

Safra Taşlarının Etiyolojik Soruşturması

Dr. Osman DOĞRU, Dr. Muammer KARAAYVAZ, Dr. Erhan REİS,
Dr. Erdal GÖÇMEN, Dr. Nuri Aydın KAMA

Özet: Yapılan bu klinik prospektif çalışmada safra taşı etyolojisinde en çok suçlanan faktörler safra taşı olan 166 (kolelitiyazis grubu) ve olmayan (kontrol grubu) 55 hastada araştırıldı.

Oral kontraseptif kullanımı, Diabetes Mellitus, Hiperlipidemi ve Hiperkolesterolemi, Gastrik operasyonlar ve diğer batin ameliyatları, alkol ve sigara kullanımı ve ailede safra taşı bulunması bakımından, kolelitiyazis ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark belirlenemedi ($P>0,05$).

Safra taşı ile beraber bulunduğu ifade edilen "4F" özellikleri (Fatty, Female, Forty, Fertile) tek-tek karşılaştırıldığında, iki grup arasında fark yokken; "4F" özelliğini de bir arada bulunduran hastalar, kolelitiyazis grubunda (%33.73), kontrol grubuna göre (%14.54) daha fazla idi ve aradaki fark istatistiki manada anlamlı bulundu ($P<0,05$).

Safra taşı etyolojisinde suçlanan faktörlerin tek tek anlamı olmadığı halde bir araya geldiklerinde taş oluşumunu hızlandırdıkları kanaatine varıldı. Safra taşları multifaktöryel özelliği olan ve sonradan kazanılan bir patolojidir diyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Safra taşı, etyoloji.

Safra taşına bağlı olarak yapılan kolesistektomiler, günümüzün en yaygın uygulanan ameliyatlarından biridir. Safra taşı oluşumunda birçok mekanizmalar tarif edilmişse de, tetiği çeken ve taş nüvesinin teşekkülünü izah edecek bir mekanizma henüz açık değildir. Kesin mekanizmanın belirlenememesi farklı etyolojik faktörlerin

Summary: THE ETIOLOGICAL EVALUATION OF GALLSTONES

The etiological factors, which were claimed as mostly related with gallstones were determined and compared in 166 subjects with symptomatic gallstones (cholelithiasis group) and in 55 subjects without gallstones (control group).

There were no significant difference between cholelithiasis and control group, when following etiological factors were considered; oral contraception use, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, gastric surgery, other abdominal surgery, smoking, alcohol intake, family history with positive gallstone ($P>0,05$).

When the well-known four F-female, forty, fat, fertile were compared in cholelithiasis and in control group there was no significant difference ($P>0,05$), where each "F" considered alone. But the rate of patients in cholelithiasis group (%33.73) with whom the four "F" were present was greater than control group (%14.54) and the difference was statistically significant ($P<0,05$).

In conclusion, we may say that; each etiological factor, which was claimed in cholelithiasis, does not have a direct role when they are considered alone, but if they come together in a patient, they may increase the risk of cholelithiasis. Cholelithiasis has multifactorial pathogenesis.

Key words: Cholelithiasis, etiology.

de suçlanmasına sebep olmuştur. Safra taşı etyolojisinde suçlanan bu faktörler hakkında literatürde çelişkili bilgiler vardır.

Safra taşı etyolojisinde suçlanan faktörler hakkındaki tartışmaya katılmak ve katkıda bulunmak üzere, safra taşı bulunan ve bulunmayan hastalarda bu faktörlerin sıklığını belirleyerek karşılaştırmak için prospektif bir çalışma yaptık.

Tablo I: Safra taşı etiyolojisinde soruşturulan faktörler.

		METABOLİK DURUM						GEÇİRİLMİŞ OPERASYONLAR											
		Diabetes Mellitus		Hiperlipidemi		Hiperkolesterolemi		Oral Kont-ras.Kul		Gastrik Operas-yonlar		Diğer batın Oper.ları		Alkol Kulla-nımı		Sigara Kulla-nımı		Aile Anamnezi	
Gruplar	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrol Grubu	55	2	3.63	7	12.72	7	12.72	3	9.67	1	1.81	11	20.0	4	7.2	20	36.36	6	10.9
Kolelitiyazis Grubu	166	7	4.21	6	3.61	4	2.40	18	14.75	8	4.81	20	12.4	11	6.62	37	22.28	24	14.45
P		P= 0,606 AD		P= 0,0214 A		P= 0,0094 A		P= 0,377 AD		P= 0,311 AD		P= 0,208 AD		P= 0,690 AD		P= 0,121 AD		P= 0,558 AD	

*Oranlar her iki gruptaki kadın hastaların sayısı gözönüne alınarak hesaplanmıştır. AD: Anlamlı Değil A:Anlamlı.

HASTA VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ankara Numune Hastanesi 4. Cerrahi Kliniğinde Ocak 1992-Haziran 1993 tarihleri arasında kolelitiyazis sebebiyle kolesistektomi yapılan hastalar ile yine bu tarihler arasında başka patolojiler sebebiyle klinikte yatan, fakat ultrasonografi ve biyokimyasal tetkikleri sonucunda safra kesesi ve yollarında patolojinin bulunmadığı belirlenen hastalar alındı. Bu ikinci grup hastalar kontrol grubumuzu oluşturdu.

