



Kolelitiazisli Hastalarda Hepatosteatoz Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Risk Factors for Hepatosteatoz in Gall Stone Disease

Osman Anıl Savaş, Muhammed Zübeyr Üçüncü*, Özer Bahri, Bünyamin Gürbulak*, Hüda Ümit Gür, İshak Sefa Tüzün, Ekrem Ferengez, Zeynep Zehra Keklikkiran, Adil Koyuncu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Arnavutköy Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Yapılan çalışmalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) kolesistektomi ile ilişkili olduğu ve kolesistektominin kendisinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Bu düşünceden yola çıkarak kolelitiazisli hastalarda NAYKH'ye neden olabilecek risk faktörlerini inceledik.

Yöntemler: Bu çalışmaya Haziran 2011 ve Ocak 2014 arasında kolelitiazis nedeniyle elektif koşullarda kolesistektomi yapılan ardışık 204 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları, ameliyat bulguları, geçmiş laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulguları hastane bilgi sisteminden ve arşivlenen dosya içeriğinden retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Yapılan istatistiksel değerlendirmede taşların sayı ve boyutu ile hepatosteatoz arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,83$ ve $p=0,96$). Cinsiyet ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,47$). Multivariate regresyonda NAYKH için obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kolelitiazis bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Sonuç: NAYKH ve kolelitiazis toplumda sık görülür ve ortak risk faktörlerini içerir. Obezite, bayan cinsiyet, yaş, tip 2 DM, hipertrigliseridemi, insülin direnci, metabolik sendrom, hızlı kilo kaybı ve safra stazı kolelitiazis için risk faktörüdür. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 237-40*)

Anahtar Sözcükler: Safra taşı, hepatosteatoz, kolesistektomi

Abstract

Aim: It has been reported that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was associated with cholecystectomy and cholecystectomy that may be a risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease. In this sense, we studied the other risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in patients with cholelithiasis.

Methods: In this study, we included 204 consecutive patients who underwent elective cholecystectomy between June 2011 and January 2014 due to cholelithiasis. We retrospectively evaluated the files of the patients, including operative findings, history, laboratory and radiological imaging findings obtained from the hospital information system and the archived contents of the files.

Results: There was no significant relationship between the number and size of the stones and hepatic steatosis ($p=0.83$ and $p=0.96$, respectively). Besides, there was no statistically significant relationship between gender and hepatosteatoz. In multivariate regression, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM) and cholelithiasis were identified as an independent risk factor for NAFLD.

Conclusion: NAFLD and cholelithiasis are common in the general population and have common risk factors. Obesity, female gender, age, type 2 DM, hypertriglyceridemia, insulin resistance, metabolic syndrome, fast weight loss, and bile stasis are risk factors for cholelithiasis. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 237-40*)

Key Words: Gall stone, hepatosteatoz, cholecystectomy

Giriş

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve kolelitiazis genel popülasyonda oldukça sık görülür. Kolesistektomi, kolelitiazisin en etkili tedavisidir ve dünyada en çok uygulanan cerrahidir. NAYKH ve kolesterole bağlı kolelitiazisin patogenezi benzer risk faktörleri taşıyan ve metabolik sendromla ilişkili durumlardır. Yapılan çalışmalarda NAYKH'nin kolesistektomi ile ilişkili olduğu ve kolesistektominin kendisinin NAYKH gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (1). Bu düşünceden yola çıkarak kolelitiazisli hastalarda NAYKH ilişkili risk faktörlerini incelemeye çalıştık.

Yöntemler

Çalışma Kurgusu ve Hastalar

Haziran 2011 ve Ocak 2014 arasında Arnavutköy Devlet hastanesinde elektif koşullarda kolesistektomi yapılan ardışık 252 hastanın dosyaları, ameliyat bulguları geçmiş laboratuvar bulguları ve ultrason (USG), BT, MR, MR-CP gibi radyolojik bulguları hastane bilgi sisteminden ve arşivlenen dosya içeriğinden retrospektif olarak tarandı. Diğer karaciğer hastalıkları (ilaç nedenli, viral, otoimmün hepatitler, Wilson, hemokromatozis gibi kronik karaciğer hastalıkları) olan 22 hasta, düzenli alkol alan 12 hasta ve safra kesesi polipi saptanan 14 hasta olmak üzere toplam 48 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya geri kalan 204 hasta dahil edildi.

