

Karaciğer sirozundaki artmış kolelitiyazis sıklığında hepatit B'nin rolü: Vaka kontrollu sonografik bir çalışma

The role of hepatitis B on increased cholelithiasis frequency in liver cirrhosis: A case controlled sonographic survey

Mehmet DURSUN¹, Şerif YILMAZ¹, Fikri CANORUÇ¹, Hamit ACEMOĞLU²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Halk Sağlığı Anabilim Dalı², Diyarbakır

Giriş ve amaç: Karaciğer sirozunun kolelitiyazis ile ilişkisi pek çok çalışmaya konu olmuştur. Sirozda kolelitiyazis prevalansını ve bölgemizdeki en sık siroz nedeni olan HBV hepatiti ile olan ilişkisini, vaka kontrollu sonografik bir çalışmayla araştırmayı amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Eylül 2001 ile Haziran 2003 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesine yatmış toplam 85 karaciğer sirozlu olgu çalışmaya alındı. Bunların 61'i erkek ve 24'ü kadın olup, yaş ortalamaları 45.7 idi. Ayrıca polikliniğe başka nedenlerle başvurmuş 86 sağlıklı hasta yakını (55'i erkek ve 31'i kadın olup yaş ortalamaları 46.8) kontrol gurubu olarak seçildi. Karaciğer sirozunun etyolojisi 68 hastada HBV hepatiti, 7 HCV hepatiti, 1 alkol, 3 otoimmün hepatit, 2 Wilson hastalığı ve 1 hastada hemokromatozis idi. Hastaların 9'u Child A, 26'sı Child B ve 50'si Child C kategorisindeydi. Hastaların yaşları < 40 (n=18), 40-60 (n=45), >60 (n=22) şeklinde üç guruba ayrıldı. Çalışmaya alınan bireylerin tümüne hepatobiliyer ultrasonografi yapıldı. İstatistiksel veri analizleri chi-square testi (gereğinde de Fisher-exact test) kullanılarak gerçekleştirildi. **Bulgular:** Kontrol gurubundaki %6.9'luk orana karşılık sirotik hastalardaki kolelitiyazis toplam prevalansı %17.6 idi (p=0.034 X²=4.51 OR=2.86, %95 CI =1.05-7.76). Yaş arttıkça artan kolelitiyazis sıklığı vardı (p<0.05). Kolelitiyazis ile cinsiyet, sirozun şiddeti ve HBsAg-negatif / HBsAg-pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). **Sonuç:** Sirozlu hastalarda kontrol gurubuna oranla 2.86 kat artmış kolelitiyazis sıklığı bulduk. Bölgemizde HBV'ye bağlı sirozda görülen kolelitiyazis sıklığı diğer sirotiklerden farklı değildi.

Anahtar sözcükler: Karaciğer sirozu, kolelitiyazis, HBV hepatiti

Background and aims: The relationship between liver cirrhosis and cholelithiasis has been the subject of many studies. Our objective was to assess the prevalence of cholelithiasis in cirrhosis and its relationship with the most common etiological factor of cirrhosis in our region, HBV hepatitis, by means of a case controlled sonographic survey. **Material and methods:** Eighty-five patients with liver cirrhosis who were hospitalized at Dicle University Hospital between September 2001 and June 2003 were included in the study. Sixty-five were male and 24 female, with an average age of 45.7 years. In addition, 86 relatives (55 male, 31 female with 46.8 average age) of outpatients who admitted to the polyclinics were selected as the control group. The etiological classification of liver cirrhosis was: 68 HBV hepatitis, 7 HCV hepatitis, 4 alcohol abuse, 3 autoimmune hepatitis, 2 Wilson's disease and 1 hemochromatosis. Nine were in Child A, 26 in Child B and 50 in Child C category. Classes for age were in three groups: < 40, 40-60, >60. Hepatobiliary ultrasonography was performed on all subjects included in the study. Statistical analysis of data was performed using chi-square (Fisher's exact test as needed). **Results:** The overall prevalence of cholelithiasis in cirrhotic patients was 17.6% versus 6.9% in the control group (p=0.034, X²=4.51, OR=2.86, 95% CI =1.05-7.76). The prevalence showed an increasing rate with age (p<0.05). There was no significant relationship between cholelithiasis and gender, severity of cirrhosis and HBsAg-negative/HBsAg-positive groups (p>0.05). **Conclusions:** Cirrhosis caused increase in the risk of cholelithiasis 2.86 times more than in the control group. There was no significant difference in the cholelithiasis rate in HBV hepatitis and in other etiological factors for cirrhosis in our region.

