogenez.....	6
2.2.6. Klinik prezentasyon	8
2.2.7. Risk Faktörleri	9
2.2.8. Koruyucu Faktörler	20
2.2.9. Safra Taşı ve Komplikasyonlarının Yönetimi ve Tedavisi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı	24
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	24

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	24
3.4. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	25
3.5. Kullanılacak laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri	26
3.6. İstatistiksel analiz	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	55



KISALTMALAR

ABC:	ATP Binding Casette
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACAT:	Acyl -KoA kolesterol Açıltransferaz
ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
BMI:	Body Mass İndex
BSEP8:	Bile Salt Export Pump
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CA:	Kanser
CM:	Santimetre
CTRX:	Seftriakson
DM:	Diabetes Mellitus
FXR:	Farsenoid X Receptor
GBCA:	Gall Bladder Cancer
GGT:	Glutamil Transferaz
GİST:	Gastrointestinal Stromal Tümör
HCV:	Hepatit C Virüsü
HDL:	High Density Lipoprotein
HMG CoA:	3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-KoA Redüktaz
HR:	Risk Oranı
HRT:	Hormon Replasman Tedavisi
HT:	Hashimoto Tiroiditi
ICD:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem

INR:	International Normalized Ratio
LDL:	Low Density Lipoprotein
LXR:	Liver X Receptor
MDR-2:	Multidrug Resistans Protein
ML:	Mililitre
MM:	Milimetre
MRG:	Manyetik Rezonans Grafi
NSAİİ:	Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
OC:	Oral Kontraseptif
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
RR:	Göreceli Risk
TSH:	Tiroid Stimulating Hormone
UDCA:	Ursodeoksikolik Asit
USG:	Ultrasonografi
VLDL:	Very Low Density Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Safra kesesi anatomisi.....	2
Şekil 2: Hemşire Sağlık Çalışması'nda semptomatik safra taşları insidansı ile BKİ arasındaki ilişki (63).....	14
Şekil 3: DM Tanılı Hastalar	30
Şekil 4: Dislipidemi Varlığı	32
Şekil 5: Hashimoto Tiroiditi Yaş Aralığı	33
Şekil 6: Graves Hastalığı Yaş Aralığı	34



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Safra taşlarının gelişimi için başlıca risk faktörleri (3).	9
Tablo 2: Demografik Veriler.....	27
Tablo 3: Cinsiyetlere ve Yaşlara Göre BMI değerleri	28
Tablo 4: Karaciğer Sirozu Olanlarda BMI Değerleri.....	28
Tablo 5: Yaş Aralıklarına Göre Gebelik Sayıları.....	29
Tablo 6: HRT ve OKS alan hasta sayıları.....	29
Tablo 7: Kadınlarda Yaş Aralığına Göre OKS Kullanımı	30
Tablo 8: DM tanılı hastalar	31
Tablo 9: DM ve Dislipidemisi Olan Hastalar	31
Tablo 10: Yaşlara Göre Dislipidemi Prevelansı.....	32
Tablo 11: Hashimoto hastalığı	32
Tablo 12: Graves Hastalığı	33
Tablo 13: HCV ile Karaciğer Sirozu Birlikteliği	34
Tablo 14: Seftriakson Kullanımı.....	35
Tablo 15: Kolesistektomi Yapılan Hastalar	35
Tablo 16: Yaş Gruplarına Göre Kolesistektomi.....	36
Tablo 17: Kolesistektomi ve Malignite Birlikteliği	36
Tablo 18: Kolorektal ve Safra Kesesi Kanseri ile Kolesistektomi Birlikteliği	37
Tablo 19: Yaş Gruplarına Göre Kanser Türleri	38
Tablo 20: Yaş Gruplarına Göre Kanser Türleri	39
Tablo 21: Kolesistektomi Yapılmayan Hastalardaki Kanser Türleri.....	40
Tablo 22: Kolesistektomi Yapılan Hastalardaki Kanser Türleri.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatobiliyer sistem hastalıkları içinde Safra kesesi taşları önemli bir yer tutmaktadır. İnsan yaşam kalitesini etkilemesinin yanında pankreatit, kolesistit, safra yolları tıkanıklığı ve safra kesesi kanseri geliştirme riskine ve önemli miktarda ekonomik maliyetlere neden olan kronik bir hastalıktır (1,2). Safra kesesinin içinde, safra kesesi boynunda ya da safra kanallarının herhangi bir yerinde oluşabilmektedir. Safra taşları çoğu zaman semptom vermezken, bazı kişilerde tutulum şekli ve yerine göre semptomatik olabilmekte ve tedavi gerektirebilmektedir (2).

Safra taşı oluşumu için risk faktörlerinin belirlendiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda en sık risk faktörleri ileri yaş, ırk, kadın cinsiyet ve aile öyküsü değiştirilemez risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri ise obezite, dislipidemi, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, chorn hastalığı, karaciğer sirozu, kistik fibroz, hızlı kilo kaybı, total parenteral nutrisyon, ileal rezeksiyon veya bypass, sedanter yaşam tarzı, hashimoto hastalığı, graves hastalığı, safra kesesi, pankreas ve kolorektal kanserler, kronik hepatit C (HCV), gebelik ve ekzojen östrojen içeren oral kontraseptifler veya hormon replasman tedavileri, oktreatid, seftriakson ve statin gibi ilaçlardır (3-6).

Ülkemizde üzerinde çok fazla akademik yayın olmayan, safra kesesi ve safra yolu taşlarının hem mortalite ve morbiditesinin azaltılması hem de ciddi mali yük getiren durumların önüne geçilmesi için, bu hastalıkların önlenmesi ve erken aşamada saptanması amacıyla böyle bir çalışma yapmayı planladık. Amacımız prediktif değere sahip parametreleri ortaya koymak, risk faktörlerini belirlemek ve literatüre katkı sağlamaktır. Tokat ili için önemli epidemiyolojik özelliklerini ve risk faktörlerini tanımlayıcı olarak incelemektir.

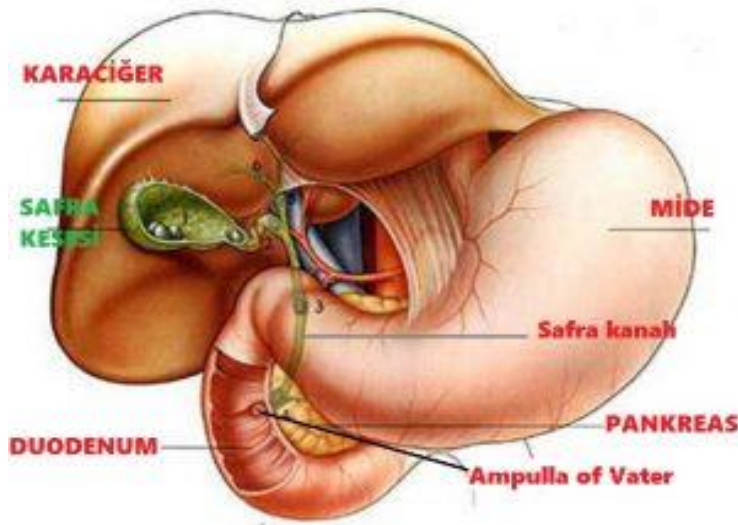
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi Anatomisi

Safra kesesi, karaciğerin viseral yüzünde, sağ ve sol loblar arasındaki interlober fissürün kaudal ucunda yer alan ovoid şekilde bir organdır. Safra kesesi üç bölümden oluşmaktadır:

- 1-Fundus
- 2-Gövde
- 3-Boyun

Safra kesesi fundusu öne ve aşağıya yerleşimli olup karaciğerin ön kenarına, kesenin boynu ise porta hepatis'e dönüktür (7). Safra kesesinin uzunluğu 7-10 cm, genişliği 3-4 cm'dir. Hacmi ortalama 30-50 ml kadardır. Duvarları sağlam ve genişleme özelliği yüksek olduğu için herhangi bir zarar görmeden 200-250 ml. kadar mayı alabilir (8,9). Safra kesesi anatomisi Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Safra kesesi anatomisi

(<https://www.selcukkihtir.com/safra-kesesi-hastaliklari>)

Safra kesesinin alt yüzü karaciğerin viseral yüzünde bulunan fossaya bağ dokusu uzantıları ile tutunur. Kesenin üst yüzü periton içermektedir. Alt yüzü karaciğerin viseral yüzünü örten periton tarafından örtülmüştür (8). Safra kesesinin fundusu, karaciğerin ön kenarına kadar uzanır. Anterior abdominal duvar ile 9. kosta kartilaj hizasında temas halindedir. İnferiorda kolonun hepatik fleksurası ile

komşudur. Safra kesesi gövdesi yukarıya, arkaya ve içe doğru bir eğimle yer alır. Üst yüzü karaciğerin safra kesesi fossası ile, alt yüzü ise transvers kolonla ve duodenum 1. ve 2. kısmı ile komşuluk halindedir.

Gövde ve boyun arasındaki kısma infundibulum diğer adıyla Hartman poşu denir. Bu bölüm safra taşlarının en sık yerleştikleri bölgedir. Sistik kanalın duvarındaki ve safra kesesi boynundaki spiral şeklinde müköz membran katlantılarına Heister valvleri adı verilir (7-9).

Kese duvarı tek katlı silindirik epitel ile döşelidir. Mukozada derin girintiler mevcuttur. Bunun altında longitudinal ve sirküler kas lifleri içeren bağ dokusu vardır. Bu kas dokusu organın kontraksiyonunda görev alır. En dışta bulunan seroza tabakası safra kesesinin karaciğere temas eden üst yüzü hariç her tarafını örter (7).

Safra kesesinin arterleri, arteria hepatica propria'nın bir dalı olan sistik arterden gelir. Sistik arter safra kesesi boynu hizasındaki iki dala ayrılır. Ön dal kesenin alt yüzüne, arka dal ise kesenin karaciğere yapışık olan üst yüzüne dağılır. Bu arter terminal arter olup herhangi bir nedenden dolayı bağlanır ise kese nekroze olur (8,9).

Venöz drenaj, sistik ven vasıtası ile olur ve devamında portal vene dökülür. Submukoz ve subperitoneal tabakalarda çok sayıda lenfatik damar bulunur. Bunlar, safra kesesi boynundaki sistik bezlerini, ana safra kanalı boynundaki bezlerine doğru drene eder ve burada pankreas başından gelen lenfatikler ile anastomoz yapar (8,9)

Safra kesesi sinirleri, çölyak plexustan gelir (8,9).

Sistik kanal, safra kesesinin boynundan başlar ve başladığı yerde kıvrım yaparak omentum minusun ligamentum hepatoduodenale parçasının iki yaprağı arasında aşağı ve sola uzanarak duktus hepaticus communis (ana hepatic kanal) ile birleşir. Sistik kanal, ligamentum hepatoduodenale içerisinde seyrederken A.hepatika propria'nın sağında, V.porta'nın da önünde bulunur. Sistik kanalın, duktus hepaticus communis ile birleşme yeri yukarı veya aşağıda olabildiğinden uzunluğu 3-5 cm olabilir. Çapı 3-4 mm'dir. Duktus sistikusun içinde mukoza plikaları (Heister plikaları) bulunur ve kanalın duvar yapısı safra kesesinininkine benzer yapıdadır (7-10)

Safra yolları: Karaciğer her segmenti kendine ait portal venöz kanlanması, hepatik venöz ve biliyer duktal drenajı bulunan sekiz ayrı bölümden oluşmaktadır (11). İntrahepatik safra kanallarının anatomisi, Couinaud sınıflamasına göre karaciğerin segmental anatomisi ile uyumluluk göstermektedir. Sağ ve sol lobun drenajını sağlayan majör hepatik dallar, segmental duktusların birleşmesi ile oluşmaktadır (12). Ortak hepatik kanal sağ hepatik kanalın, sol hepatik kanal ile porta hepatis düzeyinde birleşmesi ile oluşmaktadır. Koledok ise porta hepatis ile ampulla Vateri'nin orta kesiminde, sistik kanalın da katılımı ile birlikte oluşmaktadır (12). Koledok, pankreatik kanal ile birleşerek duodenum ikinci bölümünde Oddi sfinkterine açılmaktadır.

2.2. Safra Kesesi Taşı Hastalığı

2.2.1. Tanım

Safra kesesi taşları tüm sindirim sistemi hastalıkları içinde en sık görülen ve en maliyetli olan hastalıklardan biridir (1). Son 20 yılda safra kesesi taşları risk faktörleri ve epidemiyolojisi hakkında birçok şey öğrenildi. Ultrasonografi büyük popülasyonları taramada komplikasyonsuz ve hızlı bir görüntüleme yöntemi sağlayarak bu gelişimde önemli bir rol oynamıştır. Ultrasonografiden önce çoğu çalışma otopsi verilerine ve oral kolesistografiye dayanıyordu (3).

2.2.2. Tarihçe

Safra taşlarıyla ilgili ulaşılabilen en eski bilgiler Babil ve Mısır'lılara dayanmaktadır. Babil'liler 4000 yıl önce safra kesesi ile ilgili bazı tanımları ve kavramları günlük tıp kullanımını içine sokmuşlardır. Ancak safra kesesi içinde taş oluşabileceği gerçeği MS 5. Yüzyılda Alexander Trallius tarafından gösterilmiştir. Hekim ve anatomist olan Vesalius ise safra taşların ilk defa bir hastalık nedeni olabileceğini belirtmiştir. Floransa'lı patolog Antonio Benevieni 1420 yılında karın ağrısı sebebi ile ölen bir kadında safra taşı olduğunu bildirmiştir (13). Rönesans fizikçisi olan Paracelsus ise 16. Yüzyılda şarap fıçıları içerisinde tartar oluşumundan esinlenerek insan vücudunda da bulunan sıvıların çökmesiyle taşlar oluşabileceğini ortaya atmış ve bu hastalıklara "Tartarik Hastalıklar" ismini vererek yeni bir tartışma başlatmıştır (14). Bormet'in tıkanma sarılığını bulması, Shenk'in ise tıkanma

sarılığının nedeninin safra taşı olduğunu göstermesi olmuştur önemli bir gelişme olarak 1600'ü yıllarda meydana gelmiştir. Safra kesesi hastalıklarında cerrahi bilimi geliştirene kadar safra taşı hastalığının tedavisi 18. yüzyıla kadar ilkel ve etkisiz bir biçimde yapılmaktaydı (15).

2.2.3. Epidemiyoloji

Safra taşı hastalığı en yaygın ve en maliyetli sindirim sistemi hastalıklarından biridir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaşları arasında 14,2 milyon kadın ve 6,3 milyon erkeğin safra kesesi hastalığı olduğunu tahmin etmiştir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 700.000 kolesistektomi cerrahisi yapılmaktadır ve bunun maliyeti yaklaşık 6.500.000.000 dolar olmaktadır. Hastalığın Amerikan popülasyonunda endemik olduğu düşünülmektedir (%60-70) (16). Daha az sıklıkla olmakla beraber Hint kökenli İspanyollar'da da sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde beyaz popülasyonda %10-15 sıklığında görülmektedir. Sıklığı Güney Afrikalı, Afroamerikan ve Doğu Asya'lılarda daha azdır (1).

Gelişmiş ülkelerde daha çok kolesterol safra taşları gözükrken (%15 siyah pigment taşı), gelişmekte olan ülkelerde parazit ve enfeksiyon ilişkili safra yolu hastalıkları daha ön plandadır (kahverengi pigment taşı) (16,17).

2.2.4. Safra taşı morfolojisi ve bileşimi

Safra taşları içeriklerine göre kolesterol taşları ve pigment taşları olmak üzere ikiye ayrılır. Batı toplumunda safra taşlarının %80'i kolesterol iken %15-20'si pigment taşlarıdır (18).

- *Kolesterol Safra Taşları*

Safra kesesi içinde oluşurlar. %60-70 kolesterol ihtiva ederler. Çoğunlukla radyolusendir. Üç tipi vardır:

A. *Saf Kolesterol Taşları*: Tüm kolesterol taşlarının %10'unu oluştururlar. Genellikle safra kesesi içinde düzgün yüzeyle, tek ve büyük bir taş olarak görülür (18).

B. *Kombinasyon Taşları*: Genellikle safra kesesi içinde ve taktır. Bunların santral kısmı sadece kolesterolden oluşur.

C. *Miks Taşlar*: Kolesterol, kalsiyum ve safra pigmentinden oluşur. Renk, sayı ve büyüklükleri değişkendir. Klinikte en çok miks taşlar görülür (18).

- *Pigment Taşları*

Safra taşlarının %15-20'sini oluşturular. Kahverengi pigment taşları ve siyah pigment taşları olarak ikiye ayrılır:

A. *Kahverengi Pigment Taşları*: Kalsiyum tuzları ve konjuge olmayan bilirubin ile değişen miktarlarda protein ve kolesterolden oluşur, sıklıkla enfeksiyonla birlikte dir. Biliyer sistemdeki bakteri konjuge bilirubinden glukronik asidi hidrolize eden β glukronidaz enzimini salgılar ve bu da konjuge olmayan bilirubinin, dekonjuge safra asitlerinin ve doymuş yağ asitlerinin kalsiyum tuzlarının oluşumuna neden olur (19,20).

B. *Siyah Pigment Taşları*: Kalsiyum bilirubinattan ya da kalsiyum, bakır ve büyük miktarlarda müsün glikoproteinlerinin oluşturduğu polimer benzeri komplekslerden oluşur. En sık kronik hemoliz ve siroz durumlarında oluşur (21).

