

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAFRA KESESİ TAŞI HASTALIĞININ SERUM RBP4
DÜZEYİ, D VİTAMİNİ, LİPİD PROFİLİ, İNSÜLİN DİRENCİ
VE ÜRİK ASİD DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Bediz Kurt İNCİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. G. Şükrü DUMLU

Temmuz 2016

TEŐEKKÜR

Başta Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Musa Bali olmak üzere; tez danıŐmanım Prof. Dr. G. Şükrü Dumlu' ya, tezimde emeği geŐen değerli hocam DoŐ. Dr. İbrahim Yıldırım'a, biyokimyasal analizlerde emeği geŐen hocam Prof. Dr. Hatice PaŐaoĐlu'na ve tüm diğer hocalarıma teŐekkürlerimi borŐ bilirim.

Tüm hayatımda model aldığım babam Mehmet Kurt'a, özlemlerle andığım annem Hatice Kurt'a , İhtisas eğitimim süresince desteğini eksik etmeyen eŐim uzman Dr. Kamil İnci ve diğer İnci Ailesi üyelerine teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| KISALTMALAR ve SİMGELER..... | iv |
| TABLolar DİZİNİ | v |
| GRAFİKLER DİZİNİ | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | vii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. Safra Taşı Hastalığı..... | 4 |
| 2.1.1 Safra taşı hastalığının tarihçesi | 4 |
| 2.1.2 Safra taşı hastalığının epidemiyolojisi | 5 |
| 2.1.3 Safra kesesi anatomisi..... | 5 |
| 2.1.4 Safra asitleri ve safra taşı oluşumu | 8 |
| 2.1.5 Safra taşı oluşumunda risk faktörleri | 10 |
| a. Yaş..... | 10 |
| 2.2. Retinol Binding Protein 4 | 16 |
| 2.2.1. Retinol binding protein 4 hakkında genel bilgiler ve tarihçesi | 16 |
| 2.2.2. Retinol binding protein 4 ün sentezi ve salınımı..... | 17 |
| 2.2.3. Retinol binding protein 4 ün etki mekanizması | 17 |
| 2.3. D Vitamini | 20 |
| 2.3.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler ve Tarihçesi..... | 20 |
| 2.3.2. D Vitamininin Yapısal Özellikleri | 21 |
| 2.3.3.D Vitamini Sentezi ve Metabolizması | 21 |
| 2.3.4.D Vitamininin Etkileri | 22 |
| 2.3.5.D Vitamini Eksikliği | 24 |
| 2.4. Serum Lipidleri | 25 |

| | |
|---|----|
| 2.4.1. Genel Bilgiler | 25 |
| 2.4.2 Başlıca Lipoproteinler | 26 |
| 2.5. İnsülin Direnci | 28 |
| 2.6. Serum Ürik Asit Düzeyi | 30 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 31 |
| 3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizayını | 31 |
| 3.1.1 Dahil edilme kriterleri | 32 |
| 3.2. Biyokimyasal Ölçümler | 32 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 33 |
| 4. BULGULAR | 34 |
| 4.1. Tanımlayıcı Bulgular | 34 |
| 4.2. Korelasyon Analizleri | 39 |
| 5. TARTIŞMA | 40 |
| 6. ÖZET | 49 |
| 7. SUMMARY | 51 |
| 8. KAYNAKLAR | 53 |

KISALTMALAR ve SİMGELER

| | |
|---------|---|
| Apo | : apoproteinler |
| CETP | : kolesterol ester transfer protein |
| HDL | : yüksek dansiteli lipoprotein |
| HOMA-IR | : homeostasis model assessment-insulin resistance |
| HPLC | : yüksek basınçlı sıvı kromatografisi |
| IDL | : ara dansiteli lipoprotein |
| IRS-1 | : insülin receptor substance |
| ITT | : insülin tolerans testi |
| IVGTT | : intravenöz glukoz tolerans testi |
| LCAT | : lesitin kolesterol açıl transferaz |
| LDL | : düşük dansiteli lipoprotein |
| Lp(a) | : lipoprotein a |
| NOS | : National Osteoporosis Society |
| PTH | : parathormon |
| Rbp4 | : retinol binding protein 4 |
| Std | : standart sapma |
| TG | : trigliserid |
| Vki: | vücut kitle indeksi |
| VLDL | : çok düşük dansiteli lipoprotein |

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1. D vitamini eksikliği nedenleri

Tablo-2. Katılımcıların yaşı ve cinsiyet özellikleri analizi

Tablo-3. Katılımcıların biyokimyasal analizi

Tablo-4. Katılımcıların D vitamini düzeyi analizi

Tablo-5. Katılımcıların serum rbp4 düzeyi analizi

Tablo-6. Katılımcıların D vitamini ve rbp4 düzeyi ile biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon analizi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik-1. Yaş grafiği

Grafik-2. Safra taşı olan ve olmayan hastalarda HDL değerleri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Safra kesesi anatomisi

Şekil-2. Rbp4 etki mekanizması



1. GİRİŞ

Epidemiyolojik bilgilere göre kolelitiazis özellikle Amerikan toplumuna göre daha az sıklıkla olmakla beraber Avrupa, Japonya, Afrika kökenli Amerika popülasyonu içinde sık görülmektedir. ABD’ de Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Taramasında 20-74 yaş arasında safra kesesi hastalığı olan 6,3 milyon erkek 14,2 milyon kadın olduğu tahmin edilmektedir[1].

Kolelitiazis tanısı ve tedavisinin önemi; meydana getirebileceği komplikasyonlar ve semptomlar nedeniyle hayat kalitesini bozması ve morbiditeye neden olabilmesinden ileri gelmektedir. Kolelitiazisin en sık görülen komplikasyonu kolesistit (%80) olup kolanjit, safra kesesi ampiyemi ve perforasyonu gelişebilecek diğer komplikasyonlardandır [1].

Tüm dünyada obezite ve eşlik eden hastalıkların sıklığının epidemik olarak artması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yapılan yeni araştırmalar, yağ dokusunun lipidler için basit bir depolanma yeri olmadığını, aynı zamanda enerji düzenlenmesinin kontrolünde rol alan; endokrin, metabolik ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan önemli bir doku olduğunu ortaya çıkarmıştır[2]. Yağ hücrelerinin dolaşıma çeşitli biyoaktif proteinler salgıladığı gösterilmiştir, Adipositokinler olarak isimlendirilen bu sekretuar proteinler arasında; leptin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1), adipsin, resistin, visfatin, adiponektin, retinol binding protein-4 (rbp4) ve lipokalin-2 bulunmaktadır [2]. Adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen hastalıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir [2].

Yağ hücrelerinden ve yağ dokusunu infiltre eden makrofajlardan salınan adipositokinlerin düşük dereceli kronik inflamatuvar bir duruma sebep olarak insülin direncine ve tip 2 diabete yol açtığı düşünülmektedir[3].

Yağ dokusundan dolaşıma salınan adipositokinlerden biri olan retinol binding protein 4 (rbp4), yeni bir kardiyometabolik risk faktörü olarak görülmektedir. Bu nedenle rbp4 düzeyi yüksekliğinin insülin rezistansını arttırdığı ve metabolik sendrom, tip2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkisi olduğu konusunda araştırmalar yapılmıştır ancak daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir[4].

Metabolik sendrom ile kolelitiazis arasında da güçlü ilişki olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur [5]. Metabolik sendrom insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Dislipidemi, insülin direnci, obezite metabolik sendromun önemli bileşenleri olduğundan ve rbp4 düzeyi bu bileşenlerle ilişkili bulunduğundan tarafımızca önemsenmiştir. Çalışmamızda kolelitiazis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiden kaynaklı rbp4 düzeyinin kolelitiazis olan ve olmayan hasta populasyonundaki düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Metabolik sendromun diğer komponentlerinden olan dislipidemisinde kolelitiazis ile olan ilişkisi konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kuzey Hindistan'da yapılan geniş hasta gruplu bir çalışmada kolelitiazisin hiperlipidemi ile ilişkisi ortaya konmuş ancak bu çalışmada ilişkinin daha çok trigliserit yüksekliği ile alakalı olduğu düşünülmüştür[6]. Bazı çalışmalarda ise kolelitiazis sıklığı ile HDL düşüklüğü arasındaki ilişki saptanmıştır [12].

Metabolik sendromun komponentlerinden bir diğeri de insülin direncidir. İnsülin direnci mevcut olan hastalarda kolelitiazis sıklığında artış olmasıyla ilgili araştırmalar yapılmıştır[7]. Yapılan çalışmalar ışığında tarafımızca

hiperlipideminin ve insülin direncinin de kolelitiazis ile olan ilişkisi saptamak amaçlardan biri olmuştur.