Çalışmaya alınan her hasta için, safra taşı etiyolojisinde en çok suçlanan faktörlerin soruşturulduğu özel bir form düzenlenerek doldurulmuştur. Bu formda;

- 1) Hastaların oral kontraseptif kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. Bir ay ve daha uzun süre düzenli oral kontraseptif alan hastalar kullanıyor kabul edilmiştir.
- 2) Hastanın yapılan biyokimyasal incelemeleri sonucu, hiperlipidemi (>900 mgr/dl), hiperkolesterolemi (>250 mgr/dl) ve Diabetes Mellitus'un bulunup bulunmadığı belirlenerek kaydedilmiştir.
- 3) Hematopoetik sistem sorgulamasında; konjenital eritrosit membran defektleri, malign kan hastalıkları, hipersplenizm ve kan transfüzyon reaksiyonlarının bulunup bulunmadığı sorulmuştur.
- 4) Safra taşı ile korelasyon gösterdiği bildirilen

"4F" bulguları; Fatty (şişman), Female (kadın), Forty (40 yaş ve üzeri), Fertility (Doğurganlık) ayrı ayrı belirlenerek kayıt edilmiştir. Şişmanlık; Obesite indeksi $\% = 100 \times (\text{Ağırlık} / \text{Standart Ağırlık})$ formülü ile belirlenmiştir ki, burada standart ağırlık $= 0,9 \times (\text{Boy} - 100)$ olarak hesaplanmıştır. Obesite indeksi $\% = 120$ ve üzeri değerler şişman olarak kabul edilmiştir. Üç ve daha fazla doğum yapmış anneler doğurgan olarak kabul edilmiştir.

5) Hastaların daha önce geçirmiş olduğu operasyonlar iki kısımda toplanarak incelenmiştir. Bunlardan birincisi hastanın geçirmiş olduğu gastrik operasyonlar, diğeri ise bunun dışındaki batın ameliyatlarıdır. Bunlar soruşturularak kayıt edilmiştir.

6) Hastaların ailelerinde kolelitiyazis bulunup bulunmadığı sorulmuştur. 1. derece akrabalarında safra taşı bulunan hastalar pozitif aile anamnezi olarak kabul edilmişlerdir.

7) Hastaların alıksanlıkları (alkol ve sigara) soruşturularak kayıt edilmiştir.

Bu verilere bağlı olarak ortaya çıkan sonuçlara göre safra taşı bulunan ve bulunmayan hastalar etiyolojik faktörler açısından karşılaştırılmışlardır. İstatistiki çalışmada Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışma dönemimiz içerisinde toplam olarak 166 hastaya safra kesesi taşı sebebiyle kolesis-

Tablo II: "4F" özelliklerinin gruplara göre ayrı ayrı dağılımı.

Gruplar	n	Female (Kadın)		Fertility (Doğurganlık)		Fatty (Şişmanlık)		Forty (40 yaş ve üzeri)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrol Grubu	55	31	56.36	16	51.61	19	34.54	36	65.45
Kolelitiazis Grubu	166	122	73.49	83	68.03	85	51.20	120	72.28
P		P= 0,290 AD		P= 0,410 AD		P= 0,184 AD		P= 0,685 AD	

AD: Anlamlı Değil

tektomi yapıldı. Kolelitiazis grubundaki bu hastaların 122'si (%73.49) kadın, 44'ü (%26.50) ise erkekti ve bu grupta ortalama yaş 50.91 olarak belirlendi.

Bu dönem içerisinde, ultrasonografi ve biyokimyasal tetkiklerde, safra kesesi ve yollarında herhangi bir patolojinin belirlenemediği 55 hasta da kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Bu gruptaki hastalardan 31'i (%56.36) kadın, 24'ü (%43.63) erkekti ve bu grupta ortalama yaş 48.70 olarak belirlendi.

Tablo I'de "4F" bulguları dışında, safra taşı etyolojisinde suçlanan ve çalışmamızın konusunu teşkil eden faktörlerin gruplara göre dağılımı gösterilmiştir. Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi dışında araştırılan diğer faktörler bakımından kolelitiazis ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir ($P>0,05$). Kontrol grubu hastalarda hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi oranları daha yüksek bulunmuş ve kolelitiazis grubu ile aradaki fark istatistiki manada anlamlı olmuştur ($P<0,05$).

Tablo II'de safra taşı ile korelasyon gösteren "4F" bulgularının gruplara göre dağılımı gösterilmiştir. "4F" bulguları tek tek düşünüldüğünde gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir. ($P>0,05$).

Tablo III'de ise "4F" özelliklerinden birini, 2'sini, 3'nü veya 4'nü bir arada bulunduran hastaların gruplara göre dağılımı gösterilmiştir. Kolelitiazis grubunda "4F" bulgusunun hepsini taşıyan hasta oranı (%33.37), kontrol grubuna göre (%14.54) daha yüksekti ve iki grup arasındaki fark istatistiki manada anlamlı idi ($P<0,05$). "4F" özelliklerinden 3'nü veya 2'sini bir arada bulunduran hastaların dağılımı bakımından

gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$).

Bizim çalışmamızda, safra taşı etyolojisinde suçlanan hematopoetik sistem patolojilerine (Konjenital eritrosit membran defektleri, Maling kan hastalıkları, Hipersplenizm ve Kan transfüzyon reaksiyonları) her iki grupta rastlanmadı.