Key words: Liver cirrhosis, cholelithiasis, HBV hepatitis

GİRİŞ VE AMAÇ

Bugüne kadar yapılan bir çok çalışmada karaciğer sirozu ile kolelitiyazis arasındaki ilişki irdelenmiş ve çoğunlukla birbiriyle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Dünyada postmortem (1, 2) ve epidemiyolojik (3) çalışmalar karaciğer sirozunda artmış kolelitiyazis prevalansını ortaya koymakla beraber, hangi faktörlerin bu riski arttırdığı günümüzde halen açıklık kazanmamıştır. Ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda karaciğer

sirozlu hastalardaki kolelitiyazis prevalansı batı dünyasında %22 ile %54 arasında bildirilmektedir (4-7). Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmalar göz önüne alındığında prevalansın %7.1 ile %30 arasında seyrettiği görülür (8-10).

Safra tuzu hepatik sentezinde ve transportunda azalma ve artmış hemolize bağlı bilirubin aşırı sentezi sirozda safra taşı oluşumuna katkıda bulunabilir (11, 12). Benvegnu L ve arkadaşlarının

(13) gerçekleştirdikleri bir çalışmada HBsAg-negatif sirozlularda kolelitiazisin çok daha sık görüldüğünün bildirilmesi, özellikle bölgemizde siroz etyolojisinde çok önemli yere sahip olan Hepatit B virusunun sıklığından yola çıkarak çalışmamızı şu amaçlar doğrultusunda gerçekleştirdik: a) sirozlu hastalarda kolelitiazis prevalansını b) cinsiyet, yaş, siroz derecesi ve HBV hepatiti ile olan ilişkisini belirlemek. Bunun için de ucuz, kolay uygulanabilen, noninvaziv bir yöntem olup, toplum taramalarında en çok kullanılan ultrasonografi prosedürünü seçtik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2001 ile Haziran 2003 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne yatmış, biyopsi ve/veya klinik bulgular, tıbbi öykü, serum HBV ve HCV belirteçleri, otoantikörler (Antinükleer antikor, anti smooth muscle antikor, anti mitokondriyal antikor), serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, bakır, serum albumin, alfa-1 antitripsin düzeyleri, ultrasonografide siroz bulgularının bakışı ve/veya endoskopide özofageal varislerin saptanması kriterlerinden yararlanılarak tanısı konmuş toplam 85 karaciğer sirozlu olgu çalışmaya alındı. Kolelitiazis ve primer/sekonder biliyer sirozlu olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların 61'i erkek (%71.8) ve 24'ü kadın (%28.2) olup, yaş ortalamaları 45.7 (sırasıyla 48.2 ve 43.5) idi. Buna karşılık öyküden karaciğer hastalığı ve litojenik risk faktörü olmadığı anlaşılan, polikliniğe başka nedenlerle başvurmuş sağlıklı 86 hasta yakını kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubunun 55'i erkek (%63.9) ve 31'i kadın (%36.1) olup yaş ortalamaları 46.8 (sırasıyla 46.5 ve 47.2) idi.

Karaciğer sirozu etyolojisine bakıldığında: HBV hepatiti 68 (%80.0), HCV hepatiti 7 (%8.2), alkol 4 (%4.7), otoimmün hepatit 3 (%3.5), Wilson hastalığı 2 (%2.3) ve hemokromatozis 1 (%1.1) kişide mevcuttu.

Karaciğer sirozu derecesi Child's-Pugh klasifikasyonu üzerinden değerlendirildi. Hastaların 9'u (%10.5) Child A, 26'sı (%30.5) Child B ve 50'si (%59.0) Child C kategorisindeydi. Hastalar yaşlara göre < 40 (n=18), 40-60 (n=45), >60 (n=22) şeklinde üç gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne en az 6 saatlik açlığı takiben, supin ve sol lateral pozisyonlarda 3.5 MHz transducerli Toshiba SSH-140A ci-

hazı ile hepatobiliyer ultrasonografi yapıldı. İmajlar longitudinal, transvers ve interkostal yaklaşımlarla elde edildi. Mobil, ekojen ve akustik gölge veren yapılar safra kesesi taşı olarak değerlendirildi. Ödem için duvar kalınlığı sınırı 3 mm ölçüsünde baz alındı.