2.2.5. Etiyopatogenez

Kolesterol safra taşı oluşumunda birkaç olay sorumludur. Bunlar:

1- *Kolesterol Süpersaturasyonu*: Safra taşı oluşumu büyük oranda safra kesesinde bulunan kolesterol, safra asitleri ve fosfolipit oranına bağlıdır (22,23). Safradaki kolesterolün artması, safra asitlerinin ve fosfolipitin azalması neticesinde safra taşı oluşumu olmaktadır. Normalde karaciğerden günde 0.3-0.6 gr safra asiti sentez edilmekte ve feçes ile kaybedilen miktar da 0.3-0.6 gr civarındadır. Enterohepatik sirkülasyonda 2-3 gr kadar safra asiti bulunmaktadır. LXR (Liver X Receptor) stimülasyonunda safraya artmış kolesterol sekresyonu oluşur. Dolayısıyla, LXR ileriki yıllarda kolesterol sekresyonunu azaltmak için tedavide kullanılabilecek bir hedef reseptör olabilir. FXR (Farsenoid X Receptor) stimülasyonu, safra asiti sentezi azaltmakta, safra tuzu sekresyonunu arttırmakta, intrasellüler safra asit havuzunu azaltmaktadır. Dolayısıyla, FXR agonistleri, safrada safra asit sekresyonunu

arttırmakta ve taş oluşumunu azaltmakta kullanılacak bir diğer hedef reseptördür. FXR'lerin son yıllarda önemi daha iyi anlaşılmış olup, arteriyosklerozda da rolleri mevcuttur (24).

Hepatositlerden safraya; kolesterol, safra tuzları ve fosfatidil kolin geçişi, hücrenin yüzeyinde bulunan Lith genlerine (ABC transporters, ATPase Binding Casette transporters) bağlıdır. Hepatosit yüzeyinde bulunan safra tuzunu taşıyan apikal moleküller (ABC: ATP binding casette taşıyıcıları), insandaki en büyük protein grubuna aittir (25-27). Başlıca apikal membran taşıyıcıları; ABCG5, ABAC8, BSEP8 (Bile Salt Export Pump), FİK1 (Fosfoamino Flippaz), MDR-2 (Multidrug Resistans Protein) ve MDR-3'tür. Hepatositin bazolateral membranında bulunan MPR3 ve MPR4, anyonları ve safra asitlerinin alternatif sekresyon yoludur. Safraya, apikal yüzeyde bulunan taşıyıcılardan ABCG5/G8 ile kolesterol geçişi, ABCB11 ile safra tuzlarının geçişi, ABCB4 ile fosfatidilkolin geçişi kontrol edilmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar sonucunda safrada kolesterol artmakta, safra tuzu ve fosfatidil kolin azalmaktadır ve neticede safra taşı oluşumuna yatkınlık oluşmaktadır (28).

Safrada kolesterol süpersaturasyonu, artmış kolesterol biyosentezine bağlı oluşabilir. HMG CoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) kolesterol ve benzeri moleküllerin sentezlendiği reaksiyon zincirinin ilk enzimidir. Özellikle obez kişilerde HMG CoA artışı ile karaciğerden safraya artmış kolesterol geçişi söz konusudur. Biliyer kolesterol hipersekresyonunda yaşlılık, ilaç etkisi, obezite ve hormonal tedaviler rol alabilir. Azalmış Acyl (açıl)-KoA kolesterol açıltransferaz (ACAT) aktivitesi, kolesterol esterifikasyonunu inhibe ederek, safraya artmış serbest kolesterol salgılanmasına neden olur. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımındaki geçici bir kesilme de, karaciğerden salgılanan veziküllerde daha yüksek kolesterol/fosfolipit oranına yol açar. Yani, taş oluşumunda temel olay, safra içindeki kolesterol miktarının artmasıdır. HMG CoAR aktivitesinde artma kolesterol sentezinde artmaya neden olurken 7 alfa hidroksilaz aktivitesinde azalma ise safra asitlerinin azalmasına, MDR3 aktivitesinde azalma ise fosfatidil kolin (lesitin) miktarında azalmaya ve dolayısıyla safra taşı oluşumuna neden olmaktadır (29).

2- Kolesterol Kristallerinin Anormal Derecede Artmış Nükleasyonu: Safra kesesinde bulunan müsin ve benzerleri (müköz glikoproteinler), büyük proteinler (Heat-labil proteinler), safra taşı oluşturmak üzere kolesterol kristal agregatlarını bir arada tutmak için matriks molekülleri olarak davranarak nükleasyona neden olur.

Apolipoproteinler ve lesitin vezikülleri ise nükleasyona engel olurlar. Artmış nükleasyon da taş oluşumuna zemin hazırlar (28).

3- *Safra Kesesinde Hipomotilite*: Kristal mikrolitlerin oluşması ve büyümesi, mikrolitlerin birleşip safra taşı oluşturması için zamana ihtiyaç vardır. Safra kesesi stazı buna katkıda bulunmaktadır (30).

4- *İntestinal Hipomotilite*: İntestinal hipomotilite nedeniyle, intestinal mikroorganizmalara (bakteriler) daha uzun süre maruziyet, daha hidrofobik safra tuzlarının aksine, dekonjuge ve dehidroksile safra tuzlarının daha fazla oluşmasını sağlar. Yani bakteriler ($7\alpha\text{OH}$) aracılığı ile, primer safra tuzlarından sekonder safra tuzlarının oluşması artar. Sekonder safra asiti olan deoksikolatın artmış oranı ile safra asiti biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzimin etkisini negatif feed back ile azalmaktadır. Artmış intestinal kolesterol absorpsiyonu nedeniyle de, safraya kolesterol hipersekresyonunu da artar (31).

2.2.6. Klinik prezentasyon

Safra taşları çoğu zaman asemptomatik halde izlenirken, bazı kişilerde çeşitli semptom ve bulgulara neden olabilir. Safra taşlarının sebep olduğu klinik farklılıklar iki başlık altında incelenir (32).

- *Asemptomatik safra taşları*

Safra taşları toplumda sık görülen bir hastalık olmasına karşın %80 oranındaki hasta popülasyonunda asemptomatik olarak seyretmektedir. Birçok vaka, farklı bir neden ile yapılan ultrasonografide insidental olarak saptanır. Asemptomatik saptanan %1-2 hastada, taşa bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Özellikle boyutu 3 cm ve üzerindeki taşlarda veya taşla dolu keselerde kolanjit, kolesistit veya safra kesesi kanseri görülme riski yüksektir (32).

- *Semptomatik safra taşları*

Safra taşlarına ait semptomlar daha çok karın ağrısı ile ilişkilidir. Kolik ağrı olarak tanımlanan bu ağrı, genellikle karın sağ üst kadrana lokalize, aralıklı vuran ve yarım saatten fazla süren vasıftadır. Karın ağrısı ile birlikte hastalarda bulantı, kusma, besin intoleransı ve hazımsızlık gibi sistemik semptomlar görülebilir (33).

2.2.7. Risk Faktörleri

Son 20 yılda safra kesesi taşları epidemiyolojisi ve risk faktörleri hakkında çok şey öğrenilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Safra taşlarının gelişimi için başlıca risk faktörleri (3).

Yaş	
Kadın cinsiyet	
Genetik-Irk	Pima Kızılderilileri ve bazı başka Yerli Amerikalılar Şilililer
Hamilelik	
Obezite	
Metabolik sendrom	
Chron hastalığı	
Kistik fibrozis	
Hızlı kilo kaybı	Çok düşük kalorili diyet Morbid obezite için cerrahi tedavi
Siroz	
Kronik HCV	
Hemolitik anemi	
Hipertrigliseridemi-dislipidemi	
Hipotiroidizm (Hashimoto Hastalığı) (34)	
Hipertiroidizm (Graves Hastalığı) (35)	
İlaçlar	Östrojen ve oral kontraseptifler Klofibrat Seftriakson Oktreotid
Terminal ileum rezeksiyonu	
	Diyabetes mellitus

Safra kesesi stazı	Total parenteral nutrisyon
	Postvagatomi
	Oktreotid ya da somatostatinoma
	Spinal kord hasarı
Azalmış fiziksel aktivite-sedanter yaşam	

2.2.7.1. Yaş

Safra taşı için yaş başlıca bir risk faktörüdür. Safra taşları, çocuklarda hemolitik durumlar haricinde oldukça nadir görülür. Tüm kolesistektomilerin %5'inden azı çocuklarda yapılır. Göreceli olarak düşük ve yüksek kolesistektomi oranları arasındaki sınıır 40 yaş gibi görünmektedir. Sirmione ve ark. 40-69 yaş arasındaki insidansın, genç yaş grubundan dört kat daha fazla bulunduğunu doğrulamıştır. Safra taşı olan 135 hasta arasından sadece bir tanesini 18-21 yaş arasında bulmuştur (36).

2.2.7.2. Cinsiyet

Tüm yaş gruplarında safra taşları kadınlarda daha yüksek bir prevalansa sahiptir (37-39). Erkekler ve kadınlardan arasındaki fark özellikle genç yetişkinlerde dikkat çekicidir. GREPCO çalışmasında, 30-39 yaş arasında kadın-erkek oranı 2.9 bulunmuş, oran 40-49 yaş arasında 1,6'ya, 50-59 yaş arasında ise 1,2'ye düşmüştür (40). Genç kadınlarda daha yüksek oran neredeyse kesinlikle gebelik ve oral kontraseptiflerin bir sonucudur.

2.2.7.3. Gebelik

Kolesterol safra taşlarının gelişimi için gebelik büyük bir risk faktörüdür. Risk hem gebelik sayısı hem de sıklığı ile ilişkilidir. Safra taşlarının yaygınlığı, hiç doğum yapmamış kadınlarda yüzde 1,3 iken, birden fazla doğum yapmış kadınlarda yüzde 12,2'ye yükseldiği görülmüştür (41). Bir başka çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde 272 kadın çalışmaya alınmış ve 67 hastaya yeni safra çamuru ve 6 hastaya safra taşı tanısı konmuş (%31-%2) (42).

Cinsiyet hormonları, safra sisteminde, safranın kolesterol ile aşırı doymun hale gelmesine neden olan çeşitli fizyolojik değişiklikler meydana getirir, böylece safra taşı oluşumunu teşvik eder:

- Östrojen ile kolesterol salınımında uyarılan bir artış ve progesteron ile safra asit salgılamasında azalmanın sonucu olarak süpersatürasyon ortaya çıkar (43).
- Gebelik, kenodeoksikolat gibi hidrofobik bir safra asidinin göreceli olarak aşırı üretimiyle karakterize edilen safra asidi sentezinde kalitatif bir değişikliğe neden olur ve böylece safranın kolesterolü çözme kabiliyetini azaltır (44).
- Progesteronun safra kesesinin boşaltılmasında yavaşlama yapmasıyla safra stazına neden olarak taş oluşumunu teşvik eder (44).

Bu değişiklikler doğumdan sonra ortalama iki ayda normalleşir. Doğum sonrası dönemde, safra kesesi çamuru vakalarının %61'inde düzelmeye meydana gelir (42) ve 10 mm'den küçük taşların yaklaşık yüzde 30'u, safranın kısmen doymamışlığı nedeniyle kaybolur (41,42).

2.2.7.4. Oral Kontraseptifler ve Östrojen Replasman Tedavisi

Birçok çalışmada östrojen tedavisinin yüksek oranda safra taşı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45-49).

- Kadın Sağlığı Girişimi'nin verilerine göre (postmenapozal kadınlarda östrojen veya östrojen artı progestin alan sırasıyla histerektomi uygulanan ve uygulanmayanları karşılaştıran iki randomize kontrollü plasebo çalışmasından oluşur), östrojen tedavisi alan kadınlarda safra yolları hastalıklarında belirgin olarak artmış bir risk bulunmuştur (50). Bu çalışmada, safra kesesi hastalığının veya cerrahinin, östrojenle randomize edilen grupta daha fazla risk oluşturduğunu gösterilmiştir [Risk oranları (HR) tek başına östrojen alan ve östrojen artı progestin alan çalışmalarında sırasıyla 1,67 ve 1,59]. Östrojen alan kadınların, östrojen+progestin alan kadınlara göre kolesistit atağı (HR sırasıyla 1,80 ve 1,54) ve kolesistektomi geçirme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (HR sırasıyla 1,93 ve 1,67).

Aynı şekilde, 45984 postmenopozal kadınla yapılan bir çalışmada, hormon replasman tedavisinin kullanımı artmış kolesistektomi riski ile ilişkili bulunmuştur (HR 1,10) (49). Bununla birlikte, bu çalışmada, risk artışı, östrojen alan kadınlarla sınırlı saptanmıştır (HR 1,38).

- Retrospektif bir kohort çalışmasında 6102811 kişi-yıllık takip süresi olan 1001391 kadın incelenmiş, 19889 kadın (yüzde 2) safra kesesi hastalığı için ilk başvuru yapmıştır (51). Safra kesesi hastalığı, safra taşı, kolesistit veya kolesistektomi için birincil tanı olarak tanımlanmıştır. Hormon replasman tedavisini hiç kullanmamış kadınlarla karşılaştırıldığında, şimdi ve önceden kullanan kadınların safra kesesi hastalığı riskini taşıdığı gözlemlenmiştir (göreceli risk [RR] 1,64). Hormon replasman tedavisini hiç kullanmayanlara kıyasla, kullananlarda safra kesesi hastalığı riski, transdermal tedavide oral tedaviden daha düşük bulunmuştur (RR 1,68 karşısında 1,17).
- Hemşire Sağlık Çalışmasında 54845 postmenopozal kadın arasında, şu anda postmenopozal hormon kullananlarda, hiç kullanmayanlara göre artmış bir kolesistektomi riski bulunmuştur (RR 2,1) (46). Mevcut kullanıcılar için, kolesistektomi riski, hormon kullanım süresinin uzatılması ve artan östrojen dozu ile artmıştır. Geçmişte hormon kullanan, bir ila üç yıl içinde kullanımını bırakmış olan kadınlarda, risk önemli ölçüde azalmıştır (RR 1,6).
- Östrojen tedavisi alan erkekler kontrol grubuna göre artmış safra taşı oranlarına sahip bulunmuştur. Miyokard enfarktüsü geçiren erkeklerde yapılan bir çalışmada östrojen veya klofibrat ile tedavi, safra kesesi hastalığı riskinde plasebo alanlara göre iki kattan fazla artış ile ilişkilendirilmiştir (52). Bir diğer raporda raporda prostat kanseri olan erkeklerde, östrojen ile tedavi edilen 28 erkekten 5'inde bir yıl içinde, ultrasonografi ile tespit edilen yeni safra taşı gelişirken; orşiektomi yapılan 26 hastanın hiçbirinde safra taşı gelişmemiştir (47). Östrojen tedavisi gören erkekler, benzer yaşta kontrollerle karşılaştırıldığında, safraya kolesterol atılımında yüzde 40'lık bir artışa sahip bulunmuştur.

Oral kontraseptif kullanımının da safra taşı oluşumu riskinde hafif bir artışa neden olduğu görülmektedir. En fazla risk altında olanlar, 40 yaşın altındaki ve yüksek

doz östrojen (>50 mcg) preparatı alan kadınlardır (53,54). Oral kontraseptiflerin safra taşı oluşumu üzerinde geçici bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Bu hipotezi destekleyen bir vaka kontrol çalışmasında, oral kontraseptif tedavisinin başlanmasından kısa bir süre sonra safra taşı görülme sıklığının biraz daha yüksek olduğu ve bunun 10 yıl sonra kaybolduğu görülmüştür (55). Benzer bir ilişki ise epidemiyolojik araştırmaların bir meta-analizinde de belirtilmiştir (56).

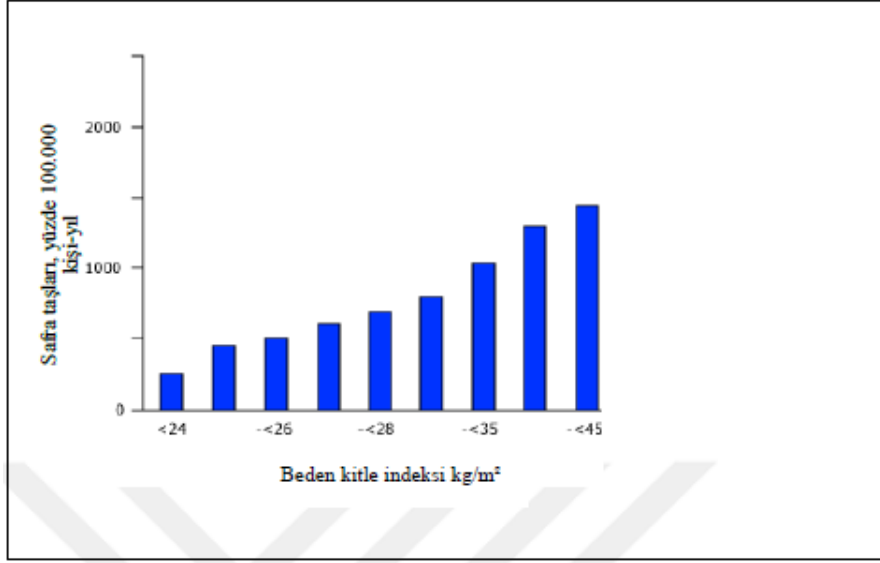
2.2.7.5. Aile Öyküsü ve Genetik

Safra taşı gelişiminde aile öyküsü ve genetiğin önemli bir rol oynadığı gösterilmektedir. Araştırmacılar, safra kesesi taşı olan hastaların birinci derece akrabalarında ve yaş uyumlu kontrollerde oral kolesistografi uygulanmıştır (57). Safra taşları aile grubunda, yüzde 20,5'e karşılık yüzde 9 olacak şekilde iki kat daha sık meydana gelmiştir. Bir başka çalışmada safra taşı olan 105 hastanın, 330 birinci derece akrabasını ultrasonografi ile değerlendirilmiş; safra taşı hastalığı %15,5 iken buna eşleştirilmiş kontrollerin sadece %3,6'sında bulunmuştur (58). Bu çalışmaların her ikisinde de kadın akrabalarda risk daha fazla saptanmıştır.

Yukarıda tanımlanan farklı etnik gruplar arasındaki safra taşı oranlarındaki belirgin farklılık, genetiğin yanı sıra diyet veya kültürel alışkanlıklardan da kaynaklanabilir. Dramatik bir örnek, son derece yüksek kolesterol safra taşı olan Pima Kızılderililerinde görülür: 25 yaş üstü kadınlarda yüzde 73 oranında safra taşı mevcudiyeti vardır (38).

2.2.7.6. Obezite

Obezite (ideal vücut ağırlığının %120'sinden daha ağır olarak tanımlanır) muhtemelen artmış kolestrol sentezi ve salgısı nedeniyle kolestrol safra taşlarının gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür (59-62) (Şekil 2).