TARTIŞMA

Günümüzde gelişmiş ülkelerde safra taşlarının %80'nini kolesterol taşlarının oluşturduğu ve bu toplumlarda safra taşı prevalansının %10 civarında olduğu bilinmektedir(1). Bu açıdan bakıldığında önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Safra taşı oluşumunun patogenezi henüz tam aydınlığa kavuşmamıştır. Safranin kolesterol ile süpersatürasyonu, destabilizasyonu ve safra kesesi stazını içine alan multifaktöryel bir patogenezi modeli günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir, çünkü her faktör tek başına taş oluşumunu izah edememektedir(1). Misal olarak; kolesterol taşları için süpersatüre safra gerektiği halde, her süpersatüre safrada taş gelişmemektedir(2). Safra da kolesterolün süpersatürasyonuna, destabilizasyonuna ve safra kesesinde safranin stazına sebep olabilecek faktörler safra taşı etyolojisinde suçlanmaktadır(1). En yaygın olarak suçlanan faktörleri içine alan bu çalışmamızda, safra kesesinde taşı olan ve olmayan gruplar arasında etyolojik faktörler bakımından anlamlı bir fark bulamadık.

Oral kontraseptif kullanımının, safra taşı patogeneziindeki yeri henüz kesinlik kazanmamıştır. Oral kontraseptiflerin safrada süpersatürasyona sebep olduğu, safra kesesi motor fonksiyonunu etkilemediği bildirilmiştir(3-6). Buna paralel

Tablo III: "4F" özelliklerinden, birinin, ikisinin, üçünün ve dördünün bir arada bulunmasına göre dağılım.

Gruplar	n	n 4F %	n 3F %	n 2F %	n 1F %
Kontrol Grubu	55	8 14.54	12 21.81	6 10.9	4 7.27
Kolelitiyazis Grubu	166	56 33.73	32 19.27	21 12.65	12 7.22
P		P= 0,0354 A	P= 0,739 AD	P= 0,761 AD	P= 0,636 AD

A: Anlamlı AD: Anlamlı değil

olarak, oral kontraseptiflerin safra taşı oluşma riskini arttırdığını belirten yazarlar olduğu gibi, (3,7-9) bu görüşe katılmayan yazarlarda vardır (10-16). Bizim çalışmamızda kolelithiasis grubunda oral kontra-septif kullanım oranı, kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı olmamıştır ($P=0,37$).

Metabolizma bozuklukları da safra taşı etyolojisinde suçlanmıştır. Bunlardan en yaygın olarak bilineni Diabetes Mellitus'tur (DM). DM ile safra taşı arasındaki ilişkiler oldukça kompleksdir. Diabetik nöropatiye bağlı olarak safra kesesi motor fonksiyonunun bozulduğu bildirilmiştir (17-20). Yapılan bir çalışmada (21) diabetli hastalarda safra litojenik indeksi yüksek olarak bulunurken, diğer bir çalışma (22) bu görüşü desteklememiştir. Diabetin insülinle yapılan regülasyonundan sonra safranin litojenik indeksinin arttığına dair delillerde vardır (23). Bu çelişkili bilgiler ışığında DM ile safra taşı arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren yazarlar (20,24-28) olduğu gibi, bunun tersini ifade eden yazarlar da vardır (29-33). Bizim de kolelitiyazisli grupta DM'li hasta sayımız (7, %4.21) fazla olmasına rağmen kontrol grubu (2, %3.63) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0,606$).

Serumda bulunan LDL-kolesterolün hergün %70'i karaciğere alınır. Burada VLDL-kolesterole çevrilir ki VLDL-kolesterol ile CSI (Kolesterol Saturasyon İndeksi) arasında pozitif bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (34). HDL-kolesterolün ise daha çok safra asidi sentezinden sorumlu olduğu ve CSI ile arasında ters bir ilişki olduğu belirlenmiştir (35,36). Serum kolesterolünün artması karaciğerde VLDL kolesterol yükünü de arttıracaktır. Karaciğerin metabolik ihtiyacından fazla lipid yükü gelirse bunlar safrada atılacaktır. Safrada artan serbest yağ asit-

leri, safra kesesinin musin sekresyonunu artırır ki, bunun safra destabilizasyonuna yol açarak taş oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir (35,37-40). Ancak literatürde serum lipidleri ile safra taşları arasındaki ilişki hakkında çelişkili ifadeler vardır; hiperlipidemi ile safra taşı arasında ilişkinin olduğunu belirten yazarların (28,35) yanında serum lipidleri ile safra taşları arasında ilişki bulunmadığını bildiren yazarlarda vardır (36,41,42). Serimizde kontrol grubu hastalarda hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi oranı daha yüksekti (Tablo I) ve kolelitiyazis grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı idi ($P<0,05$). Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi safra taşı olan hastalarda anlamlı şekilde az görüldüğünden, taş etyolojisinde suçlu bulunamamıştır.