Dolaşımdaki rbp4 düzeyindeki azalmanında egzersiz, diyet, antidiyabetik, antihiperlipidemik ilaçlar gibi bazı metabolik durumu düzenleyen tedaviler ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir [8]. Bu durum göz önüne alınarak hasta ve kontrol gurubundaki bireylerin antihiperlipidemik ilaç kullanılmıyor olması, diyet ve egzersiz durumu ve diyabetes mellitus tanısı olmaması anemnez ve laboratuvar bulgularıyla doğrulanmıştır. Renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, akut hastalık durumu, yoğun bakım ihtiyacı gibi metabolik olmayan bazı hastalıklardada dolaşımdaki rbp4 düzeyinin değiştiği bilinmektedir[8].

D vitamini eksikliği prevalansı Türkiye’de ve dünyada yüksektir. Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği yaklaşık %71 düzeyinde saptanmıştır [9]. Vitamin D’nin birçok biyolojik sistemde rol alması nedeni ile yapılan araştırmalarda düşük vitamin D düzeyi ; trigliserit yüksekliği, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur [10]. İnsülin rezistansı olan hastalarda vitamin D düzeyinin normal popülasyona göre daha düşük bulunduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur [11].

Çalışmamızda bu veriler de göz önünde bulundurularak kolelitiazis etyolojisinde yer alan insülin direnci ve hipertrigliseridemi gibi risk faktörlerine sebep olduğu düşünülen D vitamini eksikliğinin kolelitiazisi olan ve olmayan hasta popülasyonundaki düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışma kapsamında hastaların ürik asit düzeylerindeki değerlendirilmeye alınması planlanmıştır. Ürik asit birikimi ve inflamasyon bir çok hastalığın gelişimde etkili bulunmuştur. Bu durumların en önemlileri insülin direnci ve diyabetes mellitustur. Kolelitiazis etyolojisine yönelik Tayvan’ da yapılan epidemiyolojik bir araştırmada ürik asit düzeyi ve kolelitiazis ilişkisine de bakılmıştır, ancak lojistik regresyon analizi ile yapılan çok değişkenli bu araştırmanın sonucunda pozitif bir ilişki saptanmamıştır. Tek değişkenli analiz

olan çalışmalarda ise kadınlarda kolelitiazis ile ürik asit yüksekliğinin ilişkili olduğu saptanmıştır[13].

Yukarıda belirtilen laboratuvar parametreleri sonucunda çalışmamızda kolelitiazisin öncelikle rbp 4 düzeyi ile ve d vitamini eksikliği ile olan ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. İkincil olarak ise insülin direnci, ürik asit düzeyi, lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri ile olan ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Taşı Hastalığı

2.1.1 Safra taşı hastalığının tarihçesi

Safra taşlarıyla ilgili ulaşabildiğimiz en eski bilgiler Mısır ve Babil’lilere dayanmaktadır. Günümüzden 4000 yıl öncesinde safra kesesi ile ilgili bazı kavramları ve tanımları günlük tıp kullanımı içine Babilliler sokmuşlardır. Ancak safra kesesinde taş oluşabileceği gerçeği MS 5. Yüzyılda Alexander Trallius tarafından gösterilmiştir. Anatomist ve hekim olan Vesalius ise safra taşlarının ilk defa bir hastalık nedeni olabileceğini ortaya atan kişidir. 1420 yılında Floransa’lı patolog Antonio Benevieni karın ağrısı sebebi ile ölen bir kadında safra taşı olduğunu bildirmiştir [14]. Rönesans fizikçisi Paracelsus ise 16. Yüzyılda şarap fiçileri içerisinde tartar oluşumundan esinlenerek insan vücudunda da bulunan sıvıların çökmesiyle taşlar oluşabileceğini ortaya atmıştır ve bu hastalıklara “Tartarik Hastalıklar” ismini vererek yeni bir tartışma açmıştır [15]. Bu gelişmeden sonra en önemli gelişme 1600’lü yıllarda Bormet’in tıkanma sarılığını, Shenk’in ise tıkanma sarılığının nedeninin safra taşı olduğunu göstermesi olmuştur. 18. yüzyılda safra kesesi hastalıklarında cerrahi bilimi geliştirene kadar safra taşı hastalığının tedavisi ilkel ve etkisiz bir biçimde yapılmaktaydı [16].

2.1.2 Safra taşı hastalığının epidemiyolojisi

Safra taşı hastalığı en yaygın ve en maliyetli sindirim sistemi hastalıklarından biridir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması 20-74 yaş arasında 6,3 milyon erkeğin ve 14,2 milyon kadının safra kesesi hastalığı olduğunu tahmin etmektedir [1].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 700.000 kolesistektomi yapılmaktadır ve bunun maliyeti yaklaşık 6.500.000.000 dolar olmaktadır. Hastalığın yerli Amerikan populasyonunda endemik olduğu düşünülmektedir (%60-70) [17]. Daha az olmakla beraber Hint kökenli İspanyollar'da da sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde beyaz populasyonda %10-15 sıklığında görülmektedir. Sıklığı Güney Afrikalı, zenci Amerikalı ve Doğu Asya'lılarda daha azdır [1].

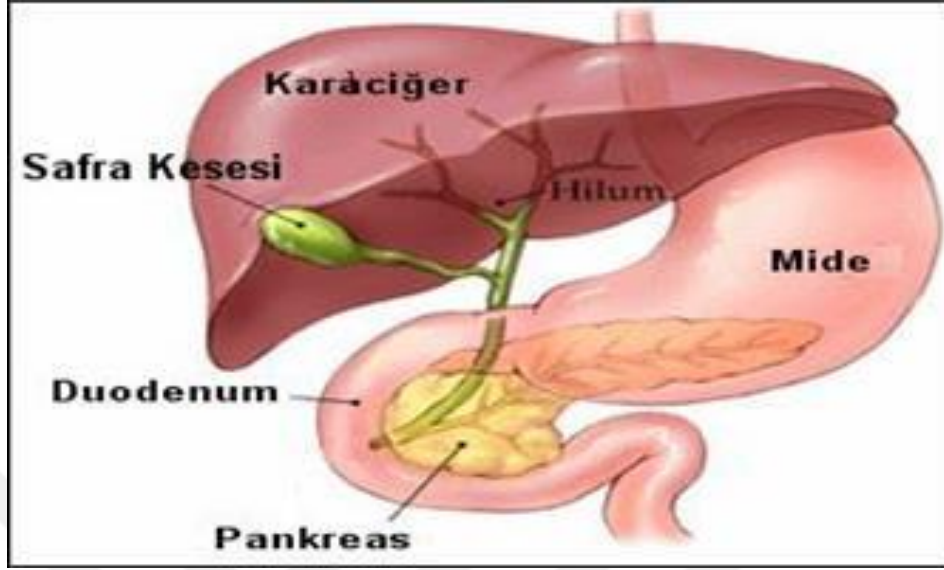
Gelişmiş ülkelerde kolesterol safra taşları daha sık gözükürken (%15 siyah pigment taşı), gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon ve parazit ilişkili safra yolu hastalıkları daha ön plandadır (kahverengi pigment taşı) [17-18].

2.1.3 Safra kesesi anatomisi

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

1-Fundus 2-Gövde 3-Boyun

Safra kesesi fundusu önde ve aşağıda olup karaciğerin ön kenarına, kesenin boyun bölümü ise porta hepatis'e yöneliktir [19]. Safra kesesinin uzunluğu 7-10 cm, genişliği 3-4 cm'dir. Hacmi normalde 30-50 ml kadardır. Fakat duvarları sağlam ve genişleme kabiliyeti yüksek olduğundan yarırtılmadan 200-250 ml. kadar mayı alabilir [20,21]. Safra kesesi anatomisi Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Safra kesesi anatomisi

Safra kesesinin alt yüzü karaciğerin viseral yüzünde bulunan safra kesesi fossasına bağ dokusu uzantıları ile tutunur. Kesenin üst yüzü peritonsuzdur. Alt yüzü ise karaciğerin viseral yüzünü örten periton tarafından örtülmüştür [20]. Safra kesesi fundusu, karaciğerin ön kenarına kadar uzanır. Anterior abdominal duvar ile 9. kostal kartilaj hizasında temas halindedir. İnferior kesimde kolonun hepatic fleksurası ile komşudur. Safra kesesi gövdesi arkaya, yukarıya ve içe doğru bir eğimle yer alır. Üst yüzü karaciğerin safra kesesi fossası ile, alt yüzü ise duodenum 1. ve 2. kısmı ve transvers kolonla komşuluk halindedir.

Boyun ve gövde arasındaki kısma infundibulum veya Hartman poşu denir. Bu bölüm safra taşlarının en sık yerleştikleri yerdir. Safra kesesi boynundaki ve sistik kanalın duvarındaki spiral şekilde müköz membran katlantılarına Heister valvleri adı verilir [19-21].

