

Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı prevalansı

Prevalence of cholelithiasis in cirrhotic patients

Nevin ORUÇ, Ömer ÖZÜTEMİZ, Galip ERSÖZ, Oktay TEKEŞİN, Fulya GÜNŞAR, Tankut İLTER, Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Değişik toplumlar ve ülkeler arasında safra kesesi taşı varlığı açısından farklılıklar söz konusudur. Ege Bölgesinde sağlıklı asemptomatik bireylerde safra kesesi taşı görülme sıklığı %7,8 olarak saptanmıştır. Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı görülme sıklığı daha fazladır. Bu çalışmada Ege Bölgesinde karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı ve bunun yaş, cinsiyet, hastalık etiyojisi ve evresi ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak Ocak 1998-2003 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören siroz tanılı olguların dosyaları incelenmiştir. Çalışmaya toplam 294 olgu dahil edilmiştir. Karaciğer hastalığının etiyojisi ve evresi kaydedilmiştir. Olgulara üst abdominal ultrasonografik inceleme yapılarak safra kesesi taşı varlığı incelenmiştir. **Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı $52,6 \pm 13,3$ yıl olup ortalama hastalık süresi 30,7 aydır. 40 olguda ultrasonografik incelemede karaciğer sirozuna eşlik eden safra kesesi taşı izlenmiştir (%13,6). HCV'ye bağlı karaciğer sirozunda bu oran daha yüksektir. Erkek olguların 26'sında kadınların 14'ünde safra kesesi taşı saptanmıştır. Safra taşı saptanan olguların ortalama yaşı $54,7 \pm 12,8$ yıl bulunmuştur. **Sonuç:** Sirozlu olgularda safra kesesi taşı görülme sıklığı yaklaşık iki kat artmaktadır. Bu artış kısmen HCV varlığı ile ilişkili görünmektedir. İleri evre karaciğer hastalığı safra kesesi taşı gelişimi için ayrıca risk faktörüdür. Sirozlu olguların safra kesesi taşı açısından erken tanı ve takibi yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, safra kesesi taşı

Background and Aims: The prevalence of cholelithiasis differs in different populations. The prevalence was 7.8% in the Aegean region in asymptomatic persons. Liver cirrhosis is considered as a risk factor for the development of cholelithiasis. The aim of this study was to investigate the prevalence of gallstone disease in patients with liver cirrhosis in the Aegean region and to identify risk factors. **Materials and Methods:** Patients admitted to the gastroenterology inpatient unit with the diagnosis of cirrhosis between January 1998-2003 were evaluated retrospectively, and 294 patients were included in the study. Etiology of liver cirrhosis and stage of the disease were recorded. The presence of cholelithiasis was evaluated at the time of hospitalization via abdominal ultrasound examination. **Results and Conclusions:** Mean age of patients was 52.6 ± 13.3 years and duration of the disease was 30.7 months. Ultrasound examination revealed that 40 patients had cholelithiasis accompanying cirrhosis (13.6%). The risk of cholelithiasis was doubled in the presence of liver cirrhosis. Twenty-six males and 14 females had cholelithiasis associated with cirrhosis. Mean age of patients with cholelithiasis was 54.7 ± 12.8 years. Hepatitis C virus-related liver disease and advanced stage of liver cirrhosis were important factors for the higher prevalence of cholelithiasis. Early evaluation and detection of cholelithiasis in cirrhotic patients might be helpful in the follow-up.

Key words: Liver cirrhosis, cholelithiasis

GİRİŞ

Safra kesesi taşı (SKT) hastalığı özellikle yaşlılarda, obezlerde ve kadınlarda gözlenen bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). SKT sirozlu olgularda sık izlenen bir patoloji olup safra kesesi fonksiyonlarında bozulma ve intravasküler hemoliz gibi nedenlere bağlanmaktadır (2). Değişik çalışmalarda sirozlu olgularda SKT prevalansının normal popülasyona göre 2-5 kat arttığı bildirilmiştir (3, 4).