1947 yılında ilk defa Majoor ve Suren (43) tarafından bildirildiğinden beri gastrik cerrahiden sonra safra taşının komplikasyon olarak geliştiğine dair birçok yayın vardır (44-48). Vagotomiden sonra ise safra kesesinin kontraksiyon kabiliyetinin bozulduğu bildirilmektedir (49-51). Mideden duodenuma geçen besinlerin burada kolesistokinin salınımını uyarak safra kesesinin kontraksiyonuna sebep olduğu bilinen bir gerçektir (52). Billroth II şeklinde yapılan ameliyatlarda ise duodenum by pass edilmesine rağmen yapılan bir çalışmada Billroth I ve II ameliyatlarından sonra safra taşı gelişme prevalansının değişmediği bildirilmiştir (47). Johnson ve Mc Dermott gastrektomize hastaları normal sağlıklı kişilerle karşılaştırıldıklarında açlık ve postprandial kolesistokinin düzeylerinin gastrik rezeksiyon yapılan hastalarda daha düşük olduğunu bildirdiler (53). Bizim serimizde de taşlı kolesistiti olan hastalarda geçirilmiş gastrik operasyon oranı daha fazla olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi. Lite-

ratürdeki bilgilerin aksine gastrik operasyonların safra taşı oluşumunda, kolelitiyazis ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farkın bulunmayışı belkide gastrektomilerden ne kadar süre sonra safra taşının geliştiğine dair bilginin henüz netleşmemesine bağlıdır. Hastaların gastrik operasyon dışında geçirdikleri diğer operasyonlar bakımından da iki grup arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir.

Safra taşı oluşumu ile sigara içimi arasındaki ilişki karışıktır. Safra kesesi epiteli tarafından salgılan glikoprotein yapıda mukusun kolesterol taşı için potent bir çekirdek oluşturuvcu faktör olduğu bilinmektedir(1,54,55). Safra kesesinin bu mukus sekresyonu prostoglandinler tarafından stimüle edilmekte ve aspirin tarafından inhibe edilmektedir(56). Prostaglandin sentezini inhibe eden sigaranın da, (57,58) bu yolla safra taşı oluşumunu önleyeceği düşünüldükten yapılan bir çalışmada; semptomatik safra taşlarının daha çok sigara içmeyenlerde görüldüğü bildirilmiştir(59). Sigara içimi ile plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol azlığı, arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu durum ise safra taşı oluşumu ile pozitif yönde etkilidir (60-62). Yapılan iki epidemiyolojik çalışmada sigara içimi ile safra taşı arasında ilişki belirlenememiştir(24,30). Yine yapılan başka bir çalışmada sigara içimi ile safra taşı oluşumu arasında erkeklerde pozitif bir ilişki gösterirken, kadınlarda belirlenememiştir(29). Yaptığımız çalışmada safra taşı olanlarla olmayanlar arasında, sigara içme oranı bakımından anlamlı bir fark bulamadık ($P>0,05$).

Alkol alımının, hepatik konjugasyon enzim değişiklikleri ve intravasküler hemolize (63,64) bağlı olarak safra taşı oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak yapılan bir klinik çalışmada alınan alkol miktarı ile safra taşı oluşumu arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir(65). Az miktarda alkol alımının safra taşı gelişme riskini azalttığını belirten bu çalışmaya karşılık (66), alkolik sirozda safra taşı frekansının arttığına dair birçok yayın vardır(67-69). Sirozun tipinin safra taşı oluşumunda etkili olmadığı, genel manada siroz gelişen hastalarda östrojenin artımına bağlı olarak safra taşının geliştiği bildirilirken(80); alkolizm, siroz gelişmede

safrada taşınan önemli bir faktör olmuştur(71). Fakat yapılan etyolojik bir çalışmada alkol alımı ile safra taşı arasında bir ilişki belirlenememiştir(59). Teorik olarak safra taşı oluşumunda suçlanmasına rağmen alkol alımı ile ilgili yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda tek başına safra taşı oluşumunda anlamlı bir risk faktörü olarak yer alamamıştır. Nitekim bizim çalışmamızda da safra taşı olanlarla olmayanlar arasında, alkol alımı bakımından bir fark belirlenememiştir. Belkide diğer faktörlerle beraber stimüle edici bir faktör olabilir.

Safra taşlarında ailevi yatkınlık olduğu ve 1. derece akrabalarda normal gruba göre iki kat daha fazla kolelitiyazise rastlandığı bildirilmiştir(72). Ancak bu görüşten yola çıkarak yaptığımız araştırmada biz böyle bir ilişkiyi belirleyemedik. Her ne kadar 1. derecede akrabalarında safra taşı bulunma oranı kolelithiasis grubunda (%14.45), kontrol grubuna (%10.90) göre daha fazla isede (Tablo I) aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). Biz ailevi yatkınlıktan daha ziyade safra taşının sonradan kazanılan bir hastalık olduğunu ve konjenital yatkınlık etkisinin, diğer faktörlerle beraber bulunduğu katkı olabileceğini düşünüyoruz.

Safra taşının, "4F" özelliklerini (Fatty, Forty, Female, Fertility) taşıyan kimselerde daha çok görüldüğü uzun süreden beri iddia edilmektedir(1). Şişman kişilerde safra asidi havuzu ve sekresyonu normal olduğu halde kolesterolün bilier sekresyonunun arttığı; bu kişilerin kolesterolü fazla aldığı ve fazla sentez ettiği, böylece supersatüre bir safranın geliştiği bildirilmektedir(1,73,74). Yapılan birçok çalışmada safra taşının şişman kişilerde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir(29,30,66,75-77). Ancak şişmanlık ile safra taşı oluşumu arasında ilişkinin belirlenemediği çalışmalarda vardır (10,28,78). Bizim çalışmamızda da böyle bir ilişki gösterilememiştir. Kolelitiyazisli grupta şişman hasta oranı (%51.20) yüksek olmasına rağmen kontrol grubu(%34.54) ile arasında anlamlı bir fark gözlenememiştir ($P>0.05$). Bu farklı bulgular şişmanlıktaki taş oluşum mekanizmasıyla uyum içerisindedir, çünkü her supersatüre safrada taş gelişmemektedir.