Kese duvarı tek katlı silindirik epitel ile döşelidir. Mukozada derin girintiler vardır. Bunun altında sirküler ve longitudinal kas lifleri içeren bağ

dokusu vardır. Bu kas dokusu organın kontraksiyonunu sağlar. En dıştaki seroza tabakası kesenin karaciğere temas eden üst yüzü hariç her tarafını örter [19].

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

Venöz drenaj: Sistik ven vasıtası ile olur ve devamında portal ven üzerine dökülür. Submukoz ve subperitoneal tabakalarda çok sayıda lenfatik damar vardır. Bunlar, safra kesesi boynundaki sistik bezleri, ana safra kanalı boynundaki bezlere doğru drene eder. Burada pankreas başından gelen lenfatikler ile anastomoz yapar.

Safra kesesi sınırları: Çölyak plexustan gelir.

Sistik kanal: Safra kesesinin boynundan başlar ve başladığı yerde bir kıvrım yaparak omentum minusun ligamentum hepatoduodenaale parçasının iki yaprağı arasında sola ve aşağıya uzanarak duktus hepaticus communis (ana hepatic kanal) ile birleşir. Sistik kanal, ligamentum hepatoduodenaale içerisinde ilerlerken A.hepatica propria'nın sağında, V.porta'nın da önünde bulunur. Duktus sistikusun duktus hepaticus communis ile birleşme yeri aşağı veya yukarıda olabildiğinden uzunluğu 3-5 cm olabilir. Çapı 3-4 mm dir. Duktus sistikusun içinde mukoza plikaları (Heister plikaları) bulunur ve kanalın duvar yapısı safra kesesininkine benzer [19-22].

Safra yolları: Karaciğer, Couinaud tarafından tanımlanan, her birinin kendine ait portal venöz kanlanması, ayrı hepatic venöz ve biliyer duktal drenajı bulunan sekiz ayrı segmentten oluşmaktadır [23]. İntrahepatik safra kanallarının anatomisi, Couinaud sınıflamasına göre karaciğerin segmental anatomisi ile uyumluluk göstermektedir. Sağ ve sol lobun drenajını sağlayan majör hepatic dallar, segmental duktusların birleşmesi ile meydana gelmektedir [24]. Sağ

hepatik kanalın, sol hepatik kanal ile porta hepatis düzeyinde birleşmesi ile ortak hepatik kanal oluşmaktadır. Porta hepatis ile ampulla Vateri'nin yaklaşık orta kesiminde ise sistik kanalın da katılımı ile birlikte koledok oluşmaktadır [24]. Koledok, pankreatik kanal ile birleşerek duodenum ikinci kıtasında Oddi sfinkterine açılmaktadır.

2.1.4 Safra asitleri ve safra taşı oluşumu

Morfolojilerine göre safra taşları üç gruba ayrılır [25]:

Kolesterol taşları: En sık görülenidir. Tamamen kolesterolden oluşabilir veya büyük kısmını kolesterol oluşturur (en az %50 sini kolesterol oluşturmalıdır). Üç ana defekt safra taşı oluşumuyla ilgilidir .

1. Kolesterol süpersatürasyonu → Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-Co A (3- hidroksi-3-metilglutaril koenzim A) redüktaz aktivitesinde artma ve safra asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan hepatik 7α hidroksilaz aktivitesinde azalma kolesterol sekresyonunun artmasına, safra asidi sentezinin azalmasına yol açar [25,26]. Normal koşullarda ve normal seviyelerde safra asidi sekresyonu durumunda kolesterol, mixed lesitin ve safra asidi miçelleri halinde eriyik durumdadır [27]. Safra asidi sekresyonunun azalması durumunda kolesterol başlıca lesitin vezikülleri halinde taşınır. Veziküller miçellere göre 10 kat daha büyüktür. Deneysel çalışmalar safra taşı oluşumu sürecinde bu veziküllerin esansiyel rolü olduğunu göstermiştir [28]. Kolesterol kristallerinin presipitasyonu öncesinde genellikle bu kolesterolden zengin veziküllerin konglomerasyonu süreci vardır. Hastaların büyük çoğunluğunda süpersatüre kolesterollü safra, artmış kolesterol sekresyonunun bir sonucudur [29-31].

2. Hızlanmış nükleasyon→ Süpersatüre safrada taş oluşumu için ilk adım nükleasyondur. Nükleasyon süpersatüre safradan oluşan kristalin ya da amorf bir partikülün yoğunlaşması ya da kümelenmesi olayıdır ki, bu ya bir miçel ya da vezikülden gelişir [32]. Nükleasyondan sonra kristalizasyon görülür bu

makroskobik taşların oluşumuyla sonuçlanan bir süreçtir [33]. Yapılan çalışmalarda safrada kolesterolün kristalizasyonunu ilerleten ve antagonize eden nükleozan ve antinükleozan proteinlerin varlığını göstermiştir. Müsin glikoprotein tanımlanan en önemli nükleozan proteindir. Bu proteinlerin merkezi kolesterol, fosfolipidler ve bilirubini bağlayabilen hidrofobik bölgeler içerir ve kolesterolden zengin veziküllerin bağlanması hızlanmış nükleasyon sürecine aracılık eder [34]. Vezikül agregasyonu ve füzyonu fizyolojik miktarlarda bulunan müsinin varlığında hızlanmaktadır ki, bu da nükleozan bir etki yapmaktadır [35]. Müsin glikoproteinler normal olarak safra kesesinden devamlı sekrete edilmektedir, ancak litojenik safrada artmış bir müsin sentezi vardır [36]. Ayrıca, model safra sistemlerinde IgG ve IgM, aminopeptidazN, haptoglobin ve α 1-asit glikoprotein gibi diğer bazı nükleozan maddeler de tespit edilmiştir [37]. Model safra sistemlerinde tespit edilen antinükleozan proteinler ise apolipoprotein A1, A2 ve ???bir biliyer glikoproteindir [38,39]. Safra taşı olanlarda kalsiyum karbonat süpersatürasyonu ile birlikte artmış kalsiyum sekresyonu da bildirilmektedir [40].

3. Safra kesesinin hipomotilitesi → Safra taşı olanlarda, artmış açlık volümü ve kolesistokinine yanıt olarak gelişen kontraksiyon sonrası ölçülen artmış rezidüel volümlerle gösterilen bir hipomotilite tespit edilmiştir [41]. Hipomotilite sonuçta staza yol açar ve kese mukozası ile safranın daha uzun süreli teması vezikül formasyonunun artmasına neden olur.

Siyah pigment taşları: Tamamen kalsiyum bilirubinattan ya da kalsiyum, bakır ve büyük miktarlarda müsin glikoproteinlerinin (%20) oluşturduğu polimer benzeri komplekslerden oluşur. En sık siroz ve kronik hemoliz durumlarında görülür [25].

Kahverengi pigment taşları: Bu taşlar genellikle kolesistektomiden sonra safra kanallarında yeniden oluşan taşlardır. Biliyer traktusun infeksiyonunda meydana gelir [25-27]. Kahverengi pigment taşları kalsiyum tuzları ve ankonjuge bilirubin ile değişen miktarlarda kolesterol ve proteinden oluşur. Biliyer sistemdeki bakteri konjuge bilirubinden glukronik asidi hidrolize eden β -

glukronidaz enzimini salgılar ve bu da ankonjuge bilirubin, dekonjuge safra asitlerinin ve doymuş yağ asitlerinin, kalsiyum tuzlarının oluşumuna neden olur [25].

Taşlar safra kesesinde, ana safra kanalında ya da intrahepatik safra kanallarında gelişebilir.

2.1.5 Safra taşı oluşumunda risk faktörleri

a. Yaş

Yenidoğan ve çocuklarda safra taşı gelişimi sık karşılaşılan bir durum değildir. 20 yaş altında safra kesesinde taş mevcut olan olgularda ön planda hemoliz akla gelmelidir [17,18].

Bütün etnik gruplarda safra taşı riski yaşla beraber artmaktadır . Örneğin İtalyanların yaptığı bir çalışmada safra kesesi taşı genç bayanlarda %5–8 oranında iken, bu oran 50 yaş ve üstü bireylerde %25-30'a yükselmektedir. Daha ileri ki yaşlarda taşlar genellikle pigment taşı yerine kolesterol taşı olmaktadır [18]. Yine A.B.D' de yapılan bir çalışmada Meksikalı Amerikan popülasyonda kadın ve erkek cinsiyette ayrı ayrı yaş ile safra kesesi taşı prevalansının arttığı gösterilmiş ve 60-74 yaş arası bayanlarda bu oran %44.1 saptanmıştır [42].

b. Cinsiyet, gebelik, oral kontraseptif kullanımı

Kolelitiazisin sık görüldüğü ülkelerde yapılan araştırmalara göre kolelitiazis kadın cinsiyette daha fazla sıklıkta görülmektedir. Örneğin 2005 yılında Almanya'da yapılan 20-74 yaş aralığında 4.202 kişinin katıldığı bir çalışmada kolelitiazis oranı kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla bulunmuştur[43]. Yine 2015 yılında Nepal'de yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 7/1 saptanmıştır[44].