İstatistiksel veri analizleri SPSS 10.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Analizler chi-square testi (gereğinde de Fisher-exact test) kullanılarak gerçekleştirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

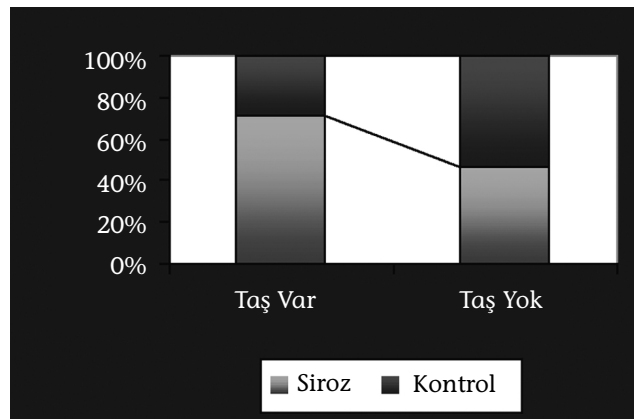
BULGULAR

Kolelitiazis, karaciğer sirozlu 85 olgunun 15'inde (%17.6) saptanırken, 86 kişilik kontrol grubunda sadece 6 (%6.9) kişide vardı (Tablo 1). Kara-

Tablo 1. Sirozlu ve Kontrol grubunun kolelitiazis gelişimi bakımından verileri

	Taş		Toplam
SİROZLULAR	15 (%17.6)	70 (%82.4)	85
KONTROLLER	6 (%6.9)	80 (%93.1)	86
TOPLAM	21	150	171
$\chi^2=4.51$ $p=0.034$ $OR=2.86$ (1.05-7.76)			

ciğer sirozunda kolelitiazis toplam prevalansı %17.6 iken kontrol grubunda bu oran %6.9 bulundu (Şekil 1). Sirozlu olgularda kolelitiazis gelişim oranı kontrol grubundan farklı bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.034$ $\chi^2=4.51$ $OR=2.86$, %95 CI =1.05-7.76). Buna göre karaciğer sirozunda kontrol grubuna göre 2.86 kat artmış kolelitiazis sıklığı söz konusudur.



Şekil 1. Siroz ve kontrol grubunda kolelitiazis

Siroz gurubunda kolelitiyazis saptanan 15 olgunun 9'unu (%60) erkek, 6'sını (%40) kadın hastalar oluşturuyordu. Her iki cins arasında kolelitiyazis gelişimi bakımından istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0.34$) (Tablo 2). Kontrol grubundaki 6 kolelitiyazisli olgunun 2'si erkek, 4'ü kadındı.

Tablo 2. Sirozlu olgularda kolelitiyazis gelişiminde cinsiyet dağılımı

		Erkek	Kadın	Toplam
TAŞ	VAR	9 (%60)	6 (%40)	15
	YOK	52 (%74.3)	18 (%25.7)	70
TOPLAM		61 (%71.8)	24 (%28.2)	85

$P=0.34$

Yaş gruplarındaki dağılıma bakacak olursak: Kırk yaşından küçük gruptaki 18 kişiden 1'inde (%5.6), 40-60 yaş arası gruptaki 45 kişiden 7'sinde (%15.6) ve 60 yaşından büyük 22 kişiden 7'sinde (%31.8) kolelitiyazis saptandı (Tablo 3). Bu durumda $p=0.029$ olup, yaş arttıkça taş sıklığının arttığı görülmektedir.

Tablo 3. Sirozlu olgularda yaş gruplarına göre kolelitiyazis sıklığı

Yaş Grupları	Kolelitiyazis		Toplam
	Var	Yok	
< 40	1 (%5.6)	17 (%94.4)	18
40-60	7 (%15.6)	38 (%84.4)	45
> 60	7 (%31.8)	15 (%68.2)	22
TOPLAM	15 (%17.6)	70 (%82.4)	85

$P=0.029$

Sirozun derecesi göz önüne alındığında Child-Pugh sınıflamasına göre taş dağılımı üç grupta şu şekilde bulundu. Child A olan 9 olgunun 1'inde (%11.1), Child B olan 26 olgunun 4'ünde (%15.4) ve Child C olan 50 olgunun 10'unda (%20.0) kolelitiyazis saptandı (Tablo 4). Her üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.46$). Ancak kolelitiyazis saptanan toplam 15 hastanın 11'inde (%73.3) assit vardı. Buna ek