Yapılan bir hayvan deneyinde yaş ilerledikçe safra kesesinin, kolesistokinine karşı sensitivitesinin azaldığı belirlenmiştir(79). Yaş ilerledikçe kolesterolün sekresyonu ve saturasyonunun arttığı ve safra asid havuzunun ve sekresyon hızının azaldığı bildirilmiştir(80). Yaşlı bayanlarla genç bayanlar karşılaştırıldığında ise, yaşlı bayanların daha fazla saturasyon indeksine sahip olduklarıda ortaya konmuştur(81). Yaş ilerledikçe safra taşı gelişme riskinin arttığını belirten birçok çalışma vardır(11,28,82-84). Bizimde kolelitiazis grubundaki hastalarımızın %72.28'i 40 yaş üzerinde idi. Safra taşı bulunmayan kontrol grubumuzdaki hastaların da %65.45'i 40 yaş üzerinde idi ve iki grup arasında bu oranlar bakımından anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$). Bu bize yaşlı olsalarda aynı yaş grubu içerisinde bulunan hastaların safra taşı gelişmesi bakımından farklı risk gruplarında olabileceklerini gösterdi. Nitekim bu görüşü destekleyen çalışmalarda mevcuttur(85).

Safra taşının genellikle dominant olarak bayanlarda görüldüğü bilinmektedir. Ancak yaş ilerledikçe erkeklerdeki prevalansın bayanlara yaklaştığıda belirlenmiştir(86). Yapılan birçok çalışmada (30,74,87,88) kolelithiasisli hastaların çoğunu bayanlar oluştururken, bazı yazarlar cinsiyet farkının olmadığını bildirmişlerdir (28,89,90). Brett ve Borker (91) yaptıkları bir taramada ise erkeklerin dominant olduğu tek bir yayın belirleyebilmişlerdir. Bizim kolelitiazisli grubumuzda da bayanlar ağırlıktadır(%73.49). Kontrol grubumuz (%56.36) ile kolelitiazisli grubumuzdaki bayanların oranları arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır($P>0,05$). Çalışmamız tek başına düşünüldüğünde cinsiyet faktörünün safra taşı gelişmesinde rolü olmadığı fikrini desteklemiştir.

KAYNAKLAR

1. Paumgartner G, Sauerbruch T. Gallstones: pathogenesis. *The Lancet* 338: 1117-1121, 1991.
2. Strasberg SM, Toth JL, Gallinger S, Harvey PRC. High protein and total lipid concentration are associated with reduced metastability in an early stage of cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* 98: 739-46, 1990.
3. Van Der Werf SDJ, Van Berge Hene Govwen GP, Ruben AT, Palsma DMH. Biliary lipids, bile acid metabolism, gallbladder motor function and small intestinal transit during ingestion of a sub fifty oral contraceptive. *J. Hepatol* 4: 318-326, 1987.

Bayan seks hormonlarının safra taşı oluşumundaki etkisi uzun süreden beri bilinmekte ve tartışılmaktadır(92). Hamileliğin son iki trimestrinde safra kesesinin boşalmasının azaldığı ve bunun progesteron reseptörleri üzerinden olabileceği bildirilmiştir(11,93,94-96). Bu görüşü destekleyen ve hamilelikte safra taşı riskinin arttığını belirleyen araştırmalarda vardır(16,30,97-100). Ancak hamilelik sayısı ile safra taşı riski arasında ilişkiye ait çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Hamilelik sayısı arttıkça safra taşı riskinin arttığını bildiren yazarlar (7,11,42,60,66) olduğu gibi hamilelik sayısının safra taşı riskini etkilemediğini belirten yazarlarda (75,101) vardır. Bu çalışmada da kolelitiazis ile kontrol grubunda 3 ve daha fazla çocuğa sahip olan hasta oranları arasında anlamlı bir fark bulamadık. Batı ülkelerinden farklı olarak ülkemizde kadınların çoğu multipardırlar. Bu bulgular bizi doğum sayısı ile safra taşı arasında direk bir ilişki olduğu fikrinden uzaklaştırdı.

Çalışmamızda ilginç olarak ortaya çıkan bir konu da; "4F" özelliklerini ayrı ayrı incelediğimiz zaman kolelitiazis ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yokken ($P>0,05$), "4F" özelliklerinin dördünde beraber bulunduran hastalarda kolelitiazis (%33.73) ve kontrol grubu (%14.54) arasında anlamlı bir fark vardı ($P<0,05$) (Tablo III). Bu özelliklerden 3'ünü ve 2'sini bir arada bulunduran hastalar bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak etyolojide suçlanan faktörler tek, tek değilde bir araya geldiklerinde safra taşı oluşumunu hızlandırabilirler, diyebiliriz.

4. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F: Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N. Engl. J Med* 302:362-364, 1980.
5. Bennion LJ, Mott DM, Howard BV: Oral contraceptives raise the cholesterol saturation of bile by increasing biliary cholesterol secretion. *Metabolism* 29: 18-21, 1980.
6. Kern F, Everson GT. Contraceptive steroids increase cholesterol in bile: mechanisms of action. *Journal of Lipid Research* 28: 828-839, 1987.
7. Scragg RKR, McMicheal AJ, Seamark RF: Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gallstone disease-a case control study. *Br. Med J* 288:

- 1795-1799, 1984.
8. Kern F, Everson GT, De Marck B et al. Biliary lipids, bile acids and gallbladder function in the human female: effects of contraceptive steroids. *J. Lab. Clin Med.* 95: 798-805, 1982.
 9. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Oral contraceptives, versus thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumors. *Lancet* 1: 1399-1404, 1973.
 10. Van Beek EJR, Farmer K.C.R, Millard DM, and Brummelkamp W.H. Gallstone disease in women younger than 30 years. *The Netherlands Journal of Surgery* 43: 60-62, 1991.
 11. Basso L, Mc Collum PT, Darling MRN et al. A study of cholelithiasis during pregnancy and its relationship with age, parity, menarche, breast-feeding, dysmenorrhea, oral contraception and a maternal history of cholelithiasis. *Surgery Gynecol Obstet* 175: 41-46, 1992.
 12. Barbara I, Sama C, Morselli Labate AM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: The Sirmione study. *Hepatology* 7: 913-917 1987.
 13. Layde PM, Vessey MP, Yeates D. Risk factors for gallbladder disease. A cohort study of young women attending family planning clinics. *J. Epidemiol Comm Health* 36: 274-278, 1982.
 14. Royal College of General Practitioners. Oral contraceptive study: Oral Contraceptives and gallbladder disease. *Lancet* 2: 957-959, 1982.
 15. Maurer KR, Everhart JE, Knowler WC, et al. Risk factors for gallstone disease in the Hispanic populations of the United States. *Am J Epidemiol* 131: 836-844, 1990.
 16. Jorgensen T. Gallstones in a Danish population: Fertility period pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 29: 433-439, 1988.
 17. Braverman DZ. The lack of effect of metaclopramide on gallbladder volume and contraction in diabetic cholecystoparesis. *Am J Gastroenterol* 81: 960-962, 1986.
 18. Shreiner DP, Sarva RP, Van Thiel D, Yingvorpan N. Gallbladder function in diabetic patients. *J Nucl Med* 27: 357-360, 1986.
 19. Gitelson S, Schwartz A, Fraenkel M, Chowars I. Gallbladder dysfunction in diabetes mellitus. The diabetic neurogenic gallbladder. *Diabetes* 12: 308-12, 1963.
 20. Knowler WC, Carraher MJ, Pettitt DJ. Diabetes mellitus, obesity, and cholelithiasis. In: Baumgartner G, Stiehl A, Geroc W (eds). *Biological effects of bile acids*. MTP Press, Lancaster, pp 85-91, 1991.
 21. Ponz de Leon M, Ferrenderes R, Carulli N. Bile lipid composition and bile acid pool size in diabetes. *Dig Dis* 23: 710-716, 1978.
 22. Haber GB, Heaton KW. Lipid composition of bile in diabetes and obesity-matched controls. *Gut* 20: 518-522, 1979.
 23. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N. Engl J. Med* 296: 1365-1321, 1977.
 24. Diehl AK, Stern MP, Ostrower VS, Friedman PC. Prevalence of clinical gallbladder disease in Mexican-American Anglo, and Black women. *South Med J*, 73: 438-443, 1980.
 25. Hanis CL, Ferrell RE, Tulloch BR, Schull WL. Gallbladder disease epidemiology in Mexican Americans in Starr County, Texas. *Am J Epidemiol* 122: 820-829, 1985.
 26. Kono S, Kochi S, Ohyama S, Wakisaka A. Gallstones serum lipids and glucose tolerance among male officials of self-defence forces in Japan. *Dig. Dis Sci* 7: 839-844, 1988.
 27. Kalser MH, Schoenfield LJ, Marks JW, Tompkins RK. Cholelithiasis In: Berk JE, ed. *Bockus gastroenterology*. Vol. 6, 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 3619-3642, 1985.
 28. Lu S, Chang W, Wang L et al. Risk factors for gallstones Among Chinese in Taiwan. A community Sonographic Survey. *J. Clin. Gastroenterol.* 12: 542-546, 1990.
 29. Jorgensen T. Gallstones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut* 30: 528-534, 1989.
 30. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis* 30: 273-292, 1966.
 31. Honore LH. The lack of a positive association between symptomatic cholesterol cholelithiasis and clinical diabetes mellitus. A retrospective study. *J. Chronic Dis* 33: 465-469, 1979.
 32. Diehl AK, Elford J. Gallstone disease in diabetics: Analysis using multiple-cause mortality tables. *Public Health* 95: 261-263, 1981.
 33. Zahor Z, Sternby NH, Kagon A, Uemura K, Vanecek R, Vichert AM. Frequency of cholelithiasis in Prague and Malmo. An autopsy study. *Scand J Gastroenterol* 9: 3-7, 1974.
 34. Alvero D, Angelico F, Attili AF, et al. 1986 Plasma lipid lipoproteins and biliary lipid composition in female gallstone patients. *Biomed Biochim Acta* 6: 761-768.
 35. Janowitz P, Wechsler JG, Kuhn K, et al. The relation between serum lipids, nucleation time and biliary lipids in patients with gallstones. *Clin Invest* 70: 430-436, 1992.
 36. Thornton JR, Heaton KW, Mac Ferlane DG. A relation between high-density lipoprotein cholesterol and bile saturation. *Br Med J* 283: 1352, 1354, 1981.
 37. Burnstein MJ, Ilson RG, Petrunka CN, Taylor RD, Strassberg SM. Evidence for a potent nucleating factor in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 83: 801-807, 1983.
 38. Harvey PR, Rupar CA, Gallinger S, Petrunka CN, Strassberg SM. Quantitative and qualitative comparison of gallbladder mucus glycoprotein from patients with and without gallstones. *Gut* 27: 374-381, 1986.
 39. La Mont JT, Turner BS, Di Benedetto D, Handin R, Schafer AI. Arachidonic acid stimulates mucin secretion in prairie dog gallbladder. *Am J Physiol* 245: 92-98, 1983.
 40. Lee SP, La Mont LT, Carey MC. Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones studies in the prairie dog. *J Clin Invest* 67: 1712-1723, 1981.
 41. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology* 99: 843-849, 1990.
 42. Angelico F and the Grepco group. Factors associated with gallstone disease: observations in the Grepco