Tam kan sayımı, AST, ALT, ALP, GGT, billurbinler, trigliserid ve kolesterol düzeylerine bakıldı. Bu çalışmada hastalar hepatosteatozu olmayanlar (grup 1) ve olanlar (grup 2) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, metabolik risk faktörleri olarak obeziteye ilişkin Vücut kitle indeksleri (VKİ), tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, HDL düzeyleri incelendi. VKİ 30 ve üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

NAYKH, USG bulgularına göre 3 derecede tanımlandı: Grade 1., 2. ve 3. USG bulgularına göre karaciğerde sadece hafif diffüz eko artışı grade 1; karaciğerde orta derecede eko artışı ile birlikte intrahepatik vasküler görünümde hafif silinme grade 2; karaciğerde ileri derecede eko artışı ile birlikte intrahepatik vasküler yapılar da belirgin silinme ve sağ lop posteriorun görünümünde silinmenin saptanması grade 3 hepatosteatoz olarak değerlendirildi.

Kolelitiazisli hastalarda NAYKH ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini tanımlamaya çalıştık.

Çalışma retrospektif özellikte olduğu için etik kurul onamı alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan ameliyat öncesi dönemde ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Grupların tanımlayıcı istatistikleri yapıldıktan sonra, gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin korelasyonunda

Chi-Square, Fischer Exact test veya Mann-Whitney U testi, sayısal değişkenlerin korelasyonu için normal dağılıma uyup uymadıkları saptandıktan sonra Pearson veya Spearman Korelasyon testleri ve ortalamaların karşılaştırılmasında Independent Samples t-test kullanıldı. Hepatosteatoz ve kolelitiazis için ortak risk faktörlerini belirlemek için multivariate logistik regresyon analizi uygulandı. Analizlerde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan tüm hastaların 164'ü (%80,4) kadın, 40'ı (%19,6) erkekti. Grup 1'de 74 kadın, 14 erkek hasta olduğu saptanırken, grup 2'de 90 kadın ve 26 erkek hasta mevcuttu. Tüm hastaların yaş ortalaması $48,53 \pm 13,5$ (24-89) idi. Grup 1'de yaş ortalaması $47,9 \pm 15,1$ (25-89), grup 2'de $49 \pm 12,2$ (24-81) idi. USG ile safra kesesi ve karaciğer parankimi değerlendirildi.

Hastaların 84'ünde (%41,2) multiple milimetrik kalkül saptanırken, 50 (%24,5) hastada multiple büyük kalkül saptandı. Tek büyük kalkül 70 hastada (%34,3) saptandı. Kırk (%19,6) hastada grade 1, 60 (%29,4) hastada grade 2 ve 16 (%7,8) hastada grade 3 olmak üzere 116 (%56,9) hastada hepatosteatoz saptanırken 88 (%43,1) hastada hepatosteatoz saptanmadı (Tablo 1).

Hepatosteatoz ve hepatomegali arasında ilişki olup olmadığına da bakıldı. Hastaların 146'sında (%71,6) hepatomegali saptanmazken, 58 (%28,4) hastada hepatomegali mevcuttu. Hepatosteatozisin hepatomegali ile ileri derecede ilişkili olduğu saptandı ($p < 0,0001$).

Yapılan istatistiksel değerlendirmede safra kesesinde multipl milimetrik kalkül olan 84 hastanın 48'inde (%57,1), multipl büyük kalkül olan 50 hastanın 32'sinde (%64) ve tek büyük kalkül olan 70 hastanın 36'sında (%51,4) hepatosteatoz saptanırken; taşların sayısı ve boyutu ile hepatosteatoz varlığı ve hepatosteatoz derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p = 0,39$ ve $p = 0,31$).

Tablo 1. Hastaların karakteristikleri

Yaş (ort):	48,53±13,5
Grup 1:	47,9±15,1
Grup 2:	49±12,2
Cinsiyet (Kadın/Erkek):	164/40
Grup 1:	74/14
Grup 2:	90/26
Kalkül:	204
Multipl mm:	84
Multipl Büyük:	50
Tek Büyük:	70
HS:	116
Grade 1:	40
Grade 2:	60
Grade 3:	16

Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadığı gibi ($p=0,14$), cinsiyet ile hepatosteatozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,24$).

Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,25$), yaş ile hepatosteatozis arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,57$).

Yapılan istatistiksel değerlendirmede safra kesesinde multipl milimetrik kalkül kadınlarda %88,1 iken, bu oran erkeklerde %11,9 idi. Yine kadınlarda multipl büyük kalkül oranı %84, erkeklerde %16 olup, tek büyük kalkül oranı kadınlarda %68,6 iken erkeklerde bu oran %31,4 olarak saptandı. İstatistiksel analizde cinsiyet ile safra kesesindeki kalkül sayı ve boyutları arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,004$ ve $p=0,01$). Hepatomegali ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,80$).

Yine taşların milimetrik veya büyük olması ile hepatomegali arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,15$).

Her iki grup ek hastalıklar açısından analiz edildiğinde, hepatosteatozlu grupta (grup 2) HT, DM, obezite ve hipertrigliserideminin anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı ($p<0,0001$).

Multivariate regresyonda NAYKH için obezite, tip 2 DM ve hipertrigliseridemi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,001$ ve $p=0,02$).

Tartışma

Bileşimine ve oluşturan faktörlere bağlı olarak safra taşları kolesterol, siyah ve kahverengi pigment taşları olarak tanımlanırlar. Kolesterol kristali oluşumu için kolesterolün supersaturasyonu, nukleus oluşumu ve safra kesesi hipomotilitesi ve/veya safra stazı gereklidir. Diğer bazı risk faktörleri ise yaş, cinsiyet, genetik, obesite hızlı kilo kaybı, ileal hastalıklardır. Pigment taşları ise genellikle safra içinde billurbinin çökmesiyle oluşur. Siyah pigment taşları kronik hemolitik süreçler, siroz, Gilbert sendromu gibi nedenlerle, kahverengi pigment taşları ise bakteriyel ya da parazitik enfeksiyonlarla birlikte olur (2).

Safra kesesi kontraksiyon ve relaksasyonu hormonal, nöronal ve parakrin faktörlerle kontrol edildir. Yemek sonrası safra kesesinin boşalması kolesistokinin (CCK) ile sağlanır. Açlık durumunda safra kesesi motilitesi intestinal migrating motor kompleks aktivitesi ve artmış plazma motilin seviyesiyle sağlanır. Fibroblast growth faktör (FGF) safra asitleri ileuma ulaştığında üretilir ve safra kesesi motilitesinde önemlidir. Hipertrigliseridemi olan hastalarda CCK'ye safra kesesinin cevabının azaldığı ve trigliserid düşürücü ajan (fibrat ya da balık yağı) kullanımı sonrası bu durumun düzeldiği gösterilmiştir. Fibratlar bilier kolesterol saturasyonunu ve safra asidi sentezini azaltarak safra taşı oluşumunu arttırırken, balık yağı ise tam tersi etkide bulunur (3).

NAYKH benign ve non-progresif durum olan saf yağlı karaciğer ve sonunda siroz, portal hipertansiyon ve hepatoselüler karsinoma (HCC) doğru ilerleyebilen non-alkolik steatohepatit (NASH) tablosunu içerir. Non-sirotik NASH ve HCC arasında ilişki olduğunu gösteren bazı raporlar bildirilmiştir (4-8).

Obeziteyle beraber insülin direnci, tip 2 DM ve dislipidemi, hepatosteatoz ve bunun progresyonu için uygun ortam oluştururlar (9). NAYKH Metabolik sendromun karaciğerdeki açığa çıkış şeklidir ve artmış kardiyovasküler risk söz konusudur (4,10-12).

Kolelitiazis genel toplumda %10-15 oranında görülür. Kolelitiazis ve NAYKH toplumda yüksek sıklıkta birlikte görülür ve obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi, insülin direnci, Metabolik sendrom, hızlı kilo kaybı, safra kesesi stazı gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler (5,9,13-15). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak multivariate regresyon analizinde NAYKH için obezite, tip 2 DM ve hipertrigliseridemi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunun yanında, kolelitiazisin kadın cinsiyet ile iyi bilinen ilişkisine ilave olarak, çalışmamızda safra kesesindeki kalkül sayı ve boyutunun da cinsiyet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kolelitiazise bağlı komplikasyon riski yıllık %1 ile 4'tür. En önemli komplikasyonları bilier pankreatit, kolesistit ve kolanjittir (15-17).