SKT prevalansı sirozlu hastalarda hastalığın etiyojisi ve şiddetine göre farklılık gösterebilmektedir (5, 6). Bazı çalışmalarda SKT'nin alkole bağlı sirozda daha fazla izlendiği, sirozun süresi ve ciddiyeti ile birlikte SKT oluşumunun arttığı bildiril-

miştir (7). Ülkemizde normal olgularda ve sirozlu olgularda SKT oranını farklı açılardan araştıran çalışmalar mevcuttur (8, 9). Benzer şekilde farklı toplumlar ve ülkelerde SKT oranı ve nedenleri değişkenlik gösterebilmektedir. Bu çalışmada Ege Bölgesinde referans merkezine başvuran sirozlu olgularda asemptomatik SKT prevalansı ve nedenleri incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1998-2003 tarihleri arasında Ege ÜTF Gastroenteroloji kliniğinde siroz tanısı ile yatarak tedavi gören olgular retrospektif olarak in-

celenmiştir. Primer biliyer siroz, safra yolu tümörü, benign safra yolu darlığı olanlar, primer sklerozan kolanjit tanısı olanlar, siroz tanısı konmadan önce safra taşı olduğu bilinenler ve kolesistektomi geçirenler çalışmaya dahil edilmemiştir. Siroz tanısı konduktan sonra SKT nedeni ile operasyon geçirenler ise çalışmaya dahil edilmiştir. Dosyasında verileri eksik olanlar, ultrason incelemesi yapılmamış olanlar, etiyojisi ve evresi kesin olmayan sirotik hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Olgulara eşlik eden diyabet, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi ek patolojiler tıbbi dosyalarındaki veriler incelenerek saptanmıştır.

Olgularda siroz tanısı anamnez, fizik muayene ve klinik verilere dayanarak konmuştur. Gerekli vakalarda laparoskopik ve karaciğer biopsisi uygulanmıştır. Olgularda karaciğer siroz etiyojisi belirlenmiştir. Etiyoloji belirlenemeyenler kriptojenik siroz grubunda incelenmiştir. Hastaların Child Pugh skor sistemine göre hastalık evreleri sınıflandırılmıştır.

Bütün olgulara kliniğe yatışlarının ertesi günü aç karına ultasonografik inceleme uygulanmıştır. (Shimadzu shimasonic SDL-300 marka) İncelemeler 3.5 Mhz ultrason probu kullanılarak yapılmıştır. SKT varlığı ve karaciğer bulguları dosyalara kaydedilmiştir (10). SKT kese lojunda tipik akustik gölgesi olan ve hareketle yer değiştiren ekojenik oluşum olarak tanımlanmıştır.

İstatik analizler SPSS 11,5 programı kullanılarak yapılmıştır. Student's t-test ve ki-kare testi kullanılarak analizler yapılmıştır. $P < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Retrospektif olarak 330 dosya incelenmiş, bunlardan 26 olgu dosyalarında verileri eksik olduğu için dışlanmıştır. Karaciğer sirozu saptanan 294 olgu (205 E, 89 K) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması (52,6±13,3 yıl, 12-88 yıl aralığı) arasında değişmektedir. Ortalama hastalık süresi 30,7 aydır.

Olgulardan 40 kişide SKT saptanmıştır (%13,6). Erkek olguların 26'sında kadınların 14'ünde SKT saptanmıştır. SKT saptanan olguların ortalama yaşı 54,7±12,8 bulunmuştur. Cinsiyet ayrımı yapılmadan olgular yaş gruplarına ayrıldığında olguların çoğu 50 yaşın üzerindedir. SKT en fazla 41-51 yaş grubunda izlenmiştir. 40 yaşın altında

sirotik olgularda SKT görülme sıklığı ise % 3,8 olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların yaşa göre dağılımı ve SKT oranları. 40 yaş altında sirotik olgularda safra taşı izlenme oranı anlamlı olarak düşüktür

Yaş Grubu (Yıl)	Hasta Sayısı	SKT (n)	%SKT
<40	52	2	3,80
41-50	63	14	22,2
51-60	98	11	11,2
>60	81	13	16,0
Toplam	294	40	13,6

Olgular siroz etiyojisine göre gruplara ayrıldığında en fazla HBV bağlı karaciğer sirozu saptanmıştır. Bunu alkole bağlı siroz ve kriptojenik olgular izlemektedir. Buna karşın etiyojilerine göre olgular sınıflandırıldığında siroz etiyojisi ile safra taşı varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak HCV'li olgularda SKT sıklığı daha fazla izlenmiştir. Bunu kriptojenik siroz izlenmektedir. Alkole bağlı karaciğer sirozunda ise SKT oranı diğer gruplardan daha düşüktür (Tablo 2).