- study: In Paumbartner G, Stiel A, Geroc W (eds) Biological effects of bile acids. MTP press, Lancaster, pp 185-192, 1985.
43. Majoor CLH, Suren Th JJ. Gallbladder complications following resection of stomach for peptic ulcer. *Br Med J* II: 8, 1947.
44. Fletcher DM, Clark CG. Gallstone and gastric surgery. A review. *Br J Surg* 55: 895, 1968.
45. Horwitz A, Kirson SM. Cholecystitis and cholelithiasis as a sequel to gastric surgery. A clinical impression. *Am J Surg* 109: 760, 1965.
46. Griffith JMT, Holmes G. Cholecystitis following gastric surgery. *Lancet* II: 780, 1964.
47. Seqawa K, Niwa Y, Arisawa, T et al. The prevalence of gallstones in gastrectomized patients. A Comparative Study in a Large Population. *Jpn J med* 30: 424-428, 1991.
48. Lundman T, Orinius E, Thorsen G. Incidence of gallstone disease following partial gastric resection. *Acta Chir Scand* 127: 130, 1984.
49. Sapala MA, Sapala JA, Soto ADR, et al. Cholelithiasis following subtotal gastric resection with truncal vagotomy. *Surg Gyn Obstet*. 148: 36, 1979.
50. Ihasz M, Griffith CA. Gallstone after vagotomy. *Am. J. Surg* 141: 48, 1981.
51. Shaffer EA. The effect of vagotomy on gallbladder function and bile composition in man. *Ann Surg* 195: 413, 1982.
52. Ryan JP. Motility of the gallbladder and biliary tree in: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Johnson LR, Ed Raven Press, New York, 1981.
53. Johnson AG, Mc Dermott SJ. Sensitive bioassay of cholecystokinin in human serum. *Lancet* II: 589, 1973.
54. Lee SP, La Mont JT, Carey MC: Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones. *J. Clin Invest* 67: 1712-1723, 1981.
55. Pennson JP, Foster SNE: Mucus glycoprotein content of human cholesterol gallstones. *Digestion* 36: 132-140, 1987.
56. Lamarte WW, Lamont JJ, Hale W, Booker ML, Scott TE, Turner B: Gallbladder prostoglandins and lysophospholipids as mediators of mucin secretion during cholelithiasis. *Am J Physiol* 251: 6701-6709, 1986.
57. Quimby GF, Bonnice CA, Burstein SH, Eastwood GL: Active smoking depresses prostoglandin synthesis in human gastric mucosa. *Ann Intern Med* 104, 619, 1986.
58. Modley RJ, Rhods J, Williams G, Tavares IA, Bennett A: Smoking, eicosanoids and ulcerative colitis. *J Pharma Pharmacol* 42: 288-289, 1990.
59. Rhodes M, Venables CW. Symptomatic gallstones a Disease of Non Smokeia? *Digestion* 49: 221-226, 1991.
60. Scragg RKR, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gallstone disease: A case control study. *Br. Med J*. 289: 521-525, 1984.
61. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones GIL. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*. 62[Suppl IV]: 70-76 1980.
62. Stamford BA, Matter S, Fell RD, Sady S, Cresenia MK, Papanek P. Cigarette smoking, physical activity, and alcohol consumption. Relationship to blood lipids and lipoproteins in premenopausal females. *Metabolism* 33: 585-590, 1984.
63. Di padova C, Tritapepe R, Rovagnadi P, et al. Effect of ethanol on biliary unconjugated bilirubin and its implication in pigment gallstone pathogenesis in humans. *Digestion* 24:112-117, 1982.
64. Wisloff E, Boman D. Haemolytic anemia in alcohol abuse. *Acta Med Scand* 205: 237-42, 1979.
65. Pixley F and Mann J. Dietary factors in the aetiology of gallstones: a case control study *Gut*, 29: 1511-1515, 1988.
66. Scragg RKR, Mc Michael AJ, Baghurst PA. Diet alcohol, and relative weight in gallstone disease: A case control study *Br Med J*, 288: 1113-1119, 1984.
67. Nicholas P, Rinaudo Pa, Conn HO. increased incidence of cholelithiasis in Lannae's cirrhosis. *Gastroenterology* 63: 112-121, 1972.
68. Samuel D, Sattouf E, Degott C, et al. Cirrhose et lithiase biliare en France. Une etude necropsique *Gastroenterol Clin Biol* 12: 39-42, 1988.
69. Schwesiger WH, Kurtin WE, Levine BA, et al. Cirrhosis and alcoholism as pathogenetic factors in pigment gallstone formation. *Ann Surg* 201: 319-322, 1985.
70. Fornari F, Civerdi G, Buscarini E et al. Cirrhosis of the Liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig. Dis Sci* 35: 1403-1408, 1990.
71. Shwesinger WH, Kurtin WE, Levine BA, Page CP. Cirrhosis and alcoholism as pathogenetic factors in pigment gallstone formation. *Ann Surg* 201: 319-322, 1985.
72. Bouchier IA. Gallstones: formation and epidemiology In: *Surgery of the Liver and Biliary Tract* (Ed) Blumgart LH. William clowes Limited, Beccles and London pp: 503-516, 1990.
73. Kern F Jr, Mc Kinley C, Showalter R. Differences between subjects with and without radiolucent gallstones: responses to dietary cholesterol. *Gastroenterology* 100: A760, 1991.
74. Bennion LJ, Grundy SM. Risk factors for the development of cholelithiasis in man. *N. Engl J. Med* 299: 1161-1167, 1978.
75. Pinxley FJ, Wilson DJ, Mc Peterson K, Mann JI. Effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *Br Med J*, 291: 11-12, 1985.
76. Barbara L, Sama C, Labate AMM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the sirmione study. *Hepatology* 7: 913-917, 1987.
77. Williams CN, Johnston JL. Prevalance of gallstones and risk factors in caucasian women in a rural Canadian community. *Can Med Assoc J* 120: 664-668, 1980.
78. Janzon L, Aspelin P, Eriksson S, et al. Ultrasonographic screening for gallstone disease in middle aged women. *Scand J Gastroenterol* 20: 706-710, 1985.
79. Poston GJ, Draviam EJ, Yao CZ and et al. Effect of age and sensitivity to cholecystokinin on gallstone formation in the guinea pig. *Gastroenterology* 98: 993-999, 1990.
80. Ernerson K, Nilsell K, Leizd B, Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N Engl J Med* 313: 277-282, 1985.
81. Valdivieso V, Palma R, Wunkhaus R, and others. Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. *Gastroenterology*