Şekil 2: Hemşire Sağlık Çalışması'nda semptomatik safra taşları insidansı ile BKİ arasındaki ilişki (63).

Kadınlarda (40) morbid obezitesi olanlarda (62) ve riskin üç kat arttığı bildirilen genç yaş gruplarında (36) risk özellikle yüksektir.

Morbid obez kişilerde safra kesesi hastalığının görülme sıklığının oral kolesistografide veya ultrasonografide beklenenden daha yüksek olabileceği de ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, 62 morbid obez hastaya, sleeve gastrektomi prosedürü sırasında profilaktik kolesistektomi uygulanmıştır (64). Normal görüntüleme ile sonuçlanan 47 hastanın 40'ında safra kesesinde anormal histolojik bulgular izlenmiştir.

2.2.7.7. Hızlı Kilo Kaybı

Safra taşı oluşumu için bir risk faktörü de hızlı kilo kaybıdır. Çok düşük kalorili diyetler yüksek oranda safra taşı oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (65-67). Hızlı kilo kaybıyla birlikte oluşan safra taşları kadınlarda ve Kafkasyalılarda daha sık gözükmektedir.

Gerçekleştiği mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bir çalışmada, kilo kaybı dönemlerinde safra kesesinde safra değişikliklerini değerlendirilmiştir (68). Safra kalsiyum konsantrasyonu yüzde 40 kat ve safra müsin içeriği 18 kat artmıştır. Bu faktörler, kolesterol nükleasyon ve taş oluşumunu teşvik edebilir.

Safra taşlarının büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğu genel popülasyonun aksine, kilo kaybına bağlı safra taşı olan kişilerin semptomatik olma

ihtimalleri yüksektir. Örneğin, bir seride, hastaların %28'inde gastrektomi prosedüründen sonra üç ay içinde acil kolesistektomi gerekmiştir (64).

Ursodeoksikolik asit (UDCA) ile profilaksinin, hızlı kilo kaybı sırasında taş oluşma riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Çok düşük kalorili bir diyetle tedavi edilen hastalarla yapılan bir çalışmada başlangıçta, 8. ve 16. haftalarda ultrasonografi yapılmıştır (67). Safra taşı insidansı, %28 olan plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, 300, 600 ve 1200 mg/gün UDCA tedavisi alan hastalarda sırasıyla %8, %3 ve %2 olarak bulunmuştur.

Başka bir kontrollü çalışmada, 68 obez birey, 520 kcal/gün diyet programına sokulmuş ve UDCA (1200 mg/gün), aspirin veya plasebo alacak şekilde rastgele seçilmiştir (66). Hastalar 16 haftaya kadar tedavi edilmiş ve tedaviden üç ve dört hafta sonra tekrar değerlendirilmiş; UDCA ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde, plasebo grubunda kıyasla safra taşı veya kolesterol kristalleri geliştirmemişlerdir ($p < 0,001$). Safra doygunluk endeksinin, plasebo alan grupta %20'lik artışla karşılaştırıldığında UDCA alanlarda yaklaşık %18 oranında düştüğü görülmüştür.

2.2.7.8. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus, artmış safra taşı riski ile ilişkilidir. Bir vaka kontrol çalışmasında, safra kesesi taşı olan veya kolesistektomi uygulanan 336 hastayı, 336 kontrol ile karşılaştırılmıştır (B64). Diyabetes mellitus, safra kesesi hastalığı olanlarda daha sık bulunmuştur (%11,6'ya karşı %4,8). Bir diğer vaka kontrol çalışmasında, diyabetli hastalardaki safra taşlarının yaygınlığı sadece kadınlarda gösterilebilmiştir (diyabetik olmayan kadınlarda %26, diyabeti olanlarda %42) (69).

Diyabetin safra taşına nasıl bir yatkınlık kazandırdığı iyi anlaşılmamıştır. Hepatik insülin direnci önemli bir faktör gibi gözükmemektedir (70,71). Safra kesesi hipomotilitesinden ötürü biliyer staz oluşturan hipertrigliseridemi ve otonom nöropati de bir diğer faktörlerdir (72).

2.2.7.9. Serum Lipidleri

Serum lipitlerinin safra taşı oluşumu üzerindeki kesin rolü bilinmemektedir. Safra taşları, yüksek serum trigliseritleri ve apolipoprotein E4 fenotipi ile pozitif ilişkili gibi gözükmemektedir (73-75). Safra taşları ile yüksek yoğunluklu lipoprotein arasında negatif bir ilişki vardır. Safra taşlarıyla ve yüksek serum kolesterolü arasında kesin bir bağlantı bulunmamaktadır (76)

2.2.7.10. Serum Bilirubin

Safra taşı gelişme riski serum bilirubin seviyeleri ile ilişkili olabilir. Danimarka'da 61212 kişi içeren popülasyon tabanlı bir çalışmada, ortalama bilirubin düzeyleri yüksek olan hastalarda semptomatik safra taşı hastalığı riski, daha düşük ortalama bilirubin düzeyleri olanlara kıyasla artmış bulunmuştur (Tehlike oranı 1,6,% 95 CI 1,3-2,0) (77).

2.2.7.11. Siroz

Siroz safra taşları için önemli bir risk faktörüdür. Bir çalışmada 1010 siroz hastasında bu artan risk gösterilmiştir (78). Safra taşlarının genel prevalansı %29,5 olarak saptanmıştır. Ortalama 50 aylık izlem sırasında, 618 hastanın 141'inde (yüzde 23) safra taşları gelişmiştir ve bu genel bir nüfusta beklenenden yaklaşık 10 kat daha yüksektir. Çok değişkenli analiz, Child sınıf B ve C sirozlu hastalarda ve BKİ'si yüksek olan hastalarda riskin arttığını göstermiştir. Bu hastalarda artmış safra taşı oluşumu riski, karaciğerden safra tuzu sentezinde ve safra tuzları ile konjuge olmayan bilirubin taşınımında azalma, yüksek östrojen seviyeleri ve yemeğe yanıtta bozulmuş safra kesesi kasılması içeren çeşitli faktörlere bağlı olabilir (79-81).

2.2.7.12. Safra Kesesi Stazı

Safra stazı ile sonuçlanan durumlar safra taşlarının daha yüksek prevalansı ile ilişkilidir. Normal durumda, safra kesesi safradan suyu absorbe eder. Eğer safra uzun süre safra kesesi içinde kalırsa, kolesterol ile fazla konsantre hale gelebilir ve bu durum taş oluşumuna neden olabilir. Bu mekanizmanın yaygın örnekleri arasında total parenteral beslenme, omurilik yaralanmaları, uzamış açlık ve aşırı somatostatin bulunur (81-85).

Safra taşları, uzun süreli total parenteral beslenmenin sık görülen bir komplikasyonudur (82). Total parenteral beslenme ile tedavi edilen şiddetli kısa bağırsak sendromu olan 84 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %44'ünde asemptomatik safra taşı tespit edildi (82). Katkıda bulunduğu düşünülen faktörler ise birincisi enteral uyarılma eksikliği nedeniyle biliyer staz, ikincisi ileal rezeksiyonlu hastalarda, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının kesilmesi ile hepatik safra asidi salınımında bir azalma olmakta ve bu da hepatik safra bileşiğinin, kolesterol ile ilgili olarak aşırı doymuş hale gelmesine neden olmaktadır.

Somatostatin, azalmış kolesistokin salınımıyla safra kesesinin boşalmasını güçlü bir inhibitördür. Bu nedenle, staz kaynaklı safra taşları somatostatinomali hastalarda veya akromegali ve diğer bozuklukların tedavisinde oktreotidin(somatostatin analogu) uzun süreli uygulanmasında görülebilir (83-85). Oktreotid ile tedavinin ilk 18 ayı boyunca hastaların yüzde 25'ine kadar asemptomatik kolesterol safra taşı veya çamuru gelişir (84,85).

2.2.7.13. İlaçlar

Oral kontraseptifler, östrojen ve oktreotide ek olarak, klofibrat ve sertriakson da safra taşı oluşumunu teşvik edebilir.

Kolesterol seviyesini düşürmek için kullanılan klofibrat, safra taşlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Fenofibrat da safra taşı oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (86).

Fibratlar, safra asidi sentezinde, kolesterol 7-alfa-hidroksilaz, hız sınırlayıcı enzimini inhibe ederek safra asidi salgısını azaltmaktadır; bu, kolesterol ile aşırı doymuş safraya neden olmakta ve bu da taş çökmesi ile sonuçlanmaktadır (87).

Fransa'da yapılan bir popülasyon çalışmasında, fibrat (esas olarak fenofibrat) kullanımı, artmış safra taşı oluşumu riski ile ilişkilendirilmiştir (86). Ezetimib ve bezafibrat ile yapılan bir çalışmada, 12 aylık tedaviden sonra 659 hastanın 4'ünde (yüzde 0,6) safra taşları gelişmiştir. Fakat çalışma karşılaştırma için bir kontrol grubu içermemektedir (88).

Hastanede yatan hastalarda biliyer çamur oluşumunun ana bir nedeni de seftriaksondur. Safraya atılım, seftriakson eliminasyonu yüzde 40'a varana kadar kapsar ve safradaki ilaç konsantrasyonları, serumun 200 katına erişebilir (89,90). Safra aşırı doymuş olduğunda, seftriakson, kalsiyum ile kompleks yapar ve safrada çöker.

Bu süreç muhtemelen enteral olarak beslenemeyen safra stazlı yoğun bakım ünitesi hastalarında meydana gelmektedir.

2.2.7.14. Azalmış Fiziksel Aktivite

Semptomatik kolelitiazis riskinde azalma ile fiziksel aktivite ilişkilidir. Bu prospektif bir kohort çalışması olan Hekimlerin Sağlık Araştırması'nda gösterilmiştir ki, 45000'den fazla erkeğin sekiz yıllık takiplerinde 828'inde semptomatik safra taşı geliştirmiştir (91). Fiziksel aktivite ile ilişki karşılaştırıldığında, 40-64 yaş arasında 1,72'lik ve 64 yaş üstünde 1,33'lük bir rölatif riski bulunmuştur. Erkeklerde semptomatik safra taşı vakalarının yüzde 34'ünün haftada beş kez 30 dakikalık dayanıklılık tipi antrenmanla önlenebileceği tahmin edilmiştir.

Hemşirelerin Sağlık Çalışmasında da, semptomatik safra taşlarının önlenmesi için fiziksel aktivitenin faydasını gösterilmiştir (92). Çalışmaya, 40-65 yaş arasındaki 60290 kadın dahil edilmiş; 10 yıllık takipte 3257 kadına kolesistektomi yapılmış. Çok değişkenli analizde kadınlar için fiziksel aktivitesi ile ilişki kıyaslandığında göreceli risk 0,69 bulunmuştur. Bunun aksine, sedenter bir yaşam tarzına sahip kadınlarda kolesistektomi riski yüksek saptanmıştır (göreceli risk 1,42).

2.2.7.15. Crohn Hastalığı

Safra taşlarının yaygınlığı Crohn hastalığı ile artar (93-96). Örneğin, İsveç'teki nüfusa dayalı bir çalışmada, Crohn hastalığı olanların yüzde 26'sında safra taşı tespit edilmiş ve bu oran genel popülasyonun yaklaşık iki katı olarak görülmüş (93). İleal Crohn hastalığı olanlarda (veya ileal rezeksiyonu yapılan hastalarda) safra taşları, bilirubinin değişmiş enterohepatik döngüsünden dolayı safra kesesindeki safrada artmış bilirubin konjüгатları, konjüge olmayan bilirubin ve total kalsiyum konsantrasyonunu yansıtacak şekilde sıklıkla pigment esaslı bulunmuştur (94).

2.2.7.16. Hemoliz

Hemoliz ile ilişkili bozukluklar, pigmentli safra taşı riskini artırır (97).

2.2.7.17 Hashimoto Tiroiditi

Hipotiroidizm, özellikle safra taşı hastalıkları için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Hashimoto tiroiditi'nin (HT) kolelitiazis gelişimi ile ilişkili olduğunu ve bu bulguların hipotiroidizmin sekeline bağlanabileceğini gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditi tanısından sonra kolelitiazis gelişiminin altında yatan olası patofizyolojik mekanizmalar aşağıdaki gibidir. İlk olarak, hipotiroidizm karaciğer kolesterol metabolizmasını azaltır ve tiroksin eksikliğinden dolayı kolesterolün aşırı doygunluğuna neden olur. İkinci olarak, hepatositlerden safra salgısının azalması safra kristalleşmesine neden olur. Üçüncüsü, hipotiroidizmde safra bileşimindeki değişiklikler ve Oddi sfinkterinin gevşemesinin azalması safranın duodenuma akışını geciktirir. Ayrıca, hipotiroidide safra kesesi kasılması ve bağırsak hareketliliği bozulur. Son olarak, hipotiroidizme ek olarak, HT ile ilişkili vaskülit veya oksidatif stres, kolelitiazis gelişimine zemin hazırlayabilir (34).

2.2.7.18 Graves Hastalığı

Graves hastalığı tiroid bezinin tiroid aktive edici antikorlarla aktive edilmesi sonrası hipertiroidizm ile seyreden bir hastalıktır (98). Hipertiroidizm hayvan modellerinde kolelitiazis için bir risk faktörü olduğu varsayılmaktadır (99). Hipertiroidizm ve kolesistolitiazisin bir kombinasyonu çok nadirdir (100). Hipertiroidizme bağlı olarak kilo kaybı neticesinde safra taşı gelişebilmektedir. Ağırlık azalmasının eşlik ettiği safra kesesi taşlarının etiyolojisinin altında yatan potansiyel mekanizma, safra kesesinde durgunlaşan kolesterole aşırı doymuş safranın kristalizasyon geliştirmesidir (67). Hipertiroidi dışında gastrik bypass ameliyatı veya düşük kalorili diyetlerin bir sonucu olarak ani kilo kaybı meydana geldiğinde safra kesesi taşları oluşturmaya meyillidir (101). Tiroid fonksiyon bozukluğunun lipoproteinlerin bileşimini ve taşınmasını bozduğu iyi bilinmektedir (102). Hipertiroidizmde kolesterol atılımı ve döngüsü arttıkça, serum LDL-C ve HDL-C azalır. Hipertiroidizm ile kolesterol safra taşı üretme mekanizması bir fare modeli kullanılarak gösterilmiş (99). Steril T3 enjekte edilen fareler kilo kaybı yaşamış ve enjeksiyondan 5 hafta sonra serum toplam kolesterol seviyeleri kontrol farelerinininkinden daha düşükmüş; dahası, tüm hipertiroid farelerin safra keselerinde kolesterol taşları varmış. Farelerde tiroid hormonu, adenosin trifosfat (ATP) -bağlayıcı kaset, alt aile G, üye 5 (Abcg5) ve ATP-bağlayıcı kaset, alt aile G, üye 8 (Abcg8)

kompleksinin ekspresyonunu artırarak safra kolesterol sekresyonunun uyarılmasına yol açar (103). Tiroid hormonu ayrıca sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (Srebp-1c) transkripsiyonunun negatif düzenlenmesi yoluyla karaciğer X reseptörü α 'yı (Lxra) yukarı düzenler (35). Lxra'nın yukarı regülasyonu ve farnesoid X reseptörünün (Fxr) aşağı regülasyonu, safra asidi sentez yolunun hız sınırlayıcı adımlarında yer alan anahtar enzim olan kolesterol 7 α -hidroksilaz genine (Cyp7a1) doğrudan aracılık ettiği için, aşırı kolesterol içeren safra asitlerinin salgılanması hipertiroidizmde safra kesesi yoluyla safra kesesine gitme artar. Ek olarak, hızlı kilo kaybı, safra kesesi düz kasının kolesistokine yanıtının azalması nedeniyle azalmış safra kesesi kasılmasının tetikleyicisi olabilir (67). Safra asitlerinin karaciğerden safra kesesine artan salgılanması ve bunların safra kesesinden duodenuma zayıf atılımının kombinasyonu, kolesterol aşırı doymuş safranın kristalleşmesini etkileyebilir ve safra kesesinde artık oluşumuna neden olabilir.

2.2.8. Koruyucu Faktörler

2.2.8.1. Statinler

Safra taşı hastalığı riskinde azalma statin kullanımı ile azalmıştır. Bir vaka-kontrol çalışmasında kolesistektomi gerektiren safra kesesi hastalığı olan 27035 hasta, 106531 eşleştirilmiş kontrol ile karşılaştırılmıştır (104). Statin'in uzun süreli kullanımı (>20 reçete doldurulmuş), kolesistektomi gerektiren safra taşı hastalığının azalması ile ilişkili bulunmuştur (düzeltilmiş OR 0,64). Statinlerin koruyucu etkisi ise kullanımından yaklaşık 1 ila 1,5 yıl sonra görülmeye başlanmıştır.

Danimarka'da yapılan bir popülasyon çalışmasında, safra taşı hastalığı olan 32494 hasta gözlenmiştir (105). Vakalar 324925 kontrol grubu ile eşleştirilmiş; en az 20 reçete dolduran şu anki statin kullanıcıları arasında safra taşı hastalığına yakalanma olasılığı oranı, kullanmayanlara kıyasla 0,76 saptanmıştır. En az 20 reçete dolduran önceki kullanıcılarda, olasılık oranı 0,79 bulunmuştur.

2.2.8.2. Askorbik Asit

Askorbik asit eksikliğinin (C vitamini) gine domuzlarında safra taşı oluşumuna neden olduğu gözlemi, insanlarda askorbik asit seviyeleri ile safra taşları arasındaki ilişkinin araştırılmasına neden olmuştur. Bir çalışmada, 6088 erkek ve 7042 kadın,

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'na alınmış ve klinik veya asemptomatik safra taşı öyküsünün, serum askorbik asit seviyeleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (106). Kadınlarda serum askorbik asit düzeylerindeki (27 mikromol/L) her standart sapma artışının, klinik safra kesesi hastalığının yüzde 13 daha düşük prevalansı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Fakat bu ilişki erkeklerde bulunmamıştır. Askorbik asidin faydası, kolesterol katabolizması üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilebilir.