Kolelitiazisin kadınlarda daha sık görülmesinin altında yatan sebep kadın seks hormonlarıdır; doğurganlık, oral kontraseptif kullanımı, östrojen replasman tedavilerinin kadınlardaki kolelitiazis sıklığının erkeklere oranla daha fazla olmasına sebep olduğu düşünülmektedir[45]. Östrojen ve progesteron karaciğer safra yapımı ve safra kesesi fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir[27,46]. Östrojenler karaciğerden kolesterol salgılanmasını artırıp safra tuzu yapımını azaltır. Progesteron ise safra tuzu yapımını azaltmakla beraber safra kesesi boşalma fonksiyonunu yavaşlatıp staz oluşmasına sebep olur[45-47]. Yeni kuşak 4. Jenerasyon progesteronlardan drospirenone; kolelitiazis ve kolesistektomi sıklığını arttırmaktadır ancak bu artış klinik olarak anlamlı boyutta değildir[48].

Hamilelikle beraber endojen seks hormonlarında artış meydana geldiğinden kadınların %5-30 'unda safra çamuru oluşumu saptanır. Bunların üçte ikisinde safra çamuru kendi kendine rezole olurken üçte birinde mikrolitiazise dönüşmektedir, sonuç olarak %5 oranda gösterilebilir kolelitiazis gelişmektedir[49].

c. Aile hikayesi ve genetik

Kolelitiazis oluşumunda genetik yatkınlık önemli bir faktördür. Araştırmalar kolelitiazisi olan hastaların yakınlarında 5 kata kadar artmış risk tanımlıyorlar[50]. Bu oran dizigotik ikizlerde %6 iken, monozigotik ikizlerde %12 ye çıkıyor[51].

Ancak safra taşı oluşumunda genetik geçiş Mendel kaidelerine göre gerçekleşmemektedir [49,50]. Genler ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi ile olmaktadır. Safra taşı hastalığı ile ilişkilendirilen birden fazla gen vardır→apolipoproteinler E ve B, kolesterol ester transport proteini (CETP) , kolesterol 7 α - hidroksilaz , kolesistokinin reseptör A (CCKAR) , LDL reseptörü (LDLR) ile ilişkili genler bunlardan bazılarıdır[49-51].Ancak henüz

safra taşı oluşumunu açıklayabilecek net bir gen tanımlaması yapılamamıştır. Halen poligenik olduğu üzerinde durulmaktadır.

d. Obezite, düşük fiziksel aktivite, hızlı kilo kaybı ve diyet

Obezite uzun yıllardır bilinen kolelitiazis risk faktörlerinden biridir. Safra taşı oluşumunda özellikle abdominal obezite suçlanmaktadır. Obezite özellikle kadınlarda artmış safra taşı riski ile ilişkilendirilmiştir[12,13,52].

Yapılan çalışmalarda morbid obez (vucut kitle indeksi >32 kg/m²) olan hastalarda yıllık safra taşı geliştirme riski %2 olarak saptanmıştır. Obezite kolesterol yapımında hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA redüktaz enziminin aktivitesini arttırarak kolestrol sentezine yol açar ve safra içerisine kolesterol salınımını arttırır[53,54]. Bu nedenle safra taşı kolesterolle aşırı derece doyması sonucu safra taşı gelişimi artar.

Haftada 5 gün 30 dk süre ile yapılan artmış fiziksel aktivite durumu kilo kaybından bağımsız olarak safra taşı gelişimini azaltmakta, azalmış fiziksel aktivite de safra taşı gelişiminde artışa sebep olmaktadır[55].

Obezite cerrahisi sonrası ve düşük kalorili diyetlerle hızlı kilo kaybı olan hastalarda safra taşı gelişimi %30-70 arasında değişen oranlarda görülmektedir[49]. Obezite cerrahisi sonrası kilo kaybının en hızlı olduğu ilk 6 haftada bu taşlar büyük olasılıkla açığa çıkar[56]. Genellikle bu taşlar asemptomatik olur. %6-17 arasında değişen oranlarda semptomatik hale gelebilir. Bunlar genellikle obezite cerrahisi sonrası ağırlığının %25 den fazlasını kaybedenlerdedir[57,58].

Obeziteye sebep olan yüksek kalorili diyet dışında diyet içeriğinin safra taşı oluşumunu ne derece etkilediği net değildir araştırmakta zordur. Kolesterol, yağ asitleri, karbonhidrat ve baklagillerin safra taşı oluşumuna katkıda buldukları düşünülmektedir. Bunun tersine doymamış yağ asitleri, c vitamini,

kahve, orta düzeyde alkol, kalsiyum ve lifli gıda tüketiminde safra taşı oluşumunu azalttığına yönelik çalışmalarda mevcuttur[59-64].

e.Diyabetes mellitus, insülin direnci

Diyabetes mellitus dünyada yüksek prevalansta görülen metabolik bir hastalıktır. Sıklığı beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili olarak artmaktadır. Kolelitiazis özellikle kadın diyabetik hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan bir sorundur. Diyabetik hastalarda safra taşı ve komplikasyonları yüksek mortalite morbidite ile seyrettiğinden önemlidir. Yapılan çalışmalara ve otopsi serisi bulgularına göre diyabetik hastalarda kolelitiazis sıklığı yüksektir[65].

Tip 2 diyabetik hastalar hiperlipidemi ve obeziteye eğilimli olduklarından ve viseral nöropati nedeni ile safra kesesi boşalma fonksiyonları olumsuz etkilendiklerinden kolelitiazise meyillidirler[66] . Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre açlık ve rezidüel safra kesesi hacmi daha yüksek bulunmuş olup, plazma kolesistokinin proteini ve kolesistokinin reseptör mRNA ekspresyonunun azalmış olduğu saptanmıştır. Bu da diyabetik hastalarda safra kesesi motilitesinde sorun olduğunu düşündürmüştür[67-70].

Diyabetik hasta popülasyonunda safra kesesi taşı prevalansı bakılması için bir çok çalışma yapılmıştır. Örneğin 1976-1984 yılları arasında ABD 'de 12.700 kadın hasta üzerinde yapılan kesitsel araştırma karbonhidrat ağırlıklı beslenme ve yüksek glisemik yükün kolesistektomi sıklığını arttırdığı sonucuna dikkat çekmiştir[71]. 2000-2008 yılları arasınada yapılan 60.734 diyabetik ve 48.116 kontrol hasta arasında yapılan kesitsel araştırmada da diyabetik hastalarda kolelitiazis sıklığı yüksek bulunmuştur[72]. Yine 2005-2007 tarihleri arasında İran 'da yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar saptanmıştır[73].

Ancak tüm araştırmacılar yukarıdaki çalışmalarda elde edilen sonuçlara katılmamaktadır. Özellikle Meksikalı ve Kızıldereli Amerikan popülasyonu içerisinde yapılan popülasyon temelli kesitler araştırmalarda iki hastalık arasında

ilişki saptanmamıştır[74,75]. Bu sebeple 2014 yılında Wen Wang ve arkadaşları 6 vaka-kontrol,3 kohort ve 13 kesitsel araştırma kullanarak bir meta-analiz yapmıştır ve sonucunda diyabetes mellitus ve kolelitiazis arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır[76].

Metabolik sendrom komponentlerinden biri olan insülin direnci Tip 2 diyabetes mellitusu olamayan (HOMA-IR ile hesaplama yapıldığında) hastalarda benzer şekilde kolelitiazis ile ilişkili bulunmuştur[77,78]. Bunu kolesterol ve safra tuzu metabolizmasını değiştirerek yaptığı öne sürülmektedir. Hepatik insülin direnci; safraya kolesterol salınımını artırıp, safra tuzu yapımını ve safra kesesi motilitesini azaltarak kolelitiazise zemin hazırlar[79-81].

f. Serum lipid düzeyleri

Kolesterol ilişkili safra taşları; lipid bozuklukları, diyabetes mellitus ve visceral yağlanma ile ilişkilendirilen metabolik bir sorundur. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleri safra taşı oluşumu ile ilişkilendirilirken hiperkolesteroleminin ilişkisi saptanmamıştır. Dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon, obezite metabolik sendromun bileşenlerini oluşturmaktadır ve kolelitiazis riski metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus ile artmaktadır[82-85].

2012 yılında Nepal’ de yapılan bir çalışmada kolelitiazis hipertrigliseridemi ve hiperkolestrolemi ile ilişkili bulunmuştur [44]. Hiperlipidemi komponentleri ile kolelitiazis arasındaki ilişkiyi ortaya koymak adına daha çok araştırmaya gereksinim vardır.

g. İlaçlar

Octreotid→Uzun etkili bir somatostatin analogudur. Safra kesesi üzerine etkilerini kolesistokininin inhibisyonu ile yapar. Octreotid kullanımı sonrası %50 oranında kolelitiazis gelişimi olur ancak büyük kısmı asemptomatiktir[86-88].