- 74: 871-874, 1978.
82. Barker DJP, Gardner MJ, Power C, Hutt MSR. Prevalence of gallstones at necropsy in nine British towns: a collaborative study. *BMJ* 4: 1389-1392, 1979.
 83. Hwang WS. Cholelithiasis in Singapore. Part I: necropsy study. *Gut* 11: 141-148, 1970.
 84. Stitnimankorn T. The necropsy incidence of gallstones in Thailand. *Am J Med Sci* 240: 349-952, 1960.
 85. Bainton D, Davies GT, Evans KT, Gravelle IH. Gallbladder disease-prevalance in South Wales industrial town. *N Engl J Med* 294: 1147-1149, 1976.
 86. Bates T, Harrison M, Lowe D, Lawson C, Padley N. Longitudinal study of gallstone prevalence at necropsy. *Gut* 33: 103-107, 1992.
 87. Hsu SC, Ho KJ, Chen JS, Chen YR. Biliary composition and excretion in chinese and its relation ship to cholelithiasis. II. Epidemiological and pathological studies. *J. Formosan Med Assoc* 78: 670-687, 1979.
 88. Wechsler JG. Enviromental factors and gallstones. In: Swobodnik W, Dit Schuneit H, Soloway RD, eds. Gallstone disease: pathophysiology and therapeutic approches. Berlin, Germany: Springer 87-92, 1990.
 89. Ker CG, Sheen PC. A clinical comparision of intrahepatic gallstones and other gallstones. *J. Surg Assoc Roc* 19: 335-42, 1986.
 90. Yuan CY, Yuan CC, Yuan CK, et al. Epidemiological study of biliary disease in southern Taiwan an ultrasonic study of general population. *J. Tokyo Women Med Coll* 57: 807-812, 1987.
 91. Brett M, Berker DJP. The world distribution of gallstones. *Int J Epidemiol* 5: 355-341, 1976.
 92. Russo F, Cavallini A, Messa C, et al. Endogenous sex hormones and cholesterol gallstones: A case-control study in an Echographic Survey of Gallstones. *The American Journal of Gastroenterology* 88: 712-717, 1993.
 93. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 302: 362-364, 1980.
 94. Maringhini A, Marceno MP, Lanzarone F, et al. Sludge and stones in gallbladder after pregnancy. Prevalence and risk factors. *J Hepatol* 5: 218-223, 1987.
 95. Ranelletti FO, Piantelli M, Farinon AM et al. Estrogen and progesterone receptors in the gallbladders from patients with gallstones. *Hepatology* 14: 608-612, 1991.
 96. Daignault PG, Fazekas AG, Rosenthal L, and Fried GM. Relationship between gallbladder contraction and progesterone receptors in patients with gallstones. *Am J Surg* 155: 147-151, 1988.
 97. Everson GT, Mc Kinley C, Lavson M, Johnson M, Kern F. Gallbladder function in the human female. Effect of the ovulatory cycle, pregnancy and contraceptive steroids. *Gastroenterology* 81: 711-719, 1982.
 98. Fried GM, Ogden D, Fagan CJ, Wiener I et al. Comparison of cholecystokinin release and gallbladder emptying in men and in women at estrogen and progesterone phases of the menstrual cycle. *Surgery* 95: 284-289, 1984.
 99. Stauffer RA, Adams A, Wygal J, Lavery JP. Gallbladder disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 144: 661-664, 1982.
 100. Joergsen T. Gallstones in Danish Population fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 25: 433-439, 1988.
 101. Maclure K, Hayes KC, Colditz GA and othes, Weight, diet and the risk of symptomatic gallstones in middle aged woman. *N. Engl. J. Med.* 321: 563-569, 1989.