2.2.8.3. Kahve

Kahve tüketimi, safra taşı gelişme riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bir metaanalizde 227749 katılımcı ile yapılan prospektif çalışmalar incelendiğinde kahve içen hastalarda safra taşı gelişimi, içmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur (107). En yüksek kahve tüketimi düzeyine sahip hastalar arasında en düşük riskin görüldüğü bir doz-yanıt ilişkisi tespit edilmiştir.

Bir başka çalışmada ortalama kahve tüketimi, 46000 erkek sağlık çalışanı olan ve 10 yıl kadar süreyle takip edilen bir kohortta, azalmış semptomatik safra taşı hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (108). Günde iki veya üç bardak düzenli kahve içen kişilerde, takip sırasında semptomatik safra taşı geliştirme olasılığı yaklaşık yüzde 40 daha düşük bulunmuştur. Günde dört veya daha fazla bardak içenlerde bu risk daha da az görülmüştür. Buna karşın, kafeinsiz kahve koruyucu bulunmamıştır. Düzenli kahve tüketiminin benzer bir faydası 81000 kadını içeren bir kohort çalışmasında kaydedilmiştir (109).

Fayda mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Kahve, kolesterol safra taşı oluşumunda yer alan hepatobiliyer süreçler üzerinde çeşitli etkilere sahiptir.

2.2.8.4. Sebze Proteinleri ve Fındık

Enerji dengeli bir diyet bağlamında artmış sebze proteini tüketimi kolesistektomi için koruyucu bir faktör olarak tespit edilmiştir (110). Alımların en yüksek ve en düşük %20'lik kısımları karşılaştırıldığında, risk, yaklaşık %20 oranında azalmış (göreceli risk 0,79, %95 GA 0,71 ila 0,88) ve önemli bir doz-yanıt ilişkisi izlenmiştir. Ayrıca günlük fındık tüketimi ile ilişkili erkeklerde azalmış safra taşı hastalığı riski mevcuttur (111).

2.2.9. Safra Taşı ve Komplikasyonlarının Yönetimi ve Tedavisi

Safra taşları çoğu zaman asemptomatik seyirlidir ve başka nedenlerden ötürü yapılan ultrasonografi ile saptanır. Ultrasonun yaygın kullanılması, non-invaziv olması ve radyasyonla ilişkisiz olması kullanımını arttıran avantajlarından (112). Asemptomatik taşların tetkikinde kullanılan özellikli bir laboratuvar testi yoktur, ancak safra kanal tıkanıklıklarında, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin ve alkalin fosfataz (ALP) ve pankreatit durumunda amilaz ve lipaz enzim değerleri yüksek bulunabilir (113).

Semptomatik veya asemptomatik olsun, sebat eden safra taşlarının yol açtığı bazı sağlık sorunları vardır. Safra taşları, kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, akut pankreatit veya safra kesesi kanseri gibi bazı komplikasyonlara yol açabilir (114).

Kolesistit, sistik kanalın taş ile tıkanmasının ardından safra kesesinde görülen inflamasyon ile karakterizedir. Semptomatik safra taşlarından %15-20 oranında gelişebilir (115). Klinikte kendisini yemeklerden sonra başlayan karın ağrısı, ateş, lökositoz ve artmış bilirubin düzeyleri ile gösterir. Derin palpasyonla sağ üst kadranda oluşan ağrı, Murphy bulgusu olarak tanımlanır ve kolesistit için spesifiktir (116). Ultrason ile yapılan görüntüleme perikolesistik sıvı ve safra kesesinde duvar kalınlık artışı görülür (113).

Koledokolitiazis, safra taşı olan olguların %8-20 sinde görülebilir (117). Klinik olarak sağ üst kadranda ağrı, sarılık ve dispeptik yakınmalar ile kendini gösterir. Ultrasonda ana safra kanalının 6 mm'den fazla genişlemesi koledokolitiazis için şüphe uyandırır. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), hem safra kanallarını hem de pankreas kanalını görüntüleme yardımcı bir tanı aracıdır (113). Akut kolanjit tablosu ise taş zemininde oluşan ve sepsise kadar ilerleyebilen bir durumdur. Charcot triadı denilen ateş, karın ağrısı ve sarılık ile kendini gösterir (118).

Safra taşlarının neden olduğu pankreatik kanal tıkanıklıkları sonucunda akut pankreatit gelişebilir. Obstrüksiyonun yarattığı inflamasyon ve pankreatik enzimlerin aktivasyonu pankreasın harabiyetine yol açar ve hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilir (119). Safra taşlarının kronik inflamasyonu safra kesesi kanserlerine neden olabilir (32).

Tedavi seçiminde amaç safra taşlarının yarattığı semptomları azaltmak ve olabilecek komplikasyonları önlemektir. Biliyer kolik tedavisinde non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılabilir (120). Semptomatik ve komplike olmayan

kolesterol safra taşlarında, çözülebilir safra asitleri ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanılabilir. Ursodeoksikolik asit, kolanjiosit ve hepatositleri hidrofobik safra asitlerinden korur ve hepatobiliyer safra akışını arttırır (121,122). Taş nedeniyle oluşan biliyer kanal tıkanıklıklarında endoskopik işlemlerle, cerrahiye gerek kalmadan tıkanıklık giderilebilir (113). Taşa bağlı gelişen semptomların medikal tedavi ile kontrol altına alınamadığı veya taşa bağlı komplikasyonların olması halinde kolesistektomi seçeneği uygun tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir (123). Operasyonun kısa ve uzun dönemde meydana gelebilecek komplikasyonları nedeniyle genellikle asemptomatik safra taşlarında tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (124).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.07.2020 tarihli ve 20.KAEK.197 nolu sayı ile onay alındı. Helsinki Deklarasyonundaki ilkelere uyuldu.

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniğinde kolelitiazis tanısı ile takip edilmiş hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesinde 1 Ocak 2011 ile 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında kolelitiazis tanısı almış 18 yaş ve üzeri yaklaşık 10000 hastadan random seçilen 999 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda safra kesesi taşıma yol açabilecek risk faktörleri; yaş, cinsiyet, ırk, obezite, dislipidemi, diyabet mellitus, metabolik sendrom, karaciğer sirozu, kistik fibröz, hızlı kilo kaybı, total parenteral nütrisyon, ileal rezeksiyon veya bypass, sedanter yaşam tarzı, hashimoto hastalığı, graves hastalığı, safra kesesi, pankreas ve kolorektal kanserler, kronik HCV, gebelik ve ekzojen östrojen içeren oral kontraseptifler veya hormon yerine koyma tedavileri, okreotid, seftriakson ve statin gibi ilaçların kullanımı, kolesistektomi varlığı hastanenin veri tabanı ve sağlık bakanlığı e-nabız sistemi kullanılarak tespit edildi. Kayıtlardan ulaşılabilecek sosyodemografik, özgeçmiş ve soygeçmiş verileri incelendi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesinde 2011-2020 yılları arasında kolelitiazis tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alındı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Dışlama kriteri ,18 yaş altı hastalar, yeterli klinik bilgiye ulaşılamayan hastalar , görüntüleme ve laboratuvar bilgilerinde eksiklik olan hastalar ,e-nabız ve hastane veri sisteminde HbA1c değeri olmayan, boy ve kilo değerleri belirtilmemiş olan, LDL-K

düzeyi bakılmamış olan , ANTI HCV düzeyi bakılmamış olan, tiroid fonksiyon testleri yapılmamış olması olarak belirlendi.

3.4. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Diabetes Mellitus: Hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde E11.8 veya E11.9 ICD tanı koduyla kayıtlı, HbA1c değeri 6,5 mg/dl üstünde olan, rastgele kan şekeri değeri 200 mg/dl üstünde olan veya 75 gr OGTT 200 üstünde olan, oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanan ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Obezite: Beden Kitle İndeksi (BKİ) 30 kg/m² üstünde olanlar ve hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde E66 ICD tanı kodlu ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dislipidemi: LDL-K düzeyi 130 mg/dl üstünde olanlar ve/veya trigliserit düzeyi 150 mg/dl üstünde olanlar, hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde E78.2, E78.4, E78.5 ICD tanı kodlu ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış tüm hastalar dahil edildi.

Yaş: 18 yaş üstü ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış tüm hastalar dahil edildi.

Cinsiyet: Her iki cinsiyette ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış tüm evren dahil edildi.

Hepatit C: Hastane veri tabanında veya e- nabız sisteminde B18.2, B18.8, B18.9 ICD tanı kodlu ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar dahil edildi.

Karaciğer Sirozu: Hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde K70.3, K72, K72.1, K72.9, K74, K74.6 ICD tanı kodlu ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar dahil edildi.

Gebelik: Hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde O21, O21.2, O21.8, O22, O24.0-O24.4, O26, O29.0-O29.8, Z32.0, Z32.1, Z33, A34, P04.0 ICD tanı kodlu ve görüntüleme yöntemiyle (USG) kolelitiazis saptanmış hastalar dahil edildi.

Hashimoto hastalığı: Hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde E06.2 ve E06.9 ICD tanı kodlu ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar dahil edildi.

Graves hastalığı: Hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde E05.0, E05.8 ve E05.9 ICD tanı kodlu ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar dahil edildi.

Kistik fibrozis: Hastane veri tabanında veya e-nabız sisteminde E84 ICD kodu ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar dahil edildi.

E-reçete sitesinde veya e-nabız sisteminde ekzojen östrojen içeren oral kontraseptifler veya hormon replasman tedavileri, okreotid, seftriakson ve statin kullanan ve görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT, MRG) kolelitiazis saptanmış hastalar dahil edildi.

3.5. Kullanılacak laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri

Laboratuvar testleri olarak MPV, hemoglobin, hemotokrit, nötrofil/lenfosit, TSH, T4, antiTPO, LDL kolesterol, trigliserit, ELİSA, INR, AST, ALT, albumin, total bilirubin, direk bilirubin kullanıldı. Görüntüleme yöntemi olarak ise hepatobilier veya tüm Abdominal USG, BMI, abdomen BT, abdomen MRG kullanıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

Çalışmada nicel değişkenler ortalama ve standart sapma ile nitel değişkenler yüzde ve frekans ile sunuldu. Nicel değişkenler arasındaki farkın anlamlılığının incelenmesi için karşılaştırılmasında student t testi, nitel değişkenler arasındaki farkın anlamlılığının incelenmesi için ki kare testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı. Verilerin analizi için IBM SPSS (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) Statistics 20 kullanıldı.

4. BULGULAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde 1 Ocak 2011 ile 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında kolelitiazis tanısı almış 999 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar 5000'e yakın hasta arasından rastgele seçildi.

Çalışmaya alınan hastaların 213'ü erkek, 786'sı kadındı (%21,3-%78,7). Hastaların 84 (%8,4)'ü 40 yaş altı iken, 915 (%91,6)'i 40 yaş ve üzeri idi. Erkek hastaların 20 (%9,4)'si 50 yaş altı iken 193 (%90,6)'ü 50 yaş ve üzeri idi. Kadın hastaların 180 (%22,9)'i 50 yaş altı iken, 606 (%77,1)'sı 50 yaş ve üzeri idi (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik Veriler

	ERKEK	KADIN	Toplam
50 yaş altı	20 (%9,4)	180 (%22,9)	200 (%20)
50 yaş ve üzeri	193(%90,6)	606 (%77,1)	799 (%80)
Toplam	213 (%21,3)	786 (%78,7)	

Hastaların ortalama BMI $32\pm 6,2$ idi. Erkek hastaların 137 (%64,3) ve kadın hastaların 278 (%35,4)'ünün BMI değeri 29 ve altında idi. Erkek hastaların 65 (%30,5) ve kadın hastaların 390 (%49,6)'ının BMI değeri 30-39 arası idi. Erkek hastaların 11 (%5,2) ve kadın hastaların 118 (%15)'inin BMI değeri 40 ve üzeri idi (Tablo 3).

Tablo 3: Cinsiyetlere ve Yaşlara Göre BMI değerleri

		BMI					
		29 ve altı		30-39		40 ve üzeri	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	137	64,3	65	30,5	11	5,2
	Kadın	278	35,4	390	49,6	118	15
Toplam		415	41,5	455	45,5	129	12,9

(BMI: Body Mass Index, n: hasta sayısı)

Karaciğer sirozu olan hasta sayısı 59 idi. Bu hastalın 20'si erkek, 39'u kadın idi. Karaciğer sirozu olan hastalarda yaş aralıklarına göre BMI değerlerinde; 29 ve altı BMI değeri olanlarda karaciğer sirozu 34 (%57,6) hastada görülürken, BMI değeri 30-39 arası olanlar karaciğer sirozu 21 (%35,6), 40 ve üzeri olanlarda ise 4 (%6,8) hastada görülmekteydi (Tablo 4). Karaciğer sirozu olan toplam hasta sayısı 59 (%5,9) idi.

Tablo 4: Karaciğer Sirozu Olanlarda BMI Değerleri

		Karaciğer Sirozu			
		Yok		Var	
		n	%	n	%
BMI Aralığı	29 ve Altı	381	40,5	34	57,6
	30-39	434	46,2	21	35,6
	40 ve Üzeri	125	13,3	4	6,8
Toplam		940	94,1	59	5,9

(BMI: Body Mass Index, n: Hasta sayısı)

Totalde kadın hastaların 30 (%0,03)'unda gebelik mevcuttu. 20-29 yaş aralığındaki kadın hastaların %28,6'sında (n=7), 30-39 yaş aralığındaki kadın

hastaların %23.8'inde, 40-49 yaş aralığındaki kadın hastaların %6'sında gebelik mevcut olup 50-59 yaş aralığında 1 hasta gebe idi.

Tablo 5: Yaş Aralıklarına Göre Gebelik Sayıları

		Gebelik			
		Yok		Var	
		n	%	n	%
Yaş Aralıkları	20-29	15	71,4	7	28,6
	30-39	48	76,2	15	23,8
	40-49	109	94,0	7	6,0
	50-59	213	99,5	1	0,5
	60-89	307	100,0	0	0,0

(n: Hasta sayısı)

Hormon replasman tedavisi almayan erkek hasta sayısı 209 (%98,1), kadın hasta sayısı 739 (%94) idi. Hormon replasman tedavisi alan erkek hasta sayısı 4 (%1,9), kadın hasta sayısı 47 (%6) idi. Oral kontraseptif tedavi almayan kadın hastaların sayısı 745 (%94,8) iken alan kadın hasta sayısı 41 (%4,2) idi (Tablo 6).

Tablo 6: HRT ve OKS alan hasta sayıları

		Cinsiyet			
		Erkek		Kadın	
		n	%	n	%
HRT Kullanımı	Yok	209	98,1	739	94
	Var	4	1,9	47	6
OKS Kullanımı	Yok	213	100	745	94,8
	Var	0	0	41	5,2

(n: Hasta sayısı)

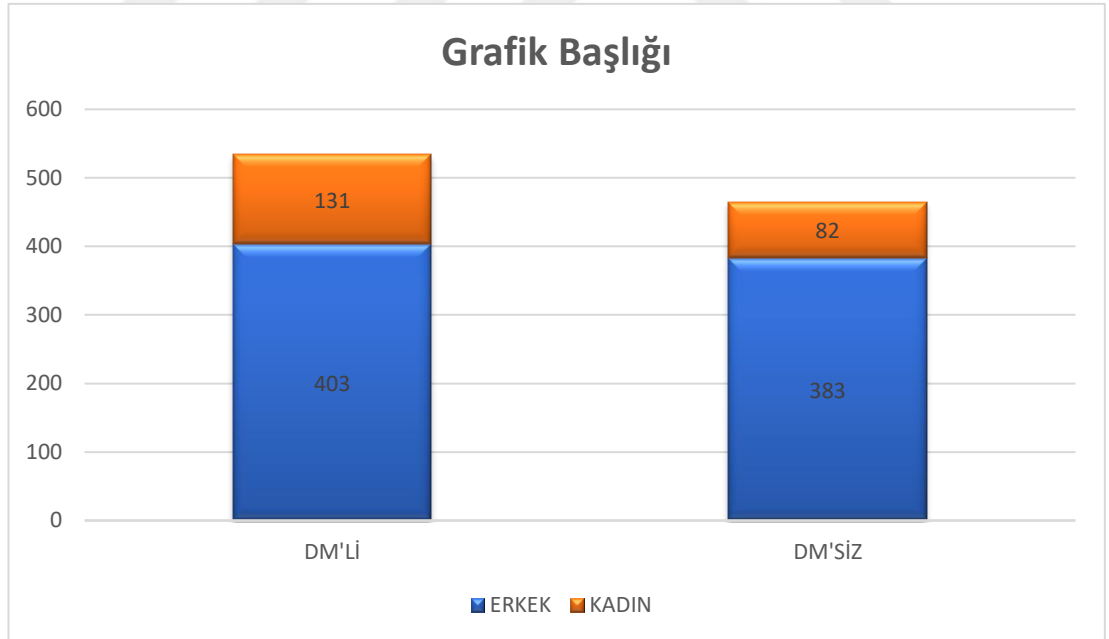
Oral kontraseptif tedavi alan 40 yaş alt kadın sayısı 15 (%36,6) iken, 40 yaş ve üzeri hasta sayısı 26 (%63,4) idi (Tablo 7).

Tablo 7: Kadınlarda Yaş Aralığına Göre OKS Kullanımı

		OKS			
		Yok		Var	
		n	%	n	%
Yaş Aralığı	40 Yaş Altı	69	7,2	15	36,6
	40 Yaş ve Üstü	889	92,8	26	63,4

(OKS: Oral Kontraseptif, n: Hasta sayısı)

Diabetes mellitus tanılı hastaların sayısı 534 (%53,4) idi. Erkek hastaların 131 (%61,5) DM tanılı iken, kadın hastaların 403 (%51,3)'ü DM tanılı idi (Şekil 3). Kolesistektomi yapılan hastaların 284'ünde DM mevcutken, 194'ünde DM mevcut değildi (Tablo 8).