Tablo 2. Etiyojilerine göre sirotik hastalarda SKT sıklığı. Gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir

Yaş Grubu (Yıl)	Hasta Sayısı	SKT (n)	%SKT
HBV	122	17	14,0
HCV	27	5	18,5
Alkol	51	7	13,7
HBV ve Alkol	2	-	-
HCV ve Alkol	3	-	-
HBV ve HCV	13	-	-
HBV ve HDV	13	-	-
Diğer	6	1	16,6
Kriptojenik	57	10	17,5
Toplam	294	40	13,6

Sirotik olgular Child Pugh evrelerine göre gruplara ayrıldığında hastaların çoğunun Child C olduğu izlenmiştir. Hastalarda SKT görülme sıklığını Child evresine göre en çok Child C grubunda izlenmektedir. Bu ilişkide ilerleyen yaşın da katkısı söz konusudur. Child A olgularda SKT görülme oranı %13,6 ve Child B de % 7,1 bulunmuştur (Tablo 3). Olgulardan 23'ünde inceleme sırasında HCC saptanmıştır. Bu olgulardan 3'ünde eş zamanlı safra taşı mevcuttur. On dört olguda SKT ve siroza eşlik eden diyabet, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi gibi ek patolojiler saptanmıştır.

Tablo 3. Olguların siroz Child-pugh evresi ve SKT ilişkisi. SKT en fazla Child C olgularda izlenmiştir

	Hasta Sayısı	SKT (n)	%SKT
Child A	88	12	13,6
Child B	56	4	7,1
Child C	150	24	16,0
Toplam	294	40	13,6

TARTIŞMA

Çalışmamızda safra taşı prevalansının sirozlu olgularda yüksek olduğu bulunmuştur. Siroz evresi, yaş ve etiyolojiye bağlı olarak prevalans artabilmektedir. Bu çalışma literatürde sirozun SKT için risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalarla paralellik göstermektedir (11).

Bölgemizde daha önce asemptomatik kişilerde yapılan USG taraması ile safra kesesi taşı oranı %7,79 olarak bulunmuştur (12). Bu çalışmada ultrasonografik olarak incelenen 294 sirozlu olgunun 40'ında SKT saptanmıştır (%13,6). SKT'nin kadınları daha fazla etkilediği bilinmektedir (13, 14). Bizim çalışmamızda sirotik erkeklerde SKT görülme oranı %12,68, kadınlarda ise %15,73 olarak bulunmuştur. Fark istatistik olarak anlamlı değildir. Sonuç olarak sirozlu vakalarda SKT oranı iki kat artmıştır. Ülkemizin farklı bölgelerinde sirozlu olgularda SKT oranı %7-30 arasında izlenmektedir (7, 8). Ege Bölgesinde bu oran çalışmamızda %13,6 saptanmıştır ve Türkiye ortalamasına yakındır. Farklı ülkelerde benzer çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir (15, 16). Bu konudaki postmortem çalışmada sirozlu olgularda SKT %29,2 kontrollerde ise %13,6 bulunmuştur (17). Ege Bölgesinde yapılan çalışmada sağlıklı gönüllülerde SKT oranı düşük, benzer şekilde sirozlulardaki SKT oranı da düşüktür. Ancak siroz varlığında SKT riski hala iki kat artmaktadır. Bu fark genetik ve beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklarla açıklanabilir (18).