Tablo 4. Siroz derecesine göre kolelitiyazis sıklığı

Child-Pugh	Kolelitiyazis		Toplam
	Var	Yok	
A	1 (%11.1)	8 (%88.9)	9
B	4 (%15.4)	22 (%84.6)	26
C	10 (%20.0)	40 (%80.0)	50
TOPLAM	15 (%17.6)	70 (%82.4)	85

$P=0.46$

olarak assidi olan taşlı hastaların 6'sında (%54.5) safra kesesi duvarı ödemli (>3 mm) izlendi. Tüm bu bulgulara rağmen semptomatik kolelitiyazisli hiçbir olguya rastlanmadı.

Karaciğer sirozlu olguların etyolojisinin 68'ini (%80.0) HBV, 7'sini (%8.2) HCV, 4'ünü (%4.7) alkol, 3'ünü (%3.5) otoimmün hepatit, 2'sini (%2.3) Wilson hastalığı ve 1'ini (%1.1) hemokromatozis oluşturmaktaydı. HBV'lilerin 10'unda (%66.7), HCV'lilerin 3'ünde (%3.5), alkol alanların 1'inde (%1.1) ve otoimmün hepatitlilerin 1'inde (%1.1) taş izlendi (Tablo 5). HBV'ye bağlı sirozlular (10/68) ile Non-HBV grubu (5/17) karşılaştırıldığında iki grup arasında kolelitiyazis gelişimi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.17$).

Tablo 5. Siroz etyolojisine göre kolelitiyazis dağılımı

Etyoloji	Hasta Sayısı	Taş Sıklığı
HBV hepatiti	68 (%80.0)	10 (%66.7)
HCV hepatiti	7 (%8.2)	3 (%3.5)
Alkol	4 (%4.7)	1 (%1.1)
Otoimmün hepatit	3 (%3.5)	1 (%1.1)
Wilson hastalığı	2 (%2.3)	-
Hemokromatozis	1 (%1.1)	-
TOPLAM	85	15 (%17.6)

TARTIŞMA

Karaciğer sirozu toplum sağlığını önemli oranda tehdit eden ve aynı zamanda bir takım hastalıklara da zemin hazırlayabilen patolojik bir süreçtir. Oluşturduğu komorbidite riski, zaten sınırlı olan sağ kalım beklentisini daha da kısaltabilmektedir.

Eski ve yeni çalışmalarla karaciğer sirozunda artmış kolelitiyazis prevalansı olduğu bildirilmiştir (1, 5, 6, 14). Karaciğer sirozunda artmış kolelitiyazis prevalansı bilirubin aşırı üretimi ve sekresyonu, azalmış safra tuzu ve kolesterol üretimi ve transportu, staz, safra asidifikasyonunda değişiklikler ve safra kesesi mukozal fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilidir (15, 16). Karaciğer sirozu ile kolelitiyazis arasındaki aynı korelasyonun Diyarbakır ve çevresindeki hastalarda da olup olmadığını araştırmayı tasarladık. Bu çalışmamızda önceliklerle uyumlu olarak karaciğer sirozunda (%17.6), kontrol grubundan (%6.9) daha yüksek kolelitiyazis prevalansı bulduk ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.034$ $X^2=4.51$ $OR=2.86$, %95 $CI=1.05-7.76$). Buna göre karaciğer sirozunda kontrol grubuna oranla 2.86 kat artmış kolelitiyazis sıklığı sonucunu bulduk. Böy-