Şekil 3: DM Tanılı Hastalar

(DM: Diabetes Mellitus)

Tablo 8: DM tanılı hastalar

		DM			
		Yok		Var	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	82	38,5	131	61,5
	Kadın	383	48,7	403	51,3
Toplam		465	46,5	534	53,5
Kolesistektomi	Var	194	40,5	284	59,4
	Yok	271	52,9	241	47
Toplam		465	46,5	534	53,5

(DM: Diabetes Mellitus)

Diabeti olup dislipidemisi olan hastalara bakıldığında; DM ve dislipidemisi olmayan hasta sayısı 180 (%38,7), DM olmayıp dislipidemisi olan hasta sayısı 285 (%61,3), DM olup dislipidemisi olmayan hasta sayısı 44 (%8,2), DM ve dislipidemisi olan hasta sayısı ise 490 (%91,8) idi (Tablo 9). Dislipidemisi olan toplam hasta sayısı 775 (%77,5) idi.

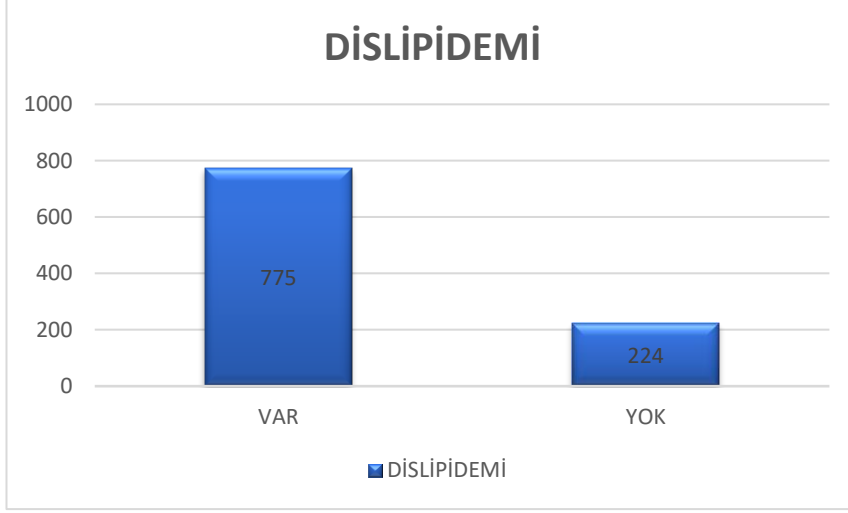
Tablo 9: DM ve Dislipidemisi Olan Hastalar

		Dislipidemi			
		Yok		Var	
		n	%	n	%
DM	Yok	180	38,7	285	61,3
	Var	44	8,2	490	91,8
Toplam		224	22,5	775	77,5

(DM: Diabetes Mellitus)

Yaşlara göre dislipidemi prevalansına bakacak olursak; 30 yaş altı 10 (%1,3), 30-39 yaş arası 28 (%3,6), 40-49 yaş arası 79 (%10,2), 50 yaş ve üzeri 658 (%84,9) hastada dislipidemi vardı (Tablo 10).

999 hastanın 775 (%77,5)'inde dislipidemi mevcutken 224 (%22,5)'inde yoktu(şekil-4)



Şekil 4: Dislipidemi Varlığı

Tablo 10: Yaşlara Göre Dislipidemi Prevelansı

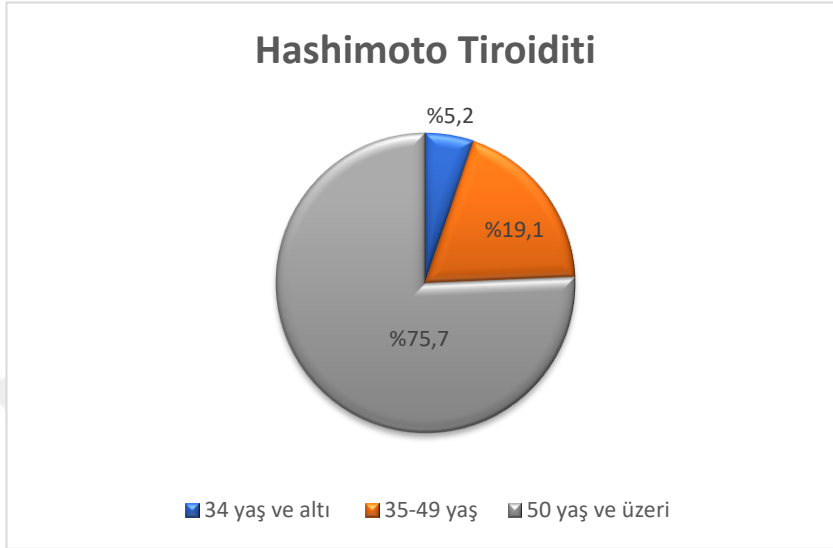
		Dislipidemi			
		Yok		Var	
		n	%	n	%
Yaş Aralığı	30 Yaş Altı	11	4,9	10	1,3
	30-39	35	15,6	28	3,6
	40-49	37	16,5	79	10,2
	50 Yaş ve Üstü	141	62,9	658	84,9

Hashimoto hastalığı ile kolelitiazis arasındaki ilişkiye bakıldığında; 114 (%11,4) hastada hashimoto hastalığı varken, 885 (%88,6) hastada yoktu. Hashimoto hastalığı olan erkek sayısı 18 (%15,8) iken, kadın sayısı 96 (%84,2) idi (Tablo 11).

Tablo 11: Hashimoto hastalığı

		Cinsiyet				Toplam	
		Erkek		Kadın			
		n	%	n	%	n	%
Hashimoto Hastalığı	Yok	196	22,1	689	77,9	885	88,6
	Var	18	15,8	96	84,2	114	11,4
Toplam		214	21,3	785	78,6		

Hashimoto tiroiditi hastaların toplam 114(%11,4)'ünde görüldü. Hashimoto tanılı hastaların yaş ortalaması 58,27±13 idi. 34 yaş ve altı hasta sayısı 6(%5,2), 35-49 yaş arası 22 (%19,1), 50 yaş ve üzeri hasta sayısı 87 (%75,7) idi (Şekil 5).



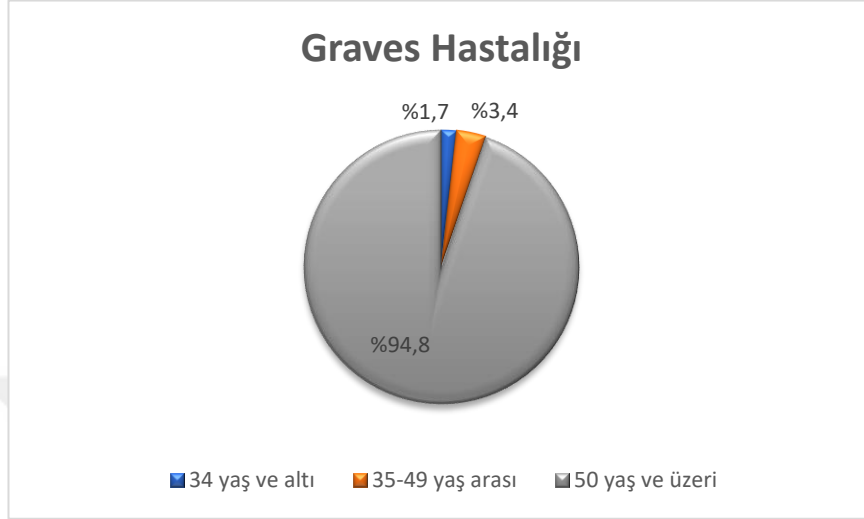
Şekil 5: Hashimoto Tiroiditi Yaş Aralığı

Graves hastalığı ile kolelitiazis ilişkisine bakıldığında; 58 (%5,9) hastada graves hastalığı verken, 941 (%94,1) hastada yoktu. Graves hastalığı olan erkek sayısı 13 (%22,4) iken, kadın sayısı 45 (%77,6) idi (Tablo 12).

Tablo 12: Graves Hastalığı

		Cinsiyet				Toplam	
		Erkek		Kadın			
		n	%	n	%	n	%
Graves Hastalığı	Yok	200	21,3	741	78,7	941	94,1
	Var	13	22,4	45	77,6	58	5,9
Toplam		213	21,3	786	78,6		

Graves hastalığı olanların yaş ortalaması $69 \pm 12,5$ idi. Bu hastaların 55(%94,8)'i 50 yaş ve üzeri, 2 (%3,4)'si 35-49 yaş arası ve 1 (%1,7)'i 34 yaş ve altıydı (Şekil 6).



Şekil 6: Graves Hastalığı Yaş Aralığı

Kolelitiazisi olan hastalarda karaciğer sirozu ile HCV arasındaki ilişkiye bakacak olursak; Hepatit C tanılı olan hasta sayısı 72 (%7,3) idi. HCV tanısı olmayan hastaların 39 (%4,2)'sinde karaciğer sirozu vardı. HCV tanısı olmayan hastaların 20 (%27,8)'sinde karaciğer sirozu tanısı mevcuttu ve yaş ortalaması $70,8 \pm 7,8$ idi. Karaciğer sirozu olmayan hastaların 52 (%72,2)'sinde kronik HCV mevcuttu ve yaş ortalaması $67,4 \pm 6,7$ idi, bu hastaların 5'i 51-60 yaş arası iken 47'si 60 yaş üzeri olarak bulundu. Kronik HCV'si olup sirozu olan hastaların yaş ortalaması ile sirozu olmayan hastaların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,073$) (Tablo 13).

Tablo 13: HCV ile Karaciğer Sirozu Birlikteliği

		Karaciğer Sirozu				Toplam	
		Yok		Var			
		n	%	n	%	n	%
HCV	Yok	888	95,8	39	4,2	927	92,7
	Var	52	72,2	20	27,8	72	7,3

(HCV: Hepatit C Virüsü, n: Hasta Sayısı)

Hastaların 244 (%24,4)'ü seftriakson kullanımı öyküsü mevcutken, 755 (%75,6)'inde yoktu (Tablo 14). Seftriakson kullanan hastaların yaş ortalaması $72,96 \pm 8,8$ iken kullanmayanları ortalaması $56,7 \pm 12,5$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Tablo 14: Seftriakson Kullanımı

		n	%
Seftriakson_Kullanımı	Yok	755	75,6
	Var	244	24,4

(n: Hasta Sayısı)

Kolesistektomi toplamda 478 (%47,8) hastaya yapılmış, bunların 71 (%33,3)'i erkek, 407 (%51,8)'si kadın idi (Tablo 15).

Tablo 15: Kolesistektomi Yapılan Hastalar

		Kolesistektomi			
		Yok		Var	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	142	66,7	71	33,3
	Kadın	379	48,2	407	51,8
Toplam		521	52,2	478	47,8

(n: Hasta Sayısı)

Yaş gruplarına göre kolesistektomi oranına bakıldığında; 20-30 yaş arası hastalardan 4 hastaya (%0,8), 30-40 yaş arası 14 hastaya (%2,9), 40-50 yaş arası 49 hastaya (%10,3), 50-60 yaş arası 110 hastaya (%23), 60 yaş ve üzeri 301 (%63) hastaya kolesistektomi uygulanmıştı. (Tablo 16).

Tablo 16: Yaş Gruplarına Göre Kolesistektomi

		Yaş Grupları									
		20-30		30-40		40-50		50-60		60 ve Üstü	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kolesistektomi	Yok	17	3,3	49	9,4	67	12,9	104	20,0	284	54,5
	Var	4	0,8	14	2,9	49	10,3	110	23,0	301	63,0

(n: Hasta Sayısı)

Kolesistektomi yapılan hastalardaki herhangi bir kanser prevalansına bakacak olursak; malignitesi olup kolesistektomi yapılan hasta sayısı 105 (%22) iken, malignitesi olup kolesistektomi yapılmayan hasta sayısı 115 (%22,1) idi. Malignitesi olmayıp kolesistektomi yapılan hasta sayısı 373 (%78) iken, yapılmayan hasta sayısı 406 (%77,9) idi (Tablo 17). Malignitesi olan toplam hasta sayısı 220 (%22) idi.

Tablo 17: Kolesistektomi ve Malignite Birlikteliği

		Kolesistektomi				Toplam	
		Yok		Var			
		n	%	n	%	n	%
Malignite	Yok	406	77,9	373	78	779	78
	Var	115	22,1	105	22	220	22

(n: Hasta Sayısı)

Kolorektal kanseri olan hastaların 19 (%44,2)'una kolesistektomi yapılmamış, 24 (%55,8)'üne yapılmış. Safra kesesi kanseri olan hastaların 1'ine kolesistektomi yapılmış, 1'ine yapılmamıştı. (Tablo 18).

Tablo 18: Kolorektal ve Safra Kesesi Kanseri ile Kolesistektomi Birlikteliği

	Kolesistektomi			
	Yok		Var	
	n	%	n	%
Kolorektal Kanser	19	44,2	24	55,8
Safra Kesesi Kanseri	1	50,0	1	50,0

(n: Hasta Sayısı)

Hastaların yaş aralığına göre kanser türlerine bakıldığında; en yüksek malignite tipi meme CA (57 hasta, %26) idi. İkinci sırada ise 31 hasta (%14) ile kolon CA vardı. Sonra sırasıyla mide CA (15 hasta, %6) ve GİS stromal tümör (13 hasta, %5) mevcuttu. (Tablo 19-20).

Tablo 19: Yaş Gruplarına Göre Kanser Türleri

Kanser türü	Yaş Grup5										To pla m
	20-30		30-40		40-50		50-60		60 ve Üstü		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Lenfoma	1	11,1	1	11,1	0	0,0	1	11,1	6	66,7	9
Hepatosellüler CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	100,0	7
Rektum CA	0	0,0	0	0,0	1	9,1	3	27,3	7	63,6	11
Tiroid Papiller CA	0	0,0	2	15,4	1	7,7	1	7,7	9	69,2	13
Meme CA	0	0,0	1	1,8	2	3,5	16	28,1	38	66,7	57
Over CA	0	0,0	0	0,0	1	25,0	1	25,0	2	50,0	4
Kolon CA	0	0,0	0	0,0	1	3,2	7	22,6	23	74,2	31
Serviks CA	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2
Fibromiksoid Sarkom	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Akciğer CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	5	83,3	6
Mide CA	0	0,0	0	0,0	1	6,7	0	0,0	14	93,3	15
Endometrium CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	30,0	7	70,0	10
Periampuller CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Larinks CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2
Malign Mezenkimal Tümör	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
GİS Stromal Tümör	0	0,0	0	0,0	1	7,7	2	15,4	10	76,9	14
Pankreas CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	4	80,0	5
Prostat CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Appendiks CA	0	0,0	0	0,0	1	12,5	1	12,5	6	75,0	8

(CA: Karsinom, GİS: Gastrointestinal Sistem, n: Hasta Sayısı)

Tablo 20: Yaş Gruplarına Göre Kanser Türleri

Kanser Türü	Yaş Aralığı										Toplam
	20-30		30-40		40-50		50-60		60 ve Üstü		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Renal Hücreli CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2
Safra Kesesi CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Beyin Malign Neoplazmı	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2
Tiroid Medüller CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Mezotelyoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2
Mesane CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Multipl Myelom	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
Nöroendokrin Tümör	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Osteosarkom	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
Orbita Tümörü	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Kolanjiosellüler CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2
KLL	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2
Meme CA, Lenfoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Meme CA, Mide CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Meme CA, Ampulla Vateri CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Kolon CA, Tiroid Papiller CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1

(CA: Karsinom, KLL: Kronik Lenfositler Lösemi, n: Hasta Sayısı)

Kolesistektomi yapılmayan hastalarda yaş aralığına göre kanser türlerine bakıldığında; meme CA 31 hasta (%27) ile en sık görülen malignite iken, 16 hasta (%14) ile kolon CA 2. sırada gelmekteydi (Tablo 21).

Tablo 21: Kolesistektomi Yapılmayan Hastalardaki Kanseri Türleri

Kanser_Türü	Yaş Aralığı										Toplam
	20-30		30-40		40-50		50-60		60 ve Üstü		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Lenfoma	1	12,5	1	12,5	0	0,0	1	12,5	5	62,5	8
Hepatosellüler CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	100,0	6
Rektum CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	40,0	3	60,0	5
Tiroid Papiller CA	0	0,0	2	25,0	0	0,0	1	12,5	5	62,5	8
Meme CA	0	0,0	0	0,0	2	6,5	7	22,6	22	71,0	31
Over CA	0	0,0	0	0,0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3
Kolon CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	18,8	13	81,3	16
Fibromiksoid Sarkom	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Akciğer CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4
Mide CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	100,0	8
Endometrium CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	33,3	2	66,7	3
Malign Mezenkimal Tümör	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Pankreas CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4
Prostat CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	2
Appendiks CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Renal Hücreli CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	5	83,3	6
Safra Kesesi CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Mezotelyoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Mesane CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Nöroendokrin Tümör	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
KLL	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Meme CA Lenfoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Kolon CA,Tiroid Papiller CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Meme CA,Over CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1

(CA: Karsinom, KLL: Kronik Lenfositler Lösemi, n: Hasta Sayısı)

Kolesistektomi yapılan hastalarda kanser tiplerine bakacak olursak; meme CA 26 hasta (%24) ile ilk sırada idi. 15 hasta (%23) ile kolon CA 2. sırada idi (Tablo 22).