Karaciğer sirozunda safra taşı görülme oranı artmaktadır. Bu artışın mekanizması halen belirsiz olarak kabul edilmektedir. Genel olarak karaciğer sirozundaki taşların pigment taşları olduğu kabul edilmektedir. Kronik hemoliz, biliyer sistem enfeksiyonu ve enfestasyonları, ileri yaş pigment taşları için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (19). Ancak siroz olgularında görülen taşların tamamı pigment taşları değildir. Olguların yaklaşık üçte birinde kolesterol taşları ve miks taşların varlığından bahsedilmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ileri evre siroz SKT için bir

risktir. Buna ek olarak safra kesesi kontraktilitesi sirotik olgularda azalmıştır (20, 21). Çalışmamızda safra taşı tespiti için USG kullanılmıştır ve siroz nedeni ile hastaneye yatan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sirotik olgularda SKT çoğu zaman asemptomatik seyretmektedir ve ultrasonografik incelemede tesadüfen bulunabilmektedir (22). Bu nedenle siroz evresi düşük olgular veya kolesistit semptomları bulunmayan vakalar genelde yatarak tedavi görmedikleri için, hasta seçiminde bias söz konusu olabilir. Ancak oranlarımızın diğer serilerdekilerden düşük olması sadece bu hipotezle açıklanamaz. Bu çalışmanın hepatoloji polikliniklerinde tekrarlanması ek bilgiler verebilir.

SKT gelişiminin yaşla arttığı bilinmektedir. Yaş ilerledikçe olguların hormonal değişiklikler, ilaç gibi safra taşı sebebi olabilecek faktörlerle karşılaşma oranı artmaktadır. Olgularımızın yaş ortalaması 52.6 ± 13.3 olup en fazla SKT 41-50 yaş aralığında izlenmiştir (%22,2). Bizim çalışmamızda daha ileri dekadlarda SKT prevalansı kısmen daha düşük saptanmıştır. Literatürde bu konuda çelişkili bilgiler vardır. Kadayıfçıoğlu en sık 30-40 yaş, Aksöz 51-60 yaş arası SKT olduğunu bildirmiştir (8, 9). Burada asıl vurgulanması gereken süre hastalık süresidir. Bizim olgularımızın ortalama hastalık süresi 30,7 ay olup çoğu olguda siroz erken yaşta ortaya çıkmıştır. 40 yaşın altındaki sirotik olgularda SKT oranı anlamlı olarak düşüktür.

Siroz olguları etiyolojiye göre ayrıldığında en sık SKT oranının HCV bağlı karaciğer sirozunda izlendiği dikkat çekmiştir. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ökten ve arkadaşları da HCV bağlı karaciğer hastalığında SKT izlenme oranının çok daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (23). HCV bağlı siroz olgularında hepatotropik virüsün aynı anda safra kesesi epitelini enfekte etme olasılığı mevcuttur. Bu enfeksiyon safra kesesi mukozal fonksiyonlarında değişikliklere ve bozukluklara yol açabilir. HCV eşlik eden karaciğer yağlanması ek olarak kolesterol taşlarına neden olabilmektedir (24). Ancak siroz olgularında yağlanma bulguları azaldığı için bu ilişki çalışmamızda değerlendirilememiştir. Alkolik sirozun SKT için risk oluşturduğuna dair yayınlar vardır. Ancak çalışmamızda bu birliktelik saptanmamıştır. Bizim çalışma grubumuzda alkol siroz etiyolojisi arasında 3. sırada yer almaktadır. Bu hastalarda SKT ise %13,7 oranında saptanmıştır. Gerçekte alkol safra kolesterol saturasyonunu azaltarak ve kolesterolün safra tuzuna

dönüşümünü artırarak kolesterol taşlarını azaltabilmektedir (25). Ancak alkol aynı zamanda karaciğer sirozunun nedenidir. Siroz gerçekte alkol kullanımından bağımsız olarak SKT taşı gelişimi için bir risk faktörüdür.

Hastalarda SKT görülme sıklığı Child evresine göre en çok Child C sınıfında izlenmektedir. Bu ilişkide ilerleyen yaşın da katkısı söz konusudur (26). Child A olgularda bu oran %13,6 ve Child B de %7,1 bulunmuştur (27). Sirozlu olgularda SKT genelde sessiz seyretmektedir. Daha önceki çalışmalarda sirozlu olgularda safta taşı varlığının klinik yakınmaya sebep olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sirozlu olgularda SKT

asemptomatik seyretmiştir ve SKT nedeni ile opere olan hastaya rastlanmamıştır Zira bu olgularda hastalık evresi ile ilgili olarak operasyon riskleri taşıyabilmektedir (28).