lece karaciğer sirozunun kolelitiazisi predispoze ettiğini doğrulamış bulunmaktayız. Yine de bu prevalans batılı ülke serilerinden daha düşüktü (5, 17). Bu düşüklük yaşam tarzı değişikliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Toplumumuzda, özellikle de Güneydoğu Anadolu'da alkol tüketiminin daha az yaygınlıkta olduğu bilinir. Bizim popülasyonda siroz etyolojisinde viral hepatitlerin büyük bir oranı kapsadığını görmekteyiz (%88.2). Conte ve arkadaşlarının çalışmasında (17) sirozlularda etil alkolün etyolojik payı %31.4 iken bizde bu oran %3.5 idi. Alkolün kolelitiazis gelişimi üzerine önemli bir risk olduğunu gösteren çalışmalarda bu süreç ayrıntılandırılmıştır (2, 13, 18). Sonuçlarımız ülkemizden bildirilen prevalans ile de uyumlu görünmekteydi (8, 9, 10).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında çalışmamızda Benvegnu ve arkadaşları (13) ile Conte ve arkadaşlarının (17) sonuçlarıyla uyumlu şekilde her iki cins arasında kolelitiazis gelişimi bakımından istatistiksel açıdan fark yoktu ($p < 0.05$) Kolelitiazis saptanan sirozlu 15 olgumuzun 9'unu (%60) erkek, 6'sını (%40) kadın hastalar oluşturuyordu. Bunun aksine Taiwan (3) ve Romanya'dan (5) bildirilen çalışmalarda kolelitiazis prevalansı kadınlarda, erkeklerden anlamlı şekilde daha yüksek idi. Bir başka çalışmada da Fornari ve arkadaşları (19) karaciğer sirozunun erkek cinsiyette kolelitiazis için bir risk faktörü olduğu bildirilmiş, bundan da artmış östrojen seviyelerinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmamızda karaciğer sirozlu 40 yaşından küçük 18 kişiden 1'inde (%5.6), 40-60 yaş arası 45 kişiden 7'sinde (%15.6) ve 60 yaşından büyük 22 kişinin 7'sinde (%31.8) kolelitiazis saptandı. Yaş arttıkça artan kolelitiazis sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu sonuç diğer çalışmaları (5, 8) uyumludur. Bunun aksine Sarıtaş ve arkadaşları (10), Benvegnu ve arkadaşları (13) ve Özyılkan ve arkadaşlarının (20) çalışmalarında kolelitiazis sıklığı ile yaş arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sirozlularda kolelitiazis gelişimi ile Child-Pugh sınıflaması ile derecelendirilen siroz şiddeti arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6, 13, 21, 22). Diğer bir grup çalışmada aynı korelasyon kurulamamıştır (7, 8, 10). Bunlardan Del Olmo ve ark, asit varlığını referans olarak hastaları dekompanse ve kompanse olarak ayırmış ve iki grup arasında kolelitiazis gelişimi bakımından anlamlı fark bulmamışlardır. Biz de çalışmamızda Child A olan 9 olgunun

1'inde (%11.1), Child B olan 26 olgunun 4'ünde (%15.4) ve Child C olan 50 olgunun 10'unda (%20.0) kolelitiazis saptadık ve siroz şiddeti ile kolelitiazis gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p > 0.05$). Ancak kolelitiazis saptanan toplam 15 hastanın 11'inde (%73.3) asit vardı. Hastaların dekompanse oldukları safhaya gelene kadar geçen zaman göz önüne alındığında kolelitiazis gelişiminde siroz şiddetinden çok, geçen hastalık süresi daha önemli olabilir. Buna ek olarak asidi olan taşlı hastaların 6'sında (%54.5) safra kesesi duvarı ödemli (> 3 mm) izlendi. Tüm bu bulgularla birlikte mevcut çalışmalarını doğrular şekilde (23, 24) semptomatik kolelitiazisli olguya rastlanmadı. Bundan sirozda görülebilen, safra kanalında tıkanmaya neden olabilecek ölçüde küçük ve kırılabilir pigment taşlarının sorumlu olabileceği açıktır. Kural olarak kolelitiazisli ilişkili mortalitenin yüksek olması nedeniyle komplike olmayan safra taşlarında cerrahi endikasyonu konmamalıdır.

Bölgemizde karaciğer sirozu etyolojisinde en önemli yere sahip olduğu bilinen HBV hepatiti göz önüne alındığında Benvegnu ve arkadaşlarının çalışması (13) tartışma konusu olabilir. Bu çalışmada kolelitiazisin beklenmedik şekilde HBsAg-negatif grupta, HBsAg-pozitif gruptan daha sık (%36.2'ye karşılık %11.9) gözlemlendiği vurgulanmıştır. Bu bağlamda geçmişte alkol bağımlılığı varlığının kolelitiazis gelişimine önemli katkısı olduğundan yola çıkılarak özellikle HBsAg-pozitif bireylerin alkolden ve hiperlipid diyetten uzak durmaları salık verilmiştir. Bu çalışmada HBsAg-pozitif hastaların siroz etyolojisindeki payı %18 iken bizim çalışmamızda bu oran %80 idi. Bu bilginin aksine Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında (25) HBsAg-pozitif hastalarda kolelitiazisin anlamlı şekilde daha yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda HBsAg-pozitif hastalar (10/68 %14.7) ile HBsAg-negatif hastalar (5/17 %29.4) arasında kolelitiazis gelişimi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç olarak bölgemizde gerçekleştirdiğimiz çalışmada görülmüştür ki karaciğer sirozunda normal popülasyona oranla 2.86 kat artmış kolelitiazis sıklığı söz konusu idi ve bu sonuç sirozun litojenik bir durum yarattığını doğrular niteliktedir. Cinsiyet, siroz şiddeti ve HBsAg profili ile kolelitiazis arasında anlamlı ilişki saptamadık. Yaş arttıkça taş sıklığının arttığını gördük.