Tablo 22: Kolesistektomi Yapılan Hastalardaki Kanser Türleri

Kanser_Türü	Yaş Grup5										Toplam
	20-30		30-40		40-50		50-60		60 ve Üstü		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Lenfoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Hepatosellüler CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Rektum CA	0	0,0	0	0,0	1	16,7	1	16,7	4	66,7	6
Tiroid Papiller CA	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	4	80,0	5
Meme CA	0	0,0	1	3,8	0	0,0	9	34,6	16	61,5	26
Over CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Kolon CA	0	0,0	0	0,0	1	6,7	4	26,7	10	66,7	15
Serviks CA	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2
Akciğer CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100	2
Mide CA	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	6	85,7	7
Endometrium CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	28,6	5	71,4	7
Larinks CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Malign Mezenkimal Tümör	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Gastrointestinal Stromal Tümör	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Pankreas CA	0	0,0	0	0,0	1	11,1	1	11,1	7	77,8	9
Prostat CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100	3
Renal Hücreli CA	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2
Safra Kesesi CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Beyin Malign Neoplazmi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Tiroid Medüller CA	0	0,0	0	0,0	2	100	0	0,0	0	0,0	2
Mesane CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Multipl Myelom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Osteosarkom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Orbita Tümörü	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0,0	0	0,0	1
Meme CA, Lenfoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	1
Meme CA, Mide CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100	2
Meme CA, Ampulla Vateri Tümörü	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0,0	1
Tiroid Papiller CA,Kolanjiosellüler CA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0,0	1

(CA: Karsinom, n: Hasta Sayısı)

5. TARTIŞMA

Avrupa ve ABD'deki yetişkinlerde %10-15'lik bir prevalansla, safra kesesi taşları Batı'da hastaneye yatış gerektiren en yaygın sindirim sistemi hastalığıdır. Ancak etiyojisi ve patofizyolojisi hala tam anlaşılamamıştır. Safra kesesi taşlarının çoğu asemptomatik seyrederek. Her yıl, ABD'de tahmini 700.000 kolesistektomi, Almanya'da 190.000'den fazla kolesistektomi yapılmaktadır. Safra kesesi taşlarının en yaygın komplikasyonları enfeksiyon, perforasyon ve gangren olarak bildirilmiştir. Sebep olduğu komplikasyonlar açısından çok yaygın hastane yatışı ve sağlık harcamalarına maruz bırakılmaktadır. Yapılan çalışmalarda safra taşı hastalığını değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayırmamız mümkündür. İleri yaş, kadın cinsiyet, genetik durum ve aile öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleridir. Obezite, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hızlı kilo kaybı, bazı sistemik hastalıklar ve ilaçlar, safra taşı oluşumu için değiştirilebilir risk faktörleridir (125).

Volzke ve arkadaşlarının 2005 yılında Pomeranya'da yaptığı çalışmada 20-79 yaşları arasındaki 4202 kişinin verileri alındı (126). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi ya önceden bir kolesistektomi öyküsü ya da abdominal ultrasonda safra kesesinin varlığı gösterilmiş hastalar analiz edildi. Safra taşı varlığını belirlemek için bağımsız risk faktörlerinin ele almak amacıyla çok değişkenli analizler yapılmış. Bu çalışmada kadınlardaki kolelitiazis riski erkeklere göre iki kat daha yüksekti. Bizim çalışmamızda 10000'e yakın hasta arasından rastgele seçilen 999 hastadan 213'ü erkek, 786'sı kadın'dı (%21,3-%78,7). Yani kadınlardaki kolelitiazis oranı erkeklerden 3,6 kat fazlaydı. Volzke ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek safra kesesi taşı prevalansı 70-79 yaş arası kadınlarda görüldü (126). Bu yaş grubundaki kadınların %57,1'inde ya daha önce kolesistektomi öyküsü ya da safra taşları için güncel sonografik kanıtlar vardı. Temel özelliklerin iki değişkenli karşılaştırmaları, kolelitiazisi olan kişilerin daha yaşlı ve sıklıkla kadın cinsiyetli olduğunu gösterdi (126). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde verilerde tüm hastaların %91,6'sı 40 yaş ve üzerindeydi. Kadın hastaların ise %77,1'i 50 yaş ve üzerindeydi. Sonuç olarak, kolelitiazis için kadın cinsiyeti, ileri yaş başlıca risk faktörleridir.

Katsika ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada fazla kilo ve obezite ile semptomatik safra kesesi taşı riski tüm çalışma popülasyonunda anlamlı olarak daha

yüksek olarak ilişkilendirildi (127). İkiz bireylerde yapılan bu çalışmanın sonucunda fazla kilolu ve obez ikizlerin safra taşı riski daha yüksekti (OR1,86 ve 3,38), bu da normal BMI olan ikizlerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu. Çalışmada aşırı kilolu ve özellikle obez ikizlerin safra kesesi için önemli ölçüde daha yüksek riski olduğu belirlendi (127). Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama BMI $32\pm 6,2$ idi. Erkek hastaların 137 (%64,3) ve kadın hastaların 278 (%35,4)'inin BMI değeri 29 ve altında idi. Erkek hastaların 65 (%30,5) ve kadın hastaların 390 (%49,6)'sının BMI değeri 30-39 arası idi. Erkek hastaların 11 (%5,2) ve kadın hastaların 118 (%15)'inin BMI değeri 40 ve üzeri idi. Toplamda kadın hastaların %64,6'sı, erkek hastaların 535,7'si BMI %30 ve üzerinde idi. Çalışmamızda kadın cinsiyet ve obez olmanın safra kesesi taşı için önemli bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Ancak bizim çalışmamızda erkek bireylerde BMI artışı kolelitiazis birlikteliği ile artış göstermedi.

Karaciğer sirozu, safra taşı oluşumu için yapılan çalışmalarda iyi belgelenmiş bir risk faktörüdür. Sirotik hastalarda safra kesesi taşları neredeyse her zaman "sessizdir" ve nadiren ameliyat gerekir. Operasyon endike olduğunda kolesistektomi bu hastalarda, özellikle sirozun ileri evrelerinde yüksek mortalite ve morbidite riski anlamına gelir. Sirozlu ve sirotik olmayan hastalarda safra kesesi taşlarının sıklığı, 15 yılı aşkın bir süredir postmortem kayıtların retrospektif bir araştırmasıyla belirlenmiştir (128). Safra kesesi taşı sıklığı sirotik grupta %29,4, siroz olmayan popülasyonda %12,8 olarak bulunmuştu. Bouchier ve arkadaşlarının 15 yıllık bir süreye yayılan postmortem hastalarda yaptığı bu çalışmada karaciğer sirozu tanısı konulan 235 hasta (%4,8) vardı. Bu karaciğer sirozu olan hastaların 69 (%29,4)'unda safra kesesi taşı vardı. Siroz hastalarının 128 (%28,2)'si erkek idi ve bunların ise 36'sında safra kesesi taşı ve 107 kadın siroz hastasının 33'ünde (%30,8) safra taşı vardı. Böylelikle sirozlu hastalarda safra kesesi taşları, siroz olmayan bir popülasyona kıyasla iki kat daha sık bulundu. Erkek sirozlu hastalarda safra kesesi taşlarının sıklığında üç kat, kadın sirozlu hastalarda iki kat artış vardı. Böylece cinsiyet farkı ortadan kalktı ve her iki cinsten sirotik bireylerde safra kesesi taşları eşit sıklıkta bulundu. Karaciğer sirozu olan toplam hasta sayısı 69 (%11) idi (128). Bizim çalışmamızda karaciğer sirozu olan hasta sayısı 59 (%5,9)'du. Bunların 20'si erkek, 39'u kadın hastaydı. Yani bizim çalışmamızda da erkek ve kadın sayısı birbirine yakındı. Bahsedilen bir önceki çalışmada (128) BMI ile sirotik hastaların safra taşı ilişkisine bakılmamıştı. Bizim çalışmamızda ek olarak sirotik hastalarda safra taşı

görülme sıklığı ile BMI arasındaki ilişkiye baktığımızda korelasyon olmadığını gördük. BMI arttıkça sirozlu bireylerin kolelitiazis ile birlikteliği artış göstermedi.

Yapılan çalışmalarda gebelikteki safra kesesi hastalığı açısından, hamilelik sırasında artan östrojen seviyesinin safranin kolesterol saturasyonunda dolaylı bir artışa neden olabileceği gösterildi (129). Ayrıca, daha yüksek progesteron seviyesinin neden olabileceği safra kesesi kasılmasının inhibisyonunun bir sonucu olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Gangwar ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 276 sağlıklı gebeye her trimesterde ve doğum sonrası 2-4 hafta sonrasında safra kesesi ultrasonları yapıldı. Safra kesesi hacmi her ultrasonda ölçüldü. Bulgularda; gebelikte safra çamuru ve safra kesesi taşı görülme sıklığı sırasıyla %14,4 ve %6,67 olarak bulundu. Safra taşı hastalığı prevelansı gestasyonel yaş ilerledikçe arttı ve safra kesesi hacmindeki artış da istatistiksel olarak anlamlıydı. Doğum sonrası 2-4. haftada safra kesesi taşları% 15, safra çamuru % 38,7 oranında kayboldu (129). Bizim çalışmamızdaki 786 kadının 30'unda (%0,03) gebelik mevcuttu. Gebe hastaların 7 (%28,6)'si 20-29 yaş, 15 (%23,8)'i 30-39 yaş, 7 (%6)'si 40-49 yaş ve 1 (%0,5)'i de 50-59 yaş arasında idi. Bizim çalışmamızda gestasyonel yaş ilerledikçe kolelitiazis ile artmış birliktelik görülmedi.

Oral kontraseptif (OC) ve hormon replasman tedavisi (HRT) dahil olmak üzere çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda eksojen östrojen alımı ile kolelitiazis riski arasındaki ilişki bildirilmiştir. Bazı çalışmalar OC ile safra kesesi taşları arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterirken (130), 1980'lerde yapılan bir çalışmada OC'nin safra taşı insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir(45). Menopoz sonrası HRT, menopozdaki kadınlar için semptomları iyileştirmek ve kemiği ve damarı korumak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğu HRT'nin safra taşı için bir risk faktörü olduğunu gösterirken (45), bazı çalışmalarda HRT'nin safra taşı için risk faktörü olduğunu gösteren bilgi meta-analizlerde gösterilemedi (131-133). Bazı meta-analizlerde ise HRT'nin kolelitiazis için bir risk faktörü olduğunu, oysa OC'nin olmadığı gösterilmiştir (134). Bizim çalışmamızda HRT alan hasta sayısı 51(%7,9), OC tedavisi alan hasta sayısı 41 (%4,2) idi. Ayrıca OC tedavisi alan 40 yaş üstü hasta sayısı 40 yaş altı hasta sayısından 1,7 kat fazlaydı. Yani çalışmamızda artmış yaş ile birlikte OC tedavisi alan hastalarda kolelitiazis birlikteliğinde de artma görüldü.

Safra taşı hastalığı için risk faktörlerinden biri diabetes mellitus tip 2'dir. Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetli bireylerin daha yüksek kolelitiazis riskine sahip olduğunu göstermiştir(135). Akut kolesistit için yapılan 566 kolesistektomiye içeren bir çalışmada, hastaların 123(%21,7)'ü diyabetikti ve 433(%76,5)'ü diyabetik değildi. (135)(15-10). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak kolesistektomi yapılan 478 hastanın 284(%59,4)'ünde DM mevcut iken 194(%40,5)'ünde DM mevcut değildi. Sidra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 204 safra taşı hastalığı olan hastanın 74(%36,3)'ü DM 'li 130(%63,7)'u DM'li değildi. Bu çalışmada safra taşı hastalığı olan 96 erkek hastanın 18'inde DM varken 78'inde DM yoktu .108 kadın hastanın 56'sinde DM mevcutken 52'sinde DM yoktu (135). Mendez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada safra taşı olan hastalarda DM prevalansını %14,3 olarak bulmuştur (136). Çalışmamızda 999 hastanın 534(%53,5)'ünde DM mevcutken 465(%46,5)'inde DM yoktu. Yani bizim çalışmamızda DM ile kolelitiazis birlikteliği literatürdeki çalışmalara oranla oldukça fazlaydı. Çalışmamızda 213 erkek hastanın 131(%61,5) 'inde DM mevcutken 82(%38,4)'sinde DM yoktu. 786 kadın hastanın 403(%51,2) 'ünde DM mevcut iken, 383(%48,7) 'ünde DM mevcut değildi. Çalışmamızda erkek hastalarda DM ile kolelitiazis birlikteliği DM olmayan erkeklere göre 1.6 kat yüksekti. Kadınlarda bu oran birbirine daha yakındı . İlimizde ve bölgemizde erkek cinsiyette DM varlığının kolelitiazis birlikteliğinde artmaya yol açmasıyla ilgili literatüre yeni çalışmalar kazandırılabilir.

Yapılan çalışmalarda safra taşı olan hastaların yaklaşık %50'si anormal lipid profiline sahiptir. Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve düşük HDL seviyesinin safra taşı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (137). Gurpreet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada safra taşı hastalığı olan hastalarda ortalama total kolesterol, trigliserit ve VLDL seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulurken LDL ve HDL seviyelerinin değişmediği bulunmuştur (138). Yapılan başka bir çalışmada düşük serum HDL ve LDL kolesterol seviyeleri safra taşı hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. BMI'si normal ve düşük kişilerde artan HDL seviyesiyle safra kesesi taşı riski artarken BMI'si yüksek kişilerde düşük HDL seviyesiyle safra taşı riski artmıştır (126). Başka bir çalışmada düşük serum HDL kolesterol konsantrasyonu safra taşı riski ile bağımsız olarak ilişkiliydi (73). Jorgensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek serum LDL kolesterol seviyeleri ile safra taşı riskinin arttığını bulmuştur (139). Yüksek trigliseritler ve düşük HDL en tutarlı şekilde safra kesesi taşlarıyla

ilişkilendirilirken, toplam kolesterol ve LDL'nin safra taşı ile ilişkileri daha az tutarlıdır (73,140). Bizim çalışmamızda LDL kolesterol ve trigliserit değeri baz alındı HDL kolesterol seviyeleri dikkate alınmadı. Buna göre 999 hastanın 775 (%77,5)'inde dislipidemi mevcuttu. Bu hastaların 658 (%85)'i 50 yaş ve üzeriydi. Metabolik sendrom cinsiyete bakılmaksızın safra taşı hastalığı ile ciddi derece anlamlı ilişkilidir. Metabolik sendrom bileşenleri ne kadar fazlaysa safra taşı hastalığı prevelansı hastalığı o kadar yüksek bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızda metabolik sendrom tanı kriterlerinden dislipidemi ve DM tanısı varlığına bakılmıştır. Buna göre 999 hastanın 490 (%49) 'ında dislipidemi ve DM tanıları birlikte bulunmuştur. Yani DM ve dislipidemi beraberliği durumunda DM ve dislipideminin beraber olmadığı durumlara göre kolelitiazis birlikteliğinde belirgin artış görüldü.

Hashimoto tiroiditi sıklıkla otoimmün bir süreçle tiroid bezinin kronik olarak yıkımından kaynaklanır ve hipotiroidizme yol açar. Bu durum safra taşı hastalığı için iyi bilinen bir risk faktörüdür (142). Chen ve arkadaşlarının 1268 hashimoto tiroiditi tanılı, 5021 tiroiditi olmayan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada safra taşı hastalığı insidansı hashimoto tiroiditi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Hashimoto tiroiditi hastalarında, safra taşı hastalığının diğer risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, dislipidemi, DM, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve karaciğer sirozu komorbiditelerine göre ayarlandıktan sonra safra taşı hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada 34 yaş ve altı hastalarla karşılaştırıldığında 35-49 yaşları arasında safra taşı hastalığı riski 2,14 kat, 50 yaş ve üzeridekilerde 4,33 kat arttığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda 34 yaş altı hashimoto tiroiditi tanısı konan hasta sayısı 6, 35-49 yaş arasında 22, 50 yaş ve üzerinde 87 idi. Bu bulgular literatürle uyumluluk göstermiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda Hashimoto hastalığı olan erkek sayısı 18 (%15,8) iken, kadın sayısı 96 (%84,2) idi. Kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından 5,3 kat fazlaydı. Bilindiği gibi hashimoto tiroiditinin görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre 15-20 kat daha fazladır. Hashimoto tiroiditinin kadınlarda ve erkeklerde kolelitiazis birlikteliğini ne kadar etkilediği ile alakalı literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda tiroid hormonu, adenozin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset, alt aile G, üye 5 (Abcg5) ve ATP bağlayıcı kaset, alt aile G, üye 8 (Abcg8) kompleksinin ekspresyonunu artırarak safra kolesterol sekresyonunun uyarılmasına

yol açar (103). Tiroid hormonu ayrıca sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (Srebp-1c) transkripsiyonunun negatif düzenlenmesi yoluyla karaciğer X reseptörü α 'yı (Lxr α) yukarı düzenler (35). Lxr α 'nın yukarı regülasyonu ve farnesoid X reseptörünün (Fxr) aşağı regülasyonu, safra asidi sentez yolunun hız sınırlayıcı adımlarında yer alan anahtar enzim olan kolesterol 7 α -hidroksilaz genine (Cyp7a1) doğrudan aracılık ettiğinden, aşırı kolesterol içeren safra asitlerinin salgılanması hipertiroidizmde safra kesesi yoluyla safra kesesine gitme artar. Ek olarak, hızlı kilo kaybı, safra kesesi düz kasının kolesistokine yanıtının azalması nedeniyle azalmış safra kesesi kasılmasının tetikleyicisi olabilir (67). Safra asitlerinin karaciğerden safra kesesine artan salgılanması ve bunların safra kesesinden duodenuma zayıf atılımının kombinasyonu, kolesterole aşırı doymuş safranın kristalleşmesini etkileyebilir ve safra kesesinde kalıntı oluşumuna neden olabilir (35). Tiroid nodülü olan 236 hastanın incelendiği bir çalışmada 134 hasta ötiroid, 38 hasta hipotiroidi ve 64 hasta hipertiroidik olarak bulunmuş. Bu hastaların 31'inde safra taşı tespit edilmiş. Ötiroid olan hastaların 14 (%10,4)'ünde, hipotiroidik olan hastaların 15 (%39,4) 'inde ve hipertiroidi olan hastaların 2 (%3,1) 'sinde safra taşı tespit edilmiş (143). Bizim çalışmamızda 999 hastada graves tanısı almış hasta sayısı 58(%5,9) idi. Bu hastaların 45 (%77,6)'i kadın iken, 13(%22,4)'ü erkek idi. Graves hastalığı olan hastalarımızın yaş ortalaması 69 \pm 12,5 idi. Bu hastaların 55(%94,8)' i 50 yaş ve üzeri, 2(%3,4)'si 35-49 yaş arası ve 1(%1,7)'i 34 yaş ve altıydı. Bulgularımız ışığında ileri yaş ve kadın cinsiyetin graves hastalığında kolelitiazis birlikteliğinde diğerlerine göre belirgin bir fark mevcuttu. Bununla alakalı da literatürde yeterli çalışma yoktur ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Karaciğer sirozu, safra kesesi taşları için bilinen bir risk faktörüdür (144). Sirotik hastaların %25-30'u safra kesesi taşına sahiptir, bu durum ileri karaciğer hastalığı ve viral etioloji ile ilişkilendirilmiştir (145). Alkolik siroz ile karşılaştırıldığında safra kesesi taşlarının semptomatik olma riski viral sirozda daha yüksek bulunmuştur(146) .ABD'deki Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) 3 popülasyon araştırmasında safra taşının kronik HCV enfeksiyonu olan erkeklerde daha yaygın olarak gösterilmiştir. (147). Acalovschi ve arkadaşları kronik HCV tanısı olan ve 453 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 88 hastada safra taşı tespit etmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 50,1 \pm 11,7 ve 63'ü kadın, 25'i erkek idi. Kontrol grubu olarak karaciğer ve safra yolu hastalığı dışında diğer safra taşı hastalığı risk faktörlerini bulunduran 879