Seftriakson→Üçüncü kuşak sefalosporin grubu içerisinde yer alan bir antibiyotiktir. Safra içerisine metabolize olmadan salınır ve safrada yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Özellikle çocukluk çağında safra çamuru oluşumuna sebep olabilir. Çoğu asemptomatiktir. Tedavi sonlandırılmasından sonra düzelen bir etkidir[89,90].

Tiyazid diüretikler→Tiyazid diüretikler safra içerisindeki kolesterol doygunluğunu arttırarak safra taşı oluşumuna sebep olabilir[91]. Bazı çalışmalarda tiyazid kullanımı ile kolesistit gelişimi arasında korelasyon saptanmış olmakla beraber bunun aksini savunan çalışmalarda mevcuttur. Tiyazid diüretik kullanan kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada normal populasyona göre yeni kullanıcılar için; %36, eski kullanıcılar için; %57 artmış kolesistektomi riski saptanmıştır[92-94].

Bu ilaçların yanı sıra örneğin HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan statin grubu antihiperlipidemik ilaçların safraya kolesterol salımını azaltarak kolelitiazis gelişimini azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur[95].

h. Diğer hastalıklar

Siroz özellikle pigment safra taşları için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Özellikle ileri evre (Child 2–3) ve yüksek BMI olan hastalarda prevalans %25-30 gibidir.Bu durumun biyolojik temelleri net olarak aydınlatılamamış olmakla beraber değişmiş pigment sekresyonu, artmış östrojen seviyesi ve/veya sirozda oluşan anormal safra kesesi motilitesinin neden olabileceği düşünülmektedir [96]. Bunun dışında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve hepatit C enfeksiyonunda kolelitiazisle ilişkilendirilmiştir[13].

İleal hastalıklar ve bunlar nedeniyle yapılan ileal rezeksiyonlar, safra tuzlarının emilim bozukluğuna yol açmaktadır. Emilim bozukluğu enterohepatik dönüşümü sekteye uğratmaktadır. Freemann ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; morbid obezite nedeniyle gastroenterostomi yapılan hastalarda, safra

taşı oluşumu riski % 6,8 olarak saptanmıştır. Bu gruba giren hastalarda taş oluşumuna yol açan mekanizmaların obezite, morbid obezite sonrası aşırı kilo kaybı ve safra tuzlarının emiliminin yapıldığı ileumun mukoza yüzeyinin azalması olduğu düşünülmüştür [97]. İrritabl barsak hastalığı ve kolelitiazis arasındaki tanısal karmaşadan dolayı, irritabl barsak hastalarında kolesistektomi operasyonu sıklığı yüksektir[98]. Chron hastalığında safra taşı oluşma riski 2-3 kat arasında artmaktadır. Bu durum safra asitlerinin emiliminde olan bozulma sonrasında, karaciğerden daha fazla safranin salgılanması ve aşırı satüre olan safranin ise taş oluşumuna yol açması şeklinde açıklanmaktadır [99].

Hematolojik hastalıklardan orak hücreli anemi ve beraberinde kronik hemoliz özellikle yirmi yaş altındaki populasyonda görülen bir kolelitiazis sebebidir. Bilurubin artışı ile ilişkili olarak siyah pigment taşları görülür. Boyut olarak küçük olan bu taşlar koledoga ilerleyebilir ancak safra kanalı dilatasyonundan ziyade hiperbilirubinemiye neden olurlar[100].

2.2. Retinol Binding Protein 4

2.2.1. Retinol binding protein 4 hakkında genel bilgiler ve tarihçesi

Retinol binding protein 4 (rbp4) temel olarak hepatositler tarafından sentezlenerek dolaşıma salınan, dolaşımda vitamin A ve transtiretine bağlı olarak bulunan bir transport proteini'dir. İkincil olarak en çok üretilip dolaşıma salındığı yer ise adipoz dokudur[8]. Rbp ilk olarak 1968 yılında Kanai ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında 1984 yılında Goodman tarafından daha ayrıntılı olarak incelenmiştir ancak 2005 yılına kadar rbp4 hepatositlerden salınan bir transport proteini olarak bilinmekte idi[101]. 2005 yılında Yang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla rbp4'ün adipoz dokudan salınan insülin resistansı ve obezite ile ilişkili olan bir hormon olduğu ortaya konulmuştur [102]. Daha sonrasında rbp4 ün metabolik etkilerini ortaya koymayı amaçlayarak çok sayıda çalışma yapılmıştır.

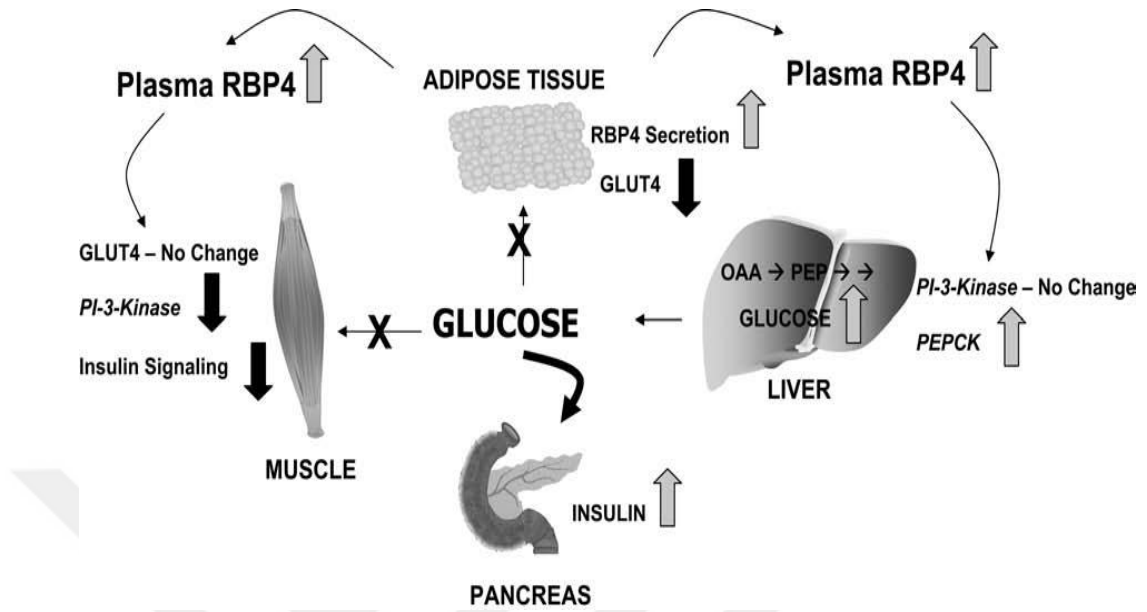
2.2.2. Retinol binding protein 4 ün sentezi ve salınımı

Rbp4 yaklaşık 21- kDa moleküler ağırlığında ve tek polipeptit zincirden oluşan bir transport proteindir. Üzerinde all-trans retinol için tek bir bağlama bölgesi taşımaktadır. Rbp serumda başka bir transport proteini olan transtretin(prealbumin) ile 80 kDa 'luk 1:1 molar kompleks halinde dolaşır. Bu kompleksin oluşumunun rbp nin glomeruler, renal klirensini azalttığı düşünülmektedir[101].

Rbp4, rbp4 geninde kromozom 10q23-24 te haritalanmıştır[103].#İnsan serumunda normal rbp4 seviyesi 40-60 mikrogram/ml aralığındadır. Ağır hastalıklar vitamin A değişiklikleri haricinde düzeyi bireysel olarak kontrol altındadır[101].

2.2.3. Retinol binding protein 4 ün etki mekanizması

İskelet kası insülin bağımlı glukoz girişinin olduğu bir dokudur. Aynı şekilde adipoz dokuyada glukoz girişi daha çok insülin yardımı ile olur. Vucutta enerji metabolizmasının devamlılığı için insülinin yağ doku ve iskelet kası üzerine etkileri çok önemlidir. Normal bireylerde insülin reseptörünün hücre membranına bağlanması GLUT4 transportu yoluyla kas ve yağ hücrelerine glukoz alımını stimüle eder. Ayrıca karaciğerde de glukoz üretimini inhibe eder. Böylece normal kan glukoz seviyeleri sağlanır. Yağ dokusunda glukoz yağ sentezi için enerji sağlar, bu da vücut için ana enerji deposudur. Yapılan çalışmalar, glukozun hücre içerisine girişini sağlayan GLUT4 proteini kas dokusunda normal düzeyde eksprese olsa bile yağ dokusunda azalmış olmasının, ikincil olarak kas ve karaciğerde insülin direnci gelişmesi ile sonuçlanacağını ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle vucuttaki enerji metabolizmasının devamı açısından insulin ve GLUT4 proteini ekspresyonu dengesi çok önemlidir[8]. Rbp4 ün etki mekanizması Şekil-2' de gösterilmiştir.



Şekil-2: Rbp4 etki mekanizması

Yapılan çalışmalarda rbp4 düzeyinin normal vücut kitle indeksine (vki) sahip ve insülin direnci saptanmayan bireylerde dahi insülin salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [104]. Çin’de yapılan bir çalışmada serum rbp4 düzey artışının insülin direnci gelişmesi ve viseral yağ oranında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır [105].

Daha önceleri sadece retinol transportörü olduğu düşünülen rbp4 ün, son yıllarda yapılan insan ve hayvan çalışmalarında sistemik insülin direncini olumsuz yönde etkileyen, dolaşımdaki major adipokinlerden biri olduğu öne sürülmüştür. GLUT4’ün yağ hücrelerinde ekspresyonunun azalması sistemik insülin direnciyle ilişkilidir. Fare deneylerinde rbp4 yağ hücrelerinde GLUT4’ü düşürerek insülin direncinde rol oynar. GLUT4 yokluğunda ya da aşırı salınması durumlarının her ikisinde de fare adipöz dokusunda rbp4 değerleri etkilenir. GLUT4 bulunmayan farelerde rosiglitazonun (PPAR- γ agonisti) rbp4 ün kan değerlerini ve insülin direncini azalttığı bulunmuştur. Kan dolaşımında rbp4 miktarının artması glukoz intoleransına neden olur, bunun tersine rbp4 geni yokluğunda insülin duyarlılığı

artar. Ek olarak fenretinide (rbp4'ün idrara ekskresyonunu kolaylaştıran sentetik retinoid) yüksek yağ diyetinin neden olduğu insülin direncini azaltır. rbp4 ün kasta ve karaciğerde insülin duyarlılığını ayarladığı bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür; iskelet kasında rbp4 insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonu ve fosfotidilinositol 3-kinaz aktivasyonunun her ikisini de inhibe ederek insülin duyarlılığını azaltır. Aynı zamanda fosfoenolpirüvat karboksikinas (PEPCK) ekspresyonunu arttırarak hepatik glukoz üretimini arttırır [102]. Hatta bazı çalışmalarda rbp4 düzeyinin normal vki sahip ve insülin direnci saptanmayan bireylerde dahi insülin salınımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [104]. Çin'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde serum rbp4 düzeylerinin insülin direnci ve visceral yağ oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [105] .

Rbp4 geninin genetik delesyonu veya obez farelerde rbp4 konsantrasyonunun normal sınırlara inmesi insülin sensitivitesini düzeltir. Rbp4 konsantrasyonları obez insanlarda artmıştır ve yüksek konsantrasyonları düşük insülin sensitivitesiyle ilişkili bulunmuştur. Serum rbp4 konsantrasyonundaki artışın obez insanlarda insülin direnci olan tip 2 diyabetes mellitus ile birlikte görüldüğü tesbit edilmiştir. Oysa dolaşımdaki konsantrasyonundaki azalma insülin etkinliğindeki düzelmeyle ilişkilidir. Ayrıca rbp4 konsantrasyonundaki artış, insülin direnci olan zayıf insanlarda da görülmüştür [102,106].

Yang ve arkadaşları obez hayvanlarda GLUT4 ekspresyonundaki azalmanın yağ kökenli rbp4 ekspresyonundaki artışla birlikte görüldüğünü bulmuştur. Bu faktör muhtemelen retinolle birlikte çalışmakta, kasta insülin sinyalizasyonunu bozmakta, glukoz alımını inhibe etmekte ve karaciğerde insülinin aracılık ettiği glukoz üretiminin supresyonunu engellemekte ve bunların sonucunda da kan glukoz seviyesini arttırmaktadır [76]. Rbp4 ün genetik delesyonu insülin duyarlılığını kuvvetlendirir. Dolaşımdaki rbp4 insülin direnci olan farelerde artar. Ayrıca, insan rbp4 ünün transjenik overekspresyonu ve rekombinant rbp4 enjeksiyonu sağlıklı farelerde insülin direncini arttırır. Bu tarif

edilen insülin direncinin hepatik glukoneojenik enzim olan fosfoenolpiruvat karboksikinazın hepatik ekspresyonunun indüklenmesiyle ve iskelet kası hücrelerinin insülin sinyallerinin bozulmasıyla oluştuğu düşünülmektedir [102].

Artmış insan serum rbp4 seviyeleri insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus ve obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendromlarla ilişkilidir [107]. Bu bulgulardan yola çıkarak safra taşı oluşumunda rol alan metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisi saptanmış rbp4 ün safra taşı oluşumunda da rolü olabileceği düşünülmüş ve kolelitiazisi olan hastalarda serum rbp4 seviyesi bakılması planlanmıştır.

Bu hipotezimizle ilgili; biri 2009 yılında Shen-Nien Wang ve arkadaşları tarafından diğeri ise 2013 yılında Han T. Ve arkadaşları tarafından olmak üzere iki adet çalışma literatürde mevcuttur. Çalışmalardan ilkinde kolesterol ilişkili safra taşı olan hastalarda serum rbp4 düzeyi bakılmış olup, çalışma kapsamında 100 kolelitiazisli 147 adet sağlam kontrol incelenmiştir. Kolelitiazis ile RBP4 arasında negatif korelasyon saptanmıştır[108]. 2013 yılında yapılan çalışmada ise kolelitiazisi mevcut 110 hasta ve 73 kişiden oluşan sağlam kontrol grubu incelenmiş olup; artmış rbp4 düzeylerinin metabolik sendrom ve kolesterol safra taşı oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır[109]. Klinik çalışmalar arasındaki sonuç farklılıkları göstermektedir ki bu konu ile ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.3. D Vitamini

2.3.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler ve Tarihçesi

Yağda eriyen vitaminler olan A-D-E-K vitaminleri grubu içerisinde bulunan D vitamini diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenebilmektedir. D vitamininin insan vücudundaki başlıca görevi Ca döngüsü ve kemik metabolizmasını düzenlemektir [110]. İnsanlarda D

vitamininin en önemli bileşenleri diyetle alınabilen formlar olan D₃(kolekalsiferol) ve D₂(Ergokalsiferol) dür [111]. Nedeninin D vitamini eksikliği olduğu sonradan anlaşılan raşitizm, bilimsel anlamda 17. Yüzyıl ortalarında tanımlanmıştır. 1920 yılında Amerikan biyokimyacı McCollum tarafından D vitamininin balık yağında bulunan antiraşitik faktör olarak tanımlanmış ve bugün sahip olduğu ismi ile adlandırılmıştır.

2.3.2. D Vitamininin Yapısal Özellikleri

Bir ön hormon olan D vitamininin vitamin D₃ ve vitamin D₂ olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D₃ hayvansal kaynaklı iken, vitamin D₂ bitkisel kaynaklıdır [112].D₂ vitamini karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağa sahip olması ve karbon 24'te (C24) metil grubu içermesiyle D₃ vitaminden ayrılır; bu durum D₂ vitaminin biyolojik etkinliğinin D₃ 'e göre 3-10 kat daha az olmasına yol açar [113].

2.3.3.D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Provitamin D₃ (7-dehidrokolesterol), epidermiste 290-315nm dalga boyundaki UV-B (Ultraviyole-B) ışınlarının etkisiyle previtamin D₃ 'e dönüşür. Previtamin D₃, daha sonra vitamin D'ye izomerize olup hücre dışı boşluğa ve dermal kapiller damarlara geçerek dolaşımında vitamin-D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır ve bu şekilde karaciğere taşınır. Karaciğerde CYP27 enzimi aracılığıyla 25-hidroksilasyona uğrayarak 25 (OH) vitamin D' ye (kalsidiol) dönüşür. 25 (OH) vitamin D fizyolojik konsantrasyonlarda biyolojik aktiviteye sahip olmamasına rağmen vücuttaki D vitamini deposunu en iyi yansıtan parametredir. 25 (OH) vitamin D, dolaşıma geçerek böbreğe taşınır ve burada 1- alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksilasyona uğrayarak aktif metabolit olan 1,25(OH)₂ D₃ 'e dönüşür[114].

Renal dokudaki 1-alfa hidroksilaz aktivitesi parathormon (PTH) tarafından kontrol edilmektedir. Son zamanlarda 1-alfa hidroksilaz enziminin böbrek dışında barsak, epidermis, makrofajlar, prostat, meme, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunduğu; dolayısıyla böbrek dışı dokularda da 25 (OH) D vitamini düzeylerinin yeterli olmasının aktif D vitamini üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir[115]. D vitamini aktif formu olan 1,25 (OH) vitamin D'nin yarılanma ömrü 3-5 gündür, 25 (OH) vitamin D'den farklı olarak yağ dokusunda birikmez. D vitamini ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir. Tüm vücutta hafif derecede eritem oluşturacak derecede güneş ışığına maruz kalma sonucunda kan vitamin D düzeylerinde saptanan artış, oral yoldan alınan 10.000 – 25.000 IU vitamin D alınmasına eşdeğerdir [116].

2.3.4.D Vitamininin Etkileri

Böbrekte üretilen 1,25 (OH) vit D, klasik etki olarak plazma PTH düzeyini, serum Ca ve P düzeylerini kontrol eder. Yani PTH kalsitonin ve aktif D vitamini ile beraber Ca ve P homeostazisini düzene sokmaktadır. 1,25 (OH) vitsmin D düzeyinin serumda artması ile PTH salgılanması inhibe olur [117].

Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri 3 ana başlık altında toplanmaktadır:

- Hormon sekresyonunun regülasyonu,
- İmmün fonksiyonların regülasyonu,
- Hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi [118].

Aktif D vitamini normal kemik mineral dengesinin sürdürülmesinde ve insülin sekresyonunda önemli rol oynar. Aktif D vitamini PTH sentezini ve sekresyonunu inhibe eder, paratiroid bezinin proliferasyonunu önler. Bu etki sayesinde böbrek yetmezliği olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kontrolünde D vitamini ve analogları kullanılmaktadır [118]. Aktif D vitamini etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte insülin sekresyonunu stimüle eder. Vitamin D ve calbindin-D reseptörleri pankreas β hücrelerinde saptanmıştır.

Farelerde yapılan çalışmalarda calbindin-D'nin intraselüler Ca düzeyini düzenleyerek insülin salınımını modüle edebileceği gösterilmiştir [118].

25(OH) vitamin D reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. Aktif 25(OH) vitamin D 'nin makrofajların ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle 25(OH) vitamin D düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir [119].

D vitamini, serum Ca ve P seviyelerinde artışa neden olmaktadır. İntestinal Ca emilimi azaldığında 1,25(OH) vit D osteoklastların aktivitesini artırarak kemikten Ca mobilizasyonunu artırır. Hipokalsemi ve buna sekonder PTH artışı kalsitriol sentezini uyarır. Kalsitriol hücrelerde proliferasyonu inhibe ve diferansiyasyonu aktive etmektedir[120]. Bu etkisini normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde göstermektedir. Solid tümörlerde ve lösemilerde bazı hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Kültüre keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin keratinosit proliferasyonunu inhibe ve diferansiyasyonu ise stimüle ettiği gösterilmiştir [121]. Aktif D vitamini psöriazisli hastalarda lezyonları geriletmektedir. Bu hastalarda aktif D vitamininin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif etkisinden faydalanılmaktadır [119].

Vitamin D ile obezite ve tip 2 diyabet ilişkisi kesin değildir. Obezitenin D vitamini eksikliği için bir risk faktörü olduğunu ve D vitamini eksikliğinin hem obezite riskini hem de insülin direncinin artması nedeniyle proaterojenik bir faktör olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur[122]. Ancak güncel kanıtların çoğu gözlemseldir. Randomize kontrollü çalışmalar ise az sayıdadır. Bu ilişkinin netleştirilmesi için geniş popülasyonlarda prospektif çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır[123,124].

Metabolik sendrom; obezite, hiperlipdemi, insülin direnci gibi komponentleri ile safra taşı gelişiminde rol oynamaktadır [12,13,125].Metabolik

sendromunda komponentleri olan obezite ve insülin direnci ile vitamin D eksikliği arasında araştırılan bu ilişkiden yola çıkarak çalışmamızda hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyleri önemsenmiştir. Kolelitiazisli hastalarda normal populasyona oranla D vitamini düzeylerinde değişim olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

2.3.5.D Vitamini Eksikliği

Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri, vücut vitamin D depolarının göstergesidir.

- 0-20 ng/ml=aşırı eksiklik
- 21-29 ng/ml=hafif düzeyde eksiklik
- 30-100 ng/ml=Optimal olarak değerlendirilir [126].

Epidemiyolojik çalışmalarda 25(OH) vitamin D serum düzeyini 75-110nmol/L (30-44ng/mL) aralığında tutmanın insan sağlığına ek faydaları olabileceği gösterilmiş, birçok kanser tipi, otoimmün hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları riskinde azalma olabileceği öne sürülmüştür [127,128].

Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, 70 yaş üstü erişkinler, geleneksel olarak kapalı giyinen toplumlarda yaşayanlar, kapalı alanlarda uzun vakit geçirenler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar (Tablo-1). Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle obez olmayan kişilere göre vitamin D düzeyleri obezlerde daha düşük bulunmaktadır [129].Ancak yapılan çalışmalar D vitamini ve obezite ilişkisini net olarak ortaya koyamamaktadır[123,124]. Bu ilişkinin kurulamamış olmasının muhtemel nedeni gerek D vitamini eksikliği gerekse obezitenin birbirleri dışında pek çok faktörden etkilenmesi olabilir.

| | |
|---|---|
| D vitamini Eksikliği | Azalmış 1 α-hidroksilasyon |
| Ciltte azalmış yapım | Hipoparatiroidizm |
| Diyette eksiklik | Böbrek yetmezliği |
| Malabsorbsiyon | Ketokonazol kullanımı |
| D vitamininin artmış kaybı | 1 α -hidroksilaz mutasyonu |
| Artmış metabolizma(barbituratlar, fenitoin, rifampin) | Onkojenik osteomalazi |
| Bozulmuş enterohepatik dolaşım | X'e bağlı hipofosfatemik rikets |
| Azalmış 25 hidroksilasyon | Hedef organ direnci |
| Karaciğer hastalığı | D vitamini reseptör mutasyonu |
| İzoniazid kullanımı | Fenitoin |

Tablo-1: D vitamini eksikliği nedenleri

NOS(National osteoporosis society) kılavuzuna göre Vitamin D eksikliği saptanan hastalarda (<30ng/ml) tedavi gerekmektedir. Yükleme tedavisi rejimleri bölünmüş veya haftalık dozlarla toplamda yaklaşık 300,000 IU olarak uygulanması önerilmektedir. Tek seferde 300.000 IU peroral(po) veya intramusküler (im) uygulama veya bölünmüş dozlarla tedavi uygulanmaktadır.

Endocrine Society tarafından yayınlanan klinik kılavuzda D vitamini eksikliği olan yetişkinlerde 50.000 IU/hafta Vitamin D2 8 hafta süreyle veya Vitamin D düzeyi 30 ng/ml üzerine çıkana kadar 6000IU/gün, ardından 1500-2000IU/gün idame tedavi verilmesi önerilmektedir [130].

2.4. Serum Lipidleri

2.4.1. Genel Bilgiler

Kolesterol, steroid hormonlar ve safra asitlerinin ön molekülü ve hücre membranlarının yapısal komponentidir. Diyetle alınabildiği gibi başta karaciğer

olmak üzere vücut hücreleri tarafından da sentezlenir. Lipidler, hidrofilik yapıdaki apoproteinlere (Apo) bağlanarak plazmada taşınır ve lipoprotein denilen yapıları oluşturur. Lipoproteinler elektroforezde; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler(VLDL), ara dansiteli lipoproteinler(IDL), düşük dansiteli lipoproteinler(LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler, Lipoprotein a (Lp(a))olarak adlandırılır. Kolesterolün büyük bölümü LDL, endojen trigliseridler (TG) ve VLDL şeklinde taşınır.

Kolesterolün periferik dokulardan karaciğere nakledilmesi yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile gerçekleşir. Son yıllarda teknolojik gelişmeler, fiziksel aktivitenin azalması ve hayvansal ürün tüketimi artışı insanlar için hiperlipidemi riskini artırmaktadır. Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Yüksek seviyelerdeki LDL kolesterol, Trigliserid, apoprotein B100, Lp(a) ya da düşük seviyelerdeki HDL kolesterol ve apoprotein A1 hiperlipidemi gelişimini artırmaktadır.

Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücresele-hümorale reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Ateroskleroz ise, koroner kalp hastalığınınazemine hazırlayan faktörlerin başında gelmektedir. Kalp hastalıkları günümüzde ölüm nedenlerinin %50'sini oluştururken, miyokard infarktüsü geçirenlerin %40'ı yaşamını yitirmektedir[131-134].

2.4.2 Başlıca Lipoproteinler

Lipoprotein partikül yapısındaki proteinlere apoproteinler denir. Bunlar polar olmayan lipidlerin çözünmesine,enzimlerin aktivasyonuna, lipidlerin uptake ve parçalanma hızlarının ayarlanmasına katkıda bulunurlar.

a.VLDL:Şilomikronlardan daha küçüktür. Açlıkta endojen trigliseritten zengin lipoproteinlerdir. Karaciğerde sentezlenir. %52 trigliserid, %18 fosfolipid,

%22kolesterol, %8 protein içerir. Proteinleri Apo C, E ve B100'dür. Karaciğerde VLDL üretimi şilomikron trigliseridinden gelen serbest yağ asitlerinden veya hepatik yağ asidi sentezinden olur. Hepatositte integral protein Apo B100 ile birleşir. Plazmaya giren VLDL, HDL'den Apo C'leri alır. Diyetle aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızı ve karaciğere yağ asidi akışının arttığı durumlarda VLDL sentezinde artış olur [135].

b.IDL:TG hidrolizi sonucu oluşan yağ asitleri periferde kullanılırken, VLDL-artık ürünleri oluşur. Bunlara IDL de denir. Apoproteinleri Apo B100 ve E'dir. IDL ya Apo B, karaciğerde E reseptörleri ile temizlenir ya da LDL ye dönüşür.

c.LDL:Total lipoproteinlerin % 50'sini oluşturur. % 80'i lipid, % 20'si proteindir. Lipid içeriğinin % 50'si ise kolesteroldür. Plazmadaki major kolesterol taşıyıcı lipoproteindir. Başlıca apoproteini Apo B100'dür. VLDL katabolizması ile oluşur.

d.HDL:% 50 protein, % 50 lipid içerir. Miktarı yönünden en önemli lipidi fosfolipiddir (%30).Major apoproteini A1 ve A2'dir. A1 primer olarak barsakta, sekonder olarak karaciğerde sentezlenir. A1 lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzim aktivatörüdür, kolesterolün hücrelerden temizlenmesinde rol alır[136]. A2 karaciğerde sentezlenir. Açlık plazmasında ki Apo C'nin yarısı HDL'de bulunur. Apo C, VLDL ve HDL arasında çift taraflı transfer edilir.Lipoliz esnasında HDL; VLDL ve şilomikronlardan çıkan Apo C'ler için depo görevi görür.HDL partikülü büyüklük ve yoğunluğuna göre HDL2 ve HDL3 olarak ikiye ayrılır. HDL2, HDL3'den daha büyüktür. HDL hem karaciğer hem de incebarsakta sentezlenir. Apo E, Apo C, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşur.Daha sonra Apo E'lerin yerini Apo A1 alır. Serbest kolesterol LCAT enzimi ile esterleşince HDL küreleşmeye başlar. Serbest kolesterolün esterleşmesi, HDL'i oluşturması ve karaciğer ve diğer dokularda kullanılmak üzere nakledilmesi 'tersine kolesterol nakli' olarak bilinir.Tersine kolesterol nakli serbest kolesterolün Apo A1, LCAT ve lesitin içeren HDL kompleksine

birleşmesi ile başlar.Esterleşen kolesterol HDL'in çekirdeğine geçer. Tersine kolesterol nakli, kolesterolün ekstrahepatik dokulardan karaciğere nakledilmesidir. LCAT ile esterleşen serbest kolesterol HDL'nin çekirdeğine geçtikten sonra kolesterol ester transfer protein (CETP) ile LDL'ye nakledilir. Daha sonra LDL hepatic reseptörlerce vücuttan uzaklaştırılır., % 50'si intravasküler kompartmanda yerleşir[136].

Safra taşlarının büyük oranının kolesterol ilişkili olması hastalarda lipid profili ve safra taşı arasında ilişki olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır ve bununla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda LDL düzeyi ile kolelelitiazis arasında ilişki bulunamazken [137]. Bazı çalışmalarda ise kolelelitiazis ve yüksek serum LDL, TG, düşük serum HDL düzeyi arasında ilişki bulunmuştur[138,139]. Bu çalışmaların hepsi göz önünde bulundurularak çalışmamızda serum HDL, LDL, TG, total kolesterol düzeyleri ile kolelelitiazis arasında ilişkiye bakılması planlanmıştır.

2.5. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, belli bir düzeyin üzerinde salgılanmış olan insüline normal biyolojik yanıtın alınamaması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin ortaya çıkamaması sonucunda insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir.

İn vivo ortamda, plazma insülini, serum glukoz düzeyine göre bulunması gereken düzeyin çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir. Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır[140,141].

Normal glukoz konsantrasyonlarında hiperinsülinemi, sol ventrikül hipertrofisi, arterlerde intima-media kalınlaşması, sessiz koroner-serebral infarktlar gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ile önemli korelasyon gösterir. Artmış insülin seviyeleri arter duvarındaki hücre proliferasyonu ve enflamatuvar yanıtı artırır, aterogenezi hızlandırır [140].

Klinikte insülin direnci bir çok klinik tabloya neden olabilir. En yaygın formu ve en iyi bilineni tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromdur. Uzunsüren insülin direnci durumunda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve bazı maligniteler (kolon, meme, endometrial) gelişebilir.

İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Öglisemik insülin klemp testi altın standarttır ancak uygulanması zor bir test olduğu için rutin pratik uygulamada kullanılmamaktadır. Benzer şekilde İntravenöz glukoz tolerans (IVGTT), insülin tolerans testi (ITT) kullanılabilir, ancak rutin klinik pratikte kullanımı zor testlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak homeostasis model assessment (HOMA-IR), insülin duyarlılık indeksleri (QUICKI, Quantitative insulin sensitivity check index) kullanılmaktadır. Klinik pratikte sık kullanılan basit ve güvenilir testlerdir.

Dünya genelinde obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve metabolik sendromda meydana gelen artıştan kaynaklı kolelitiazis sıklığında da artış olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci temel olarak bir adipokin olan ve beyaz yağ dokudan sektire edilen leptin düzeylerini arttırmaktadır [142,143]. Leptinde IRS-1 (insülin reseptör substance) fosforilasyonunu azaltarak insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Leptin safra kesesi mukozasının absorpsiyon ve salgılama fonksiyonlarını düzenleyen genleri regüle etmektedir [144]. Ancak bazı çalışmalarda da leptinin safra taşı oluşumuna vücut kitle indeksinin artmasından daha farklı bir katkı sağlamadığı da öne sürülmüştür [145].

Tüm bu çalışmalar ışığında; çalışmamızda safra taşı hastalığı ve insülin direnci arasında ilişkinin araştırılması planlamıştır.

2.6. Serum Ürik Asit Düzeyi

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. İnsanda ksantin oksidaz enziminin etkisiyle ksantinden sentez edilir. İnsan vücudunda yaklaşık 1.2 gram kadar ürik asit bulunur. İnsan vücudunda bulunan ürik asit, besinlerle alınan nükleoproteinlerin yıkılımdan, endojen nükleoproteinlerin yıkılımdan ve endojen pürin nükleotidlerinin yıkılımdan kaynaklanır. İnsan vücudunda bulunan ürik asidin yaklaşık %60 kadarı hergün atılıp, yeniden üretilerek yenilenir. Ürik asitin üretildiği en önemli organ karaciğerdir. Diğer dokulardaki üretim çok düşük seviyelerdedir. En önemli atılım yolu böbrekler olmakla birlikte aynı zamanda az da olsa biliyer, pankreatik ve intestinal salgılarla bağırsak boşluğuna ulaştırılmakta ve ardından da bağırsak florası tarafından yıkılmış halde dışkı ile atılmaktadır[146].

Ürik asit üretiminde artış bilinmeyen bir sebebe bağlı olarak meydana gelebileceği gibi Lesh-Nyhan sendromunda veya glikojen depo hastalıklarında olduğu gibi spesifik bir sebebi de bulunabilir. Sonradan ortaya çıkan hiperürisemi nedenleri arasında bazı ilaçların kullanımı önemli bir yer tutar. Diüretik, düşük doz aspirin, siklosporin ve niasin serum ürik asit konsantrasyonunu yükseltebilen en önemli ilaçlardır. Miyeloproliferatif hastalıklar, multiple miyeloma, hemoglobinopatiler, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, psoriasis, sarkoidozis ve kurşun zehirlenmesi serum ürik asit konsantrasyonunu yükselten diğer sekonder sebepler arasında sayılır.

Ürik asit inflamasyon ve birikimi ile ilişkili olarak bir çok hastalığın gelişimde etkili bulunmuştur. Bunlardan en önemlileri metabolik sendrom komponentleri olan insülin direnci, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve

hipertansiyondur [147]. Bir diğeri ise non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Yapılan çalışmalara göre non-alkolik yağlı karaciğer ile safra taşı hastalığı arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür [148]. Bu bilgilerden de yola çıkarak safra taşı etyolojisine yönelik Taiwan’ da yapılan epidemiyolojik bir araştırmada ürik asit düzeyi ve kolelitiazis ilişkisinde bakılmıştır. Ancak lojistik regresyon analizi ile yapılan çok değişkenli bu araştırmanın sonucunda pozitif bir ilişki saptanmamıştır. Tek değişkenli analiz