KAYNAKLAR

1. Bouchier IAD. Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 1969; 10: 705-710.
2. Davidson JF. Alcohol and cholelithiasis: A necropsy survey cirrhotics. *Am J Med Sci* 1962; 244: 703-5.
3. Sheen IS, Liaw YF. The prevalence and incidence of cholelithiasis in patients with chronic liver disease: A prospective study. *Hepatology* 1989; 9: 538-540.
4. Iber FL, Caruso G, Polepalle C, et al. Increasing prevalence of gallstones in male veterans with alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990 Dec; 85: 1593-6.
5. Acalovschi M, Badea R, Dumitrascu D, et al. Prevalence of gallstones in liver cirrhosis: a sonographic survey. *Am J Gastroenterol* 1988 Sep; 83: 954-6.
6. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, et al. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med*. 1999 Jul 12; 159: 1500.
7. Del Olmo JA, Garcia F, Serra MA, et al. Prevalence and incidence of gallstones in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997 Oct; 32: 1061-5.
8. Aksöz MK, Ünsal B, Önder G, et al. Karaciğer sirozunda kolelitiyazis. *Türk J Gastroenterol* 1995; 6: 208-9.
9. Kadayıfçioğlu N, Göral V, Değertekin V, et al. Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı. *Türk J Gastroenterol* 1993; 4: 51-3.
10. Sarıtaş Ü, Dağlı Ü, Oğuz P, et al. Sirozda Kolelitiyazis: 293 vakanın analizi. *Türk J Gastroenterol* 1994; 5: 32-4.
11. Ostrow JD: The etiology of gallstones. *Hepatology* 1984; 4: 215-22
12. Vlahcevic ZR, Yoshida T, Juttijudata P, et al. Bile acid metabolism in cirrhosis and its relevance to gallstone formation. *Gastroenterology* 1973; 64: 298-303.
13. Benvegna 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.
14. Finucci G, Tirelli M, Bellon S, et al. Clinical significance of cholelithiasis in patients with decompanseted cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 538-41.
15. Jacyna MR. Interactions between gallbladder bile and mucosa; relevance to gall stone formation. *Gut* 1990; 31: 568-70.
16. Ostrow JD. Unconjugated bilirubin and cholesterol gallstone formation. *Hepatology* 1990; 12: 219S-26S.
17. Conte D, Barisani D, Mandelli C, et al. Cholelithiasis in cirrhosis: Analysis of 500 cases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1629-32.
18. Schwesinger WH, Kurtin WE, Levine BA, et al. Cirrhosis and alcoholism as pathogenetic factors in pigment gallstone formation. *Ann Surg* 1985; 201: 319-322.
19. Fornari F, Civardi G, Buscarini E, et al. Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci*. 1994 Feb; 39: 444-6.
20. Ozyilkan E, Koseoglu T, Tatar G, et al. Cholelithiasis in cirrhotic patients from Turkey. *Am J Gastroenterol* 1993 Jan; 88: 155-6.
21. 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 Nov; 35: 1403-8.
22. Fornari F, Imberti D, Squillante MM, et al. Incidence of gallstones in a population of patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994 Jun; 20: 797-801.
23. Nicholas P, Rinaudo PA, Conn HO. Increased incidence of cholelithiasis in Laennec's cirrhosis. A postmortem evaluation of pathogenesis. *Gastroenterology* 1972; 63: 112-21
24. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: Clinical and epidemiological aspects. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 735-40.
25. Zhang XL, Tian JK, Dong Z, et al. Cohort study on relationship between hepatitis B and gallstones using stratified sampling *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2002 Dec; 16: 398-9.