hasta çalışmaya alınmış, bu hastaların 158'inde safra taşı tespit edildi. Kronik HCV ve safra taşı olan 88 hastanın yaş aralığı 31-40 ve 51-60 yaşları arasında yoğunlaşmıştır. Stroffolini ve arkadaşları safra taşı prevalansının HCV ile ilişkili sirozu olan hastalarda alkolik sirozu olan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur (148). Birkaç prospektif veya retrospektif çalışmada karaciğer sirozu varlığında altta yatan HCV enfeksiyonu olan hastalarda safra taşı riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. (147,149). Bizim çalışmamızda 72 (%7,3) hastada kronik HCV tespit edilmiştir. Karaciğer sirozu ve kronik HCV enfeksiyonu olan hasta sayısı 20 (%27,8) iken 52 (%72,2) hastada kronik HCV enfeksiyonu olup karaciğer sirozu bulunmamaktadır. Sirozu olmayıp kronik HCV'si olan 52 hastamızın yaş ortalaması $67,4 \pm 6,7$ iken, sirozu olup kronik HCV'si olan 20 hastanın yaş ortalaması $70,8 \pm 7,8$ idi ve bu ikisi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,073$). Karaciğer sirozu ve kronik HCV'si olan 52 hastanın 5'i 51-60 yaş arası iken, 47'si 60 yaş üzeri idi. Bu durum Acalovschi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sonuçlarla uyumlu değildi. Bizim çalışmamızda hastaların çoğu 60 yaş ve üzerindedir. Ayrıca HCV ile karaciğer sirozu birlikteliği durumunda kolelitiazisli hasta sayısı birlikte olmadığı duruma göre 2,5 kat daha azdır. Yani bizim çalışmamızda literatürün tam tersi bir durum mevcuttur. Bu durumla alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yetişkinlerde CTRX ile indüklenen safra kesesi taşlarının vaka raporları sınırlı olmasına rağmen, bu raporlardaki doz normal dozdan daha yüksekti (150), bu da ilaç yüksek oranda uygulandığında erişkinlerde safra taşı gelişimine dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Normal bir dozda (2 gr/gün) safra kesesi taşları gelişen hastalar yaşlıydı (80'ler: 2, 90'lar: 3). Genelde yaşlı hastaların vücut ağırlıkları düşüktür. Hastaların vücut ağırlığı bilgisi bulunmadığından bu hastalarda vücut ağırlığı başına dozun yüksek olup olmadığı doğrulanamamaktadır. CTRX dozu normal aralıkta olsa bile, zayıf veya yaşlı hastalarda safra kesesi taşlarının gelişebileceğini akılda tutmak gerekebilir. Normal dozu aşan bir dozda CTRX uygulaması, safra taşı oluşumu ile ilişkili olduğundan, uygulama günlerinin sayısı uzadıkça "safra ile ilgili bozukluğun" gelişmesi beklenir. Meng ve ark. ayrıca CTRX tedavisinden sonra erken dönemde ultrasonografi ile safra çökmesi anormalliklerinin tespit edildiğini bildirmişlerdir (151). Bu nedenle, CTRX uygulandığında erken aşamadan itibaren "safra taşı ile ilişkili bozukluk" belirtilerine yeterince dikkat edilmesi gerekecektir. Bizim çalışmamızda hastaların 244 (%24,4)'ünde CTRX kullanımı öyküsü

mevcutken, 755 (%75,6)'inde yoktu. CTRX kullananların yaş ortalaması 72,96 idi. CTRX kullanmayanların yaş ortalaması 56,70 idi. CTRX kullananların 183 (%75)'ü kadın, 61 (%25)'i erkekti. CTRX kullanan hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu şekilde CTRX kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. ($P<0,001$)

Yaşlıların hem safra yolu hastalığının daha yüksek insidansına hem de safra yolu cerrahisinden daha yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu iyi bilinmektedir (152). Ganey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en büyük hastalık insidansı 60 ile 80 yaşları arasındaki hastalarda görüldü. En genç hasta 15, en yaşlı hasta 94 yaşındaydı. Kolesistektomi sonrası tüm ölümler, yüksek riskli hastalarda operasyonun kendisinin ani komplikasyonlarından çok önceden var olan hastalıkla ilişkili görüldü ve ameliyat sonrası ilk hafta içinde ölüm olmadı. Kronik kolesistit veya asemptomatik taş nedeniyle elektif ameliyat edilen hastalarda ölüm olmadı. Ölen bir hastada ilerlemiş bir malignite vardı ve üç hastada ilerlemiş karaciğer sirozu vardı. İlginç bir şekilde, dokuz ameliyattan sadece üçünün elektif şartlarda yapılmasına rağmen, 90 yaşın üzerindeki hastalarda ölüm olmamıştır. Hesaplanan ölüm oranı genel olarak yüzde 0,5, 60 yaşın üzerindeki hastalar için yüzde 0,8, 70 yaşın üzerindeki hastalar için yüzde 1,4 ve 3'tür. Bu oranlar bildirilen 65 yaş üstü hastalar için yüzde 5,1 oranından yeterince düşüktür (152). Bizim çalışmamızda kolesistektomi toplamda 478 (%47,8) hastaya yapılmış, bunların 71 (%33,3)'i erkek, 407 (%51,8)'si kadın idi. Yaş gruplarına göre kolesistektomi oranına bakıldığında; 20-30 yaş arası hastalardan 4 (%0,8), 30-40 yaş arası 14 (%2,9), 40-50 yaş arası 49 (%10,3), 50-60 yaş arası 110 (%23), 60 yaş ve üzeri 301 (%63) hastaya kolesistektomi uygulanmıştır. Literatürle uyumlu şekilde yaşlı hastalarda insidanda artış görüldü. Ancak postoperatif takiple alakalı veriler elimizde olmadığından çalışmaya alınmadı. Literatürde ileri yaşta yapılan kolesistektominin ölüm oranını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak ülkemizde ve dünyada bizim çalışmamızda olduğu gibi kolesistektomi yaşı artmıştır. Kolesistektomi yaşının daha erkene çekilmesi için gerekli önlemlerin tartışılması ve literatüre daha fazla çalışma kazandırılması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda özellikle kolesistektomi sonrası (153,154) sağ kolorektal kanser için (155) kadınlarda kolorektal kanser geliştirme riskinin arttığını göstermiştir. Narisawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolesistektomi sonrası kolon kanseri

gelişiminin rektal kanser, mide kanseri ve diğer sindirim organı hastalıkları ile karşılaştırıldığında arttığını, ancak önemli ölçüde artmadığını gösterdi. Kolesistektomi ve kolorektal kanser arasındaki ilişki, kalın bağırsak kanseri olan çok sayıda hastada geriye dönük olarak incelenen birkaç çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmalarda kolesistektomi uygulanan hastalarda kolon kanseri özellikle sağ kolon insidansının arttığı sonucuna varılmıştır (156). Gore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada safra kesesi CA vakalarının% 75-92'si safra kesesi taşları ile ilişkilidir(157). Csendes ve arkadaşları asemptomatik, semptomatik safra kesesi taşları ve safra kesesi CA olan 592 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmalarında, bağımsız risk faktörleri olarak sayılarına bakılmaksızın ($P < 0,001$) çok sayıda taşı olan (11'den fazla, $P < 0,01$) önemli ölçüde daha fazla hasta bulmuşlardır. Doğu Hindistan'da üçüncü basamak bir sevk hastanesinde safra kesesi karsinomu olan hastalarda kolelitiazis üzerine ileriye dönük gözlemsel çalışmada safra kesesi karsinomunun kadınları erkeklerden 2,4 kat daha sık etkilediğini buldu. Cinsiyetlerine bakılmaksızın hastalar çoğunlukla altıncı dekattaydı.. Olguların yaklaşık dörtte üçünde kolelitiazis eşlik ediyordu. Taş sayısının hastalıkla ilişkisi olmamakla beraber 3 cm'den küçük taşlar anlamlıydı. Safra kesesi kanserli hastalar arasında taşların sayısı ve boyutundaki artışın, safra kesesinde uzun süreli taş varlığının bir yansıması olabileceğini varsaydılar (158) . Safra taşı hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş kolorektal ve safra kesesi Ca ile ilgili ise çalışmamızda kolorektal kanseri olan hastaların 19 (%44,2)'una kolesistektomi yapılmamış, 24 (%55,8)'üne yapılmış. Yani literatürle uyumlu şekilde kolorektal Ca olup kolesistektomi yapılan hasta sayısı daha fazlaydı. Ancak bununla ilgili bölgemizde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Safra kesesi kanseri olan hastaların 1'ine kolesistektomi yapılmış, 1'ine yapılmamış. Hastaların yaş aralığına göre kanser türlerine bakıldığında; en yüksek malignite tipi meme CA (57 hasta, %26) idi. Kolorektal CA ise 31 hasta (%14) ile ikinci sıradaydı. Safra kesesi CA ise son sıradaydı.

Literatürde malignite ile safra taşı hastalığı arasındaki ilişki daha çok kolorektal ve safra kesesi Ca'yı içeren çalışmalardır. Bizim çalışmamızda 10000'e yakın hastadan rastgele seçtiğimiz 999 hastada malignitesi olan toplam hasta sayısı 220 (%22) idi. Kanser tanısı almış hastalar 35 farklı tür kanser tanısına sahipti. Kolesistektomi yapılmış ve yapılmamış hastaları yaş aralıklarına göre ayırdık ve kanser birlikteliğine baktık. Malignitesi olup kolesistektomi yapılan hasta sayısı 105

(%22) iken, malignitesi olup kolesistektomi yapılmayan hasta sayısı 115 (%22,1) idi. ($p > 0,05$) Kolesistektomi yapılan ve yapılmayan malignite tanısı almış hastalar ağırlıklı 60 yaşın üstündeydi. Malignitesi olmayıp kolesistektomi yapılan hasta sayısı 373 (%78) iken, yapılmayan hasta sayısı 406 (%77,9) idi (Tablo 17). Burada kolesistektomi yapılmayan hasta sayısı yapılanlara göre daha yüksekti ancak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Safra taşı hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş kolorektal ve safra kesesi Ca ile ilgili ise bizim çalışmamızda kolorektal kanseri olan hastaların 19 (%44,2)'una kolesistektomi yapılmamış, 24 (%55,8)'üne yapılmış. Safra kesesi kanseri olan hastaların 1'ine kolesistektomi yapılmış, 1'ine yapılmamış. Hastaların yaş aralığına göre kanser türlerine baktığımızda; en yüksek malignite tipi meme CA (57 hasta, %26) idi. İkinci sırada ise 31 hasta (%14) ile kolon CA vardı. Sırasıyla mide CA (15 hasta, %6) ve GİS stromal tümör (13 hasta, %5) vardı (Tablo 19-20). Kolesistektomi yapılmayan hastalarda yaş aralığına göre kanser türlerine bakıldığında; meme CA 31 hasta (%27) ile en sık görülen malignite iken, 16 hasta (%14) ile kolon CA 2. sırada gelmekteydi (Tablo 21). Kolesistektomi yapılan hastalarda kanser tiplerine bakacak olursak; meme CA 26 hasta (%24) ile ilk sırada idi. 15 hasta (%23) ile kolon CA 2. sırada idi (Tablo 22). Shabanzadeh ve arkadaşlarının Danimarka'nın Kopenhag şehrinde yaptığı çalışmada 15 yıl boyunca safra kesesi taşı hastalığı olan hastalar kanser oluşumu açısından izlendi. Kümülatif kanser insidans oranlarının incelenmesi, safra kesesi taşı olan katılımcıların 15 yıllık takipten sonra daha yüksek gastrointestinal kanser vakalarına sahip olduklarını ve safra taşı hastalığı olmayan katılımcılara kıyasla tüm dönem boyunca daha yüksek gastrointestinal kanser vakalarına sahip olduklarını göstermektedir. Safra kesesi taşı olan katılımcılar arasında kanser oluşumlarında belirgin bir fark görülmedi veya kolesistektomi yapılanlarda gastrointestinal kanserler gelişmesi safra taşı hastalığı ile anlamlı şekilde ilişkilendirildi. Çalışma sonucunda sağ kolon kanseri safra taşı hastalığı ile ilişkiliydi. Pankreas, özofagus, mide, kolorektal, sol kolon, sigmoid kolon ve rektal kanserler safra taşı hastalığı ile ilişkili değildi. Meme kanseri, diğer faktörlere bağlı olarak safra taşı hastalığı ile zayıf bir ilişkiye sahipti. Prostat kanserleri safra taşı hastalığı ile ilişkilendirilmemiştir (159). Literatürle uyumlu şekilde GİS tümörlerinin safra taşı hastalığı ile birlikteliği bizim çalışmamızda da daha sık görüldü. Bizim çalışmamızda meme kanserinin safra kesesi taşı ile birlikteliği diğer kanserlere göre en sıktı. Kolesistektomi yapılan ve yapılmayan hastalarda da meme kanseri en sıktı kolon

kanseri ardından ikinci sıradaydı. Kolesistektomi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında sayısal olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak bizim çalışmamızda kolon kanseri tanısı almış hastalar mevcut yeterli veri olmadığı için lokalizasyonuna göre ayrılamadı.

Çalışmamızda 999 hasta arasında sadece 3 hastada crohn hastalığı tanısı mevcuttu.



6. SONUÇ

Ülkemizde ve dünyada oldukça sık görülen çak fazla hastane yatışı ve sağlık harcamalarına maruz bırakan safra kesesi taşı hastalığını risk faktörleri ile beraber hastanemize başvuran bireylerin sağlık kayıtlarını inceleyerek retrospektif analizini yaptık. Safra kesesi taşı hastalığı üzerinde daha çok çalışma yapılabilecek güncelliğini koruyan toplum sağlığını olumsuz etkileyen üzerinde daha çok çalışma yapılabilecek bir konudur. Daha önce ülkemizde birden çok risk faktörünün aynı anda değerlendirildiği bir çalışma yoktu.

Yaş, cinsiyet ve obezite önce bağımsız sonrasında diğer risk faktörleriyle de beraber değerlendirildi. Çalışmamızda literatürden farklı olarak erkek cinsiyette BMI artışıyla kolelitiazisi birlikteliğinde artış görülmedi.

Literatürde yeterli çalışma olmayan sirozlu bireylerde BMI artışıyla beraber kolelitiazis birlikteliğine bakıldı. Çalışmamızda artan BMI seviyeleri ile beraber sirozlu bireylerde kolelitiazis birlikteliğinde artış görülmedi. Gebe bireylerde yaptığımız analizde literatürden farklı olarak gestasyonel yaş ilerledikçe kolelitiazis ile artmış birliktelik görülmedi.

Çalışmamızda erkek hastalarda DM ile kolelitiazis birlikteliği DM olmayan erkeklere göre 1.6 kat yüksekti. Kadınlarda bu oran birbirine daha yakındı. Bununla alakalı literatüre daha çok çalışma kazandırılabilir.

HCV ile karaciğer sirozu birlikteliği durumunda kolelitiazisli hasta sayısı birlikte olmadığı duruma göre 2,5 kat daha azdı. Yani bizim çalışmamızda literatürün tam tersi bir durum mevcuttu. Bu durumla alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Aynı zamanda kolesistektominin yaş ile olan ilişkisi, malignite ve DM hastalarındaki kolesistektomi ile sonuçlanma yüzdeleri incelendi. Literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda malignite açısından kolelitiazis birlikteliği incelendiğinde meme kanseri birinci sırada çıktı.

Çalışmamızda safra taşı cinslerinin ilimizdeki risk faktörleriyle beraber görülme sıklığını veri eksikliğinden değerlendiremedik. Bu konuyla alakalı yeterli veriler ışığında birçok çalışma literatüre kazandırılabilir.