Sonuç olarak Ege Bölgesindeki sirozlu olgularda SKT görülme sıklığı %13.6 olarak saptanmıştır. Bu oran Türkiye ortalamasından düşük ancak sağlıklı popülasyondan anlamlı olarak yüksektir. Safra taşı gelişimi etiyoloji ve yaşla ilişkili görünmektedir. Bu olgularda nadiren cerrahi girişim gerekebildiği için ve ileri evrede tespit edilen vakalarda cerrahi yaklaşımlar riskli olduğu için vakaların tanı konduğu andan itibaren bu açıdan incelenmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1075-83.
2. Nicholas P, Rinaudo PA, Conn HO. Increased incidence of cholelithiasis in Laennec's cirrhosis. A postmortem evaluation of pathogenesis. *Gastroenterology* 1972;63:112-21.
3. Maggi A, Solenghi D, Panzeri A, et al. Prevalence and incidence of cholelithiasis in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:330-5.
4. Conte D, Barisani D, Mandelli C, et al. Cholelithiasis in cirrhosis: Analysis of 500 cases. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1629-32.
5. Zhang Y, Liu D, Ma Q, et al. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1455-8.
6. Buchner AM, Sonnenberg A. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol* 2002;97:905-9.
7. Benvegnù L, Noventa F, Chemello L, et al. Prevalence and incidence of cholecystolithiasis in cirrhosis and relation to the etiology of liver disease. *Digestion* 1997;58:293-8.
8. Kadayıfçıoğlu N, Göral V, Değertekin H, et al. Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993;4:51-3.
9. Aksöz MK, Ünsal B, Önder G, et al. Karaciğer sirozunda kolelitiazis. *Gastroenteroloji* 1995;6:208-9.
10. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, et al. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989;172:389-92.
11. Acalovschi M, Badea R, Pascu M. Incidence of gallstones in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1179-81.
12. Özütemiz Ö, Batur Y, İlter T, et al. Ege Bölgesinde sessiz safra taşı prevalansı. *Klinik Gelişim* 1992;5:1737-41.
13. Novacek G. Gender and gallstone disease. *Wien Med Wochenschr* 2006;156:527-33.
14. Fornari F, Civardi G, Buscarini E, et al. Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci* 1990;35:1403-8.
15. Fornari F, Imberti D, Squillante MM, et al. Incidence of gallstones in a population of patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:797-801.
16. Iber FL, Caruso G, Polepalle C, et al. Increasing prevalence of gallstones in male veterans with alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1593-6.
17. Bouchier IA. Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 1969;10:705-10.
18. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, et al. Gallstones: Genetics versus environment. *Ann Surg* 2002;235:842-9.
19. Zhu JF, Shan LC, Chen WH. Changes in lipids, bilirubin and metal elements in the gallbladder bile in patients with cirrhosis of the liver. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1994;33:767-9.
20. Li CP, Hwang SJ, Lee FY, et al. Evaluation of gallbladder motility in patients with liver cirrhosis: Relationship to gallstone formation. *Dig Dis Sci* 2000;45:1109-14.
21. Kurihara N, Ide H, Omata T, et al. Evaluation of gallbladder emptying in patients with chronic liver disease by 99mTc-EHIDA hepatobiliary scintigraphy. *Radioisotopes* 1989;38:269-74.
22. Acalovschi M, Badea R, Dumitrascu D, et al. Prevalence of gallstones in liver cirrhosis: A sonographic survey. *Am J Gastroenterol* 1988;83:954-6.
23. Ökten A, Beşışık F, Ağan F, et al. Ülkemizde karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı: 333 vakanın ultrasonografik değerlendirilmesi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1992;3:241-4.
24. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, et al. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiological survey. *J Viral Hepat* 2007;14:618-23.
25. Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, et al. Effect of ethanol on biliary unconjugated bilirubin and its implication in pigment gallstone pathogenesis in humans. *Digestion* 1982;24:112-7.
26. Elzouki AN, Nilsson S, Nilsson P, et al. The prevalence of gallstones in chronic liver disease is related to degree of liver dysfunction. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2946-50.
27. Finucci G, Tirelli M, Bellon S, et al. Clinical significance of cholelithiasis in patients with decompensated cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:538-41.
28. Bloch RS, Allaben RD, Walt AJ. Cholecystectomy in patients with cirrhosis. A surgical challenge. *Arch Surg* 1985;120:669-72.