İnsülin direnci iki durum için risk faktördür. Son deneysel çalışmalarda insülin direncinin safraya kolesterol sekresyonunu arttırarak kolesterol safra taşı oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir (15,18). Böylece insülin direncinin non-obez ve non diyabetik hastalarda da safra taşı oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (19).

Yapılan birkaç çalışmada kolelitiazisin NAYKH ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu durumun özellikle hepatosteatoz için risk faktörü olan obezite ve tip 2 DM'de olduğu gibi insülin direncinden kaynaklandığı belirtilmektedir (20-24). Bizim çalışmamızda da hepatosteatozlu hasta grubunda HT, DM, obezite ve hipertrigliserideminin daha fazla oranda görüldüğü saptandı. Bununla birlikte, hepatosteatoz derecesi ile safra kesesi kalküllerinin sayı ve boyutu arasında bir korelasyon saptamadık.

NAYKH, hiperkalorik ve/veya dengesiz diyetle bağlı olarak ortaya çıkan ve obezite ve aşırı kiloya neden olan durumdur. NAYKH, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi hastalıklara neden olur. NAYKH karaciğerde aşırı triaçil gliserol (TAG) birikimine bağlı karaciğer bozukluğu ve sonunda kronik karaciğer hasarına neden olan bir durumdur (25,26). NAYKH, sitoplazmik TAG'lerin makro ve mikro veziküller halinde hepatositlerin %5'inden çoğunda toplanmasıyla karakterizedir. Basit steatozis NASH, siroz ve sonunda HCC'ye ilerler. NAYKH Metabolik sendromun karaciğerdeki göstergesidir (27).

Bizim çalışmamızın retrospektif natürde olması, hepatosteatozisin USG ile belirlenmesi ve histolojik olarak verifiye edilememesi zayıf yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç

HS ve kolelitiazis ortak risk faktörleri içeren hastalıklardır. Aralarında ilişki olduğu muhtemeldir fakat güncel literatür ve bizim çalışmamıza göre sebep sonuç ilişkisi vardır demek doğru değildir. Konuya ilişkin prospektif randomize ve geniş hasta grubu üzerinde çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olduğundan etik kurul onamı alınmamıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Bünyamin Gürbulak, Osman Anıl Savaş, **Dizayn:** Bünyamin Gürbulak, Muhammed Zübeyr Üçüncü, **Veri Toplama veya İşleme:** Bünyamin Gürbulak, Muhammed Zübeyr Üçüncü, Osman Anıl Savaş, **Analiz veya Yorumlama:** Sefa Tüzün, Adil Koyuncu, Ümit Gür, **Literatür Arama:** Ekrem Ferlencez, Bahri Özer, Zehra Zeynep Keklikıran, **Yazan:** Osman Anıl Savaş, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Nervi F, Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol* 2013;108:959-61.
- Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *Surg Clin North Am* 2008;88:1175-94.
- Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2010;411:21-22.
- Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:861-7.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-50.
- Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:834-8.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136:1593-600.
- Ioannou GN. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1364-73.
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2012;7:e41183.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:2-12.
- Yılmaz Y, Kurt R, Yonal O, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis* 2010;211:182-6.
- Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:157-69.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:38-44.
- Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:229-44.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230-9.
- Xie Y, Newberry EP, Kennedy SM, Luo J, Davidson NO. Increased susceptibility to diet-induced gallstones in liver fatty acid binding protein knockout mice. *J Lipid Res* 2009;50:977-87.
- Chang Y, Sung E, Ryu S, Park YW, Jang YM, Park M. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. *J Korean Med Sci* 2008;23:644-50.
- De Santis A, Attili AF, Ginanni Corradini S, et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. *Hepatology* 1997;25:787-90.
- Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000;31:528-30.
- Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31:299-303.
- B OA, J BB, B OL, T BK, K IA. Gallstone disease and type-2 diabetes mellitus-the link. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17:594-7.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708-14.
- Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:733-47.
- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005;22:1129-33.
- Bradbury MW. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:194-8.