Genel olarak bakıldığında çalışmamızın sonuçları literatürle benzer sonuçlar içeriyordu. Coğrafi, genetik ve çevresel şartlara bağlı ilimizde literatürdekinden bazı farklı sonuçlar çıkmış olabilir. Bunlara çalışmamızda değindik. Bu farklı sonuçlarla ilişkili daha spesifik birçok çalışma yapılabilir. Daha uzun bir süre safra kesesi taşı hastalığının insan hayatını meşgul edeceği sağlık harcamalarını arttıracığı aşikar bu nedenle literatüre daha fazla çalışma kazandırılması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Everhart JE, Khare M, Hill M ve ark. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117: 632-639.
2. Sethi H, Johnson C. Gallstones. *Medicine* 2011; 39: 624-629.
3. Afdhal NH, Chopra S, Travis AC. Epidemiology of and risk factors for gallstones. <http://www.uptodate.com> Assessed Date 2010; 3: 15.
4. Khan I, Ahmed T, Iqbal MM ve ark. Relationship of BMI and age with cholelithiasis. *J Surg Pak (Inter)* 2017; 22: 3-6.
5. Kim SB, Kim KH, Kim TN ve ark. Sex differences in prevalence and risk factors of asymptomatic cholelithiasis in Korean health screening examinee: a retrospective analysis of a multicenter study. *Medicine* 2017; 96.
6. Lammert F, Miquel J-F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *Journal of hepatology* 2008; 48: S124-S135.
7. Friedman AC, Dachman AH. *Radiology of the liver, biliary tract and pancreas.* Mosby, 1994
8. CE P. *Textbook of Diagnostic Imaging.* Philadelphia: W.B.Saunders; 1994: 908-959.
9. Warmick R WPL. *Gray's Anatomy.* In: W.B.Saunders, editor. Philadelphia 1976: 1256-1258.
10. S S. Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları. In: *Yayınları HÜ,* editor 1994: 790-820.
11. Gazelle GS, Lee MJ, Mueller PR. Cholangiographic segmental anatomy of the liver. *Radiographics* 1994; 14: 1005-1013.
12. Mortelé KJ, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. *American Journal of Roentgenology* 2001; 177: 389-394.
13. De U. Evolution of cholecystectomy: A tribute to Carl August Langenbuch. *Indian J Surg* 2004; 66: 97-100.
14. Portincasa P, Di Ciaula A, Bonfrate L ve ark. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* 2012; 3: 7.
15. Gollan J, Bulkley G, Diehl A ve ark. National Institutes of Health consensus development conference statement: Gallstones and laparoscopic

- cholecystectomy September 14-16, 1992 (Final draft October 30, 1992).
Journal of laparoendoscopic surgery 1993; 3: 77-90.
16. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? Current gastroenterology reports 2005; 7: 132-140.
 17. Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder stone disease. Best practice & research Clinical gastroenterology 2006; 20: 981-996.
 18. K K. "Ekstrahhepatik biliyer sistem, Schwartz's Cerrahinin ilkeleri (Geçim E.). 8." Baskı, Ankara, Tarlan Ltd. Şti(2009): 1231-1264.
 19. Skar V, Skar A, Bratlie J ve ark. Beta-glucuronidase activity in the bile of gallstone patients both with and without duodenal diverticula. Scandinavian journal of gastroenterology 1989; 24: 205-212.
 20. Carey MC. Pathogenesis of gallstones. The American journal of surgery 1993; 165: 410-419.
 21. Gastrointestinal and Liver Disease. Sleisenger and Fordtran's. 6th ed. WB Saunders Comp1998: 631-644.
 22. Di Ciaula A, Wang DQ-H, Bonfrate L ve ark. Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease. Cholesterol 2013; 2013.
 23. Salmanzade Ş, Yöner Ö, Bayraktar Y. Safra taşı hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37: 65-71.
 24. Goral V. Gallstone etiopathogenesis, lith and mucin genes and new treatment approaches. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2016; 17: 467-471.
 25. Wang HH, Portincasa P, Afdhal NH ve ark. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone formation. Gastroenterology Clinics 2010; 39: 185-207.
 26. Lyons MA, Wittenburg H. Cholesterol gallstone susceptibility loci: a mouse map, candidate gene evaluation, and guide to human LITH genes. Gastroenterology 2006; 131: 1943-1970.
 27. Buch S, Schafmayer C, Völzke H ve ark. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. Gastroenterology 2010; 139: 1942-1951. e1942.
 28. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. Gastroenterology Clinics 2010; 39: 171-183.

29. Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *The Journal of clinical investigation* 1978; 61: 998-1026.
30. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH ve ark. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008; 47: 2112-2126.
31. Marcus S, Heaton K. Intestinal transit, deoxycholic acid and the cholesterol saturation of bile--three inter-related factors. *Gut* 1986; 27: 550-558.
32. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut and liver* 2012; 6: 172.
33. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *The American journal of medicine* 1990; 89: 29-33.
34. Chen C-H, Lin C-L, Kao C-H. Association between Hashimoto's thyroiditis and cholelithiasis: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMJ open* 2018; 8: e020798.
35. Nakano S, Suzuki M, Haruna H ve ark. Gallstone formation due to rapid weight loss through hyperthyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2019; 32: 1395-1398.
36. Barbara L, Sama C, Morselli-Labate A ve ark. A ten year incidence of gallstone disease: The Sirmione study. *J Hepatol* 1993; 18: S43.
37. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM ve ark. Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States. *Gastroenterology* 1989; 96: 487-492.
38. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ ve ark. Gallbladder disease in Pima Indians: demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *New England Journal of Medicine* 1970; 283: 1358-1364.
39. Attili A, Carulli N, Roda E ve ark. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MI COL.). *American journal of epidemiology* 1995; 141: 158-165.
40. Epidemiology RGF, Cholelithiasis Po. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. *Hepatology* 1988; 8: 904-906.

41. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F ve ark. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993; 17: 1-4.
42. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P ve ark. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Annals of internal medicine* 1993; 119: 116-120.
43. Everson GT. Pregnancy and gallstones. Wiley Online Library; 1993.
44. Kern F, Everson G, DeMark B ve ark. Biliary lipids, bile acids, and gallbladder function in the human female. Effects of pregnancy and the ovulatory cycle. *The Journal of clinical investigation* 1981; 68: 1229-1242.
45. Honore L. Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in premenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. 1980.
46. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstetrics and gynecology* 1994; 83: 5-11.
47. Henriksson P, Einarsson K, Eriksson Am ve ark. Estrogen-induced gallstone formation in males. Relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *The Journal of clinical investigation* 1989; 84: 811-816.
48. Hulley S, Grady D, Bush T ve ark. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama* 1998; 280: 605-613.
49. Racine A, Bijon A, Fournier A ve ark. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ* 2013; 185: 555-561.
50. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ ve ark. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *Jama* 2005; 293: 330-339.
51. Liu B, Beral V, Balkwill A ve ark. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *Bmj* 2008; 337.

52. Group CDPR. Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism experience in the coronary drug project. *New England Journal of Medicine* 1977; 296: 1185-1190.
53. Strom BL, Tamragouri RN, Morse M ve ark. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1986; 39: 335-341.
54. Scragg R, McMichael A, Seamark R. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gall stone disease--a case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1795-1799.
55. Thijs C, Leffers P, Knipschild P. Oral Contraceptive Use and the Occurrence of Gallstone Disease-A Case-Control Study. *Preventive medicine* 1993; 22: 122-131.
56. Thijs C, Knipschild P. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis. *American journal of public health* 1993; 83: 1113-1120.
57. Gilat T, Feldman C, Halpern Z ve ark. An increased familial frequency of gallstones. *Gastroenterology* 1983; 84: 242-246.
58. Sarin SK, Negi VS, Dewan R ve ark. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology* 1995; 22: 138-141.
59. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 427-434.
60. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *Journal of chronic diseases* 1966; 19: 273-292.
61. Mabee TM, Meyer P, DenBesten L ve ark. The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects. *Surgery* 1976; 79: 460-468.
62. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA ve ark. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *The American journal of clinical nutrition* 1992; 55: 652-658.
63. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123: 882-932.
64. Amaral J, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *The American journal of surgery* 1985; 149: 551-557.

65. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Archives of internal medicine* 1989; 149: 1750-1753.
66. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC ve ark. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *New England Journal of Medicine* 1988; 319: 1567-1572.
67. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V ve ark. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Annals of internal medicine* 1995; 122: 899-905.
68. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM ve ark. Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction. *Gastroenterology* 1992; 103: 214-221.
69. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM ve ark. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Digestive diseases and sciences* 1996; 41: 2222-2228.
70. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31: 299-303.
71. Biddinger SB, Haas JT, Bian BY ve ark. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nature medicine* 2008; 14: 778-782.
72. Hahm JS, Park JY, Park KG ve ark. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* 1996; 91.
73. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology* 1990; 99: 843-849.
74. Scragg R, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 521-525.
75. Halldestam I, Kullman E, Borch K. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *British journal of surgery* 2009; 96: 1315-1322.
76. Marks JW, Cleary PA, Albers JJ. Lack of correlation between serum lipoproteins and biliary cholesterol saturation in patients with gallstones. *Digestive diseases and sciences* 1984; 29: 1118-1122.

77. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG ve ark. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease. *JAMA internal medicine* 2013; 173: 1222-1228.
78. Conte D, Fraquelli M, Fornari F ve ark. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Archives of internal medicine* 1999; 159: 49-52.
79. Alvaro D, Angelico M, Gandin C ve ark. Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrhosis. *Journal of hepatology* 1990; 10: 228-234.
80. Stauber RE, Rosenblum E, Eagon PK ve ark. The effect of portal-systemic shunting on hepatic sex hormone receptors in male rats. *Gastroenterology* 1991; 100: 168-174.
81. Acalovschi M, Dumitraşcu D, Csakany I. Gastric and gall bladder emptying of a mixed meal are not coordinated in liver cirrhosis--a simultaneous sonographic study. *Gut* 1997; 40: 412-417.
82. Nightingale J, Lennard-Jones J, Gertner D ve ark. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut* 1992; 33: 1493-1497.
83. Hussaini SH, Murphy GM, Kennedy C ve ark. The role of bile composition and physical chemistry in the pathogenesis of octreotide-associated gallbladder stones. *Gastroenterology* 1994; 107: 1503-1513.
84. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF ve ark. Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. *Annals of Internal Medicine* 1992; 117: 711-718.
85. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ ve ark. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients--a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 80: 2768-2775.
86. Caroli-Bosc F-X, Le Gall P, Pugliese P ve ark. Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation. *Digestive diseases and sciences* 2001; 46: 540-544.

87. Ståhlberg D, Reihner E, Rudling M ve ark. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: Reduced activity of cholesterol 7 α -hydroxylase. *Hepatology* 1995; 21: 1025-1030.
88. Teramoto T, Abe K, Taneyama T. Safety and efficacy of long-term combination therapy with bezafibrate and ezetimibe in patients with dyslipidemia in the prospective, observational J-COMPATIBLE study. *Cardiovascular diabetology* 2013; 12: 1-9.
89. Arvidsson A, Alván G, Angelin B ve ark. Ceftriaxone: renal and biliary excretion and effect on the colon microflora. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1982; 10: 207-215.
90. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99: 1772-1778.
91. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB ve ark. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Annals of internal medicine* 1998; 128: 417-425.
92. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC ve ark. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 777-784.
93. Lapidus A, Bångstad M, Åström M ve ark. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 1261-1266.
94. Brink MA, Slors JFM, Keulemans YC ve ark. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 1420-1427.
95. Fraquelli M, Losco A, Visentin S ve ark. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Archives of internal medicine* 2001; 161: 2201-2204.
96. Parente F, Pastore L, Bargiggia S ve ark. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: A large case-control study. *Hepatology* 2007; 45: 1267-1274.

97. Martins RA, Soares RS, De Vito FB ve ark. Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2017; 39: 28-31.
98. Benlarbi H, Simon D, Rosenblatt J ve ark. Prevalence and course of thyroid dysfunction in neonates at high risk of Graves' disease or with non-autoimmune hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2021; 184: 431-440.
99. Wang Y, Yu X, Zhao Q-z ve ark. Thyroid dysfunction, either hyper or hypothyroidism, promotes gallstone formation by different mechanisms. *Journal of Zhejiang University-Science B* 2016; 17: 515-525.
100. Horn CL, Short PA. Thyrotoxicosis and choledocholithiasis masquerading as thyroid storm. *Case reports in medicine* 2017; 2017.
101. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Annals of internal medicine* 1993; 119: 1029-1035.
102. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-293.
103. Bonde Y, Plösch T, Kuipers F ve ark. Stimulation of murine biliary cholesterol secretion by thyroid hormone is dependent on a functional ABCG5/G8 complex. *Hepatology* 2012; 56: 1828-1837.
104. Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S ve ark. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *Jama* 2009; 302: 2001-2007.
105. Erichsen R, Frøslev T, Lash TL ve ark. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology* 2011; 173: 162-170.
106. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Archives of internal medicine* 2000; 160: 931-936.
107. Zhang YP, Li WQ, Sun YL ve ark. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015; 42: 637-648.
108. Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB ve ark. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *Jama* 1999; 281: 2106-2112.

109. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC ve ark. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002; 123: 1823-1830.
110. Tsai C-J, Leitzmann MF, Willett WC ve ark. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *The American journal of medicine* 2006; 119: 760-767.
111. Tsai C-J, Leitzmann MF, Hu FB ve ark. A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men. *American Journal of epidemiology* 2004; 160: 961-968.
112. Behari A, Kapoor V. Asymptomatic Gallstones (AsGS)–To Treat or Not to? *Indian Journal of Surgery* 2012; 74: 4-12.
113. Freitas ML, Bell RL, Duffy AJ. Choledocholithiasis: evolving standards for diagnosis and management. *World journal of gastroenterology: WJG* 2006; 12: 3162.
114. Patino JF, Quintero G. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World journal of surgery* 1998; 22: 1119-1124.
115. Vogt DP. Gallbladder disease: an update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2002; 69: 977-984.
116. Abraham S, Rivero HG, Erlikh IV ve ark. Surgical and nonsurgical management of gallstones. *American family physician* 2014; 89: 795-802.
117. Yurgaky Sarmiento JM. Prevalencia y factores de riesgo de elevación de transaminasas en pacientes con coledocolitiasis. *Departamento de Medicina Interna*.
118. Wada K, Takada T, Kawarada Y ve ark. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2007; 14: 52-58.
119. Bhatia M, Wong FL, Cao Y ve ark. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132-144.
120. Colli A, Conte D, Valle SD ve ark. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012; 35: 1370-1378.
121. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. *Digestive diseases and sciences* 1982; 27: 737-761.

122. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525-531.
123. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Digestive diseases and sciences* 2007; 52: 1313-1325.
124. Halldestam I, Enell EL, Kullman E ve ark. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *British journal of surgery* 2004; 91: 734-738.
125. Pak M, Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis. *Gastroenterology Nursing* 2016; 39: 297-309.
126. Völzke H, Baumeister SE, Alte D ve ark. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005; 71: 97-105.
127. Katsika D, Tuvblad C, Einarsson C ve ark. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *Journal of internal medicine* 2007; 262: 581-587.
128. Bouchier IA. Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 1969; 10: 705-710.
129. Gangwar R, Dayal M, Dwivedi M ve ark. Gallbladder disease in pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2011; 61: 57-61.
130. Kakar F, Weiss NS, Strite SA. Non-contraceptive estrogen use and the risk of gallstone disease in women. *American journal of public health* 1988; 78: 564-566.
131. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B ve ark. Oral contraceptives and non-contraceptive oestrogens in the risk of gallstone disease requiring surgery. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1992; 46: 234-236.
132. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 1988; 29: 433-439.
133. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK ve ark. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with

- coronary artery disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine* 2001; 135: 493-501.
134. Wang S, Wang Y, Xu J ve ark. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96.
 135. Ali S, Ahamad ST, Talpur AS ve ark. Prevalence of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus Among Patients with Cholelithiasis: A Single-centered, Cross-sectional Study. *Cureus* 2018; 10.
 136. Muhrbeck O, Ahlberg J. Prevalence of gallstone disease in a Swedish population. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1995; 30: 1125-1128.
 137. Fitchett DH, Leiter LA, Goodman SG ve ark. Lower is better: implications of the Treating to New Targets (TNT) study for Canadian patients. *Canadian Journal of Cardiology* 2006; 22: 835-839.
 138. Gill GS, Gupta K. Pre-and Post-operative comparative analysis of serum lipid profile in patients with cholelithiasis. *International Journal of Applied and Basic Medical Research* 2017; 7: 186.
 139. Jørgensen T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1989; 24: 916-922.
 140. Singh V, Zaidi SA, Singh V. Lipids in biliary lithogenesis. *JOURNAL-PAKISTAN MEDICAL ASSOCIATION* 1997; 47: 253-254.
 141. Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-C ve ark. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012; 18: 4215.
 142. Radetti G, Salerno M, Guzzetti C ve ark. Thyroid function in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis after l-thyroxine discontinuation. *Endocrine connections* 2017; 6: 206-212.
 143. Al-Aquli HA. the prevalence of biliary stone diseases in patient with thyroid disorder. *KUFA MEDICAL JOURNAL* 2011; 14.
 144. Conte D, Barisani D, Mandelli C ve ark. Cholelithiasis in cirrhosis: analysis of 500 cases. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* 1991; 86.
 145. Acalovschi M, Badea R, Pascu M. Incidence of gallstones in liver cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* 1991; 86.

146. Acalovschi M, Blendea D, Feier C ve ark. Risk factors for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis: a case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98: 1856-1860.
147. Bini EJ, McGready J. Prevalence of gallbladder disease among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2005; 41: 1029-1036.
148. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A ve ark. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiological survey. *Journal of viral hepatitis* 2007; 14: 618-623.
149. Elzouki A-N, Nilsson S, Nilsson P ve ark. The prevalence of gallstones in chronic liver disease is related to degree of liver dysfunction. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 2946-2950.
150. Bickford CL, Spencer AP. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2005; 25: 1389-1395.
151. Meng D, Cao Y, Fu J ve ark. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in Chinese children. *Journal of International Medical Research* 2010; 38: 2004-2010.
152. Ganey JB, Johnson Jr PA, Prillaman PE ve ark. Cholecystectomy: clinical experience with a large series. *The American journal of surgery* 1986; 151: 352-357.
153. Turnbull P, Smith A, Isbister WH. Cholecystectomy and cancer of the large bowel. *British Journal of Surgery* 1981; 68: 551-553.
154. Moorhead R, Kernohan R, Patterson C ve ark. Does cholecystectomy predispose to colorectal cancer? *Diseases of the colon & rectum* 1986; 29: 36-38.
155. Mercer P, Reid F, Harrison M ve ark. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease, and colorectal cancer: a Necropsy Study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1995; 30: 1017-1020.

156. Narisawa T, Sano M, Sato M ve ark. Relationship between cholecystectomy and colonic cancer in low-risk Japanese population. *Diseases of the colon & rectum* 1983; 26: 512-515.
157. Gore RM, Yaghmai V, Newmark GM ve ark. Imaging benign and malignant disease of the gallbladder. *Radiologic Clinics* 2002; 40: 1307-1323.
158. Bhattacharjee PK, Nanda D. Prospective observational study on cholelithiasis in patients with carcinoma gall bladder in a tertiary referral hospital of Eastern India. *Journal of cancer research and therapeutics* 2019; 15: 153.
159. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Association between screen-detected gallstone disease and cancer in a cohort study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1965-1974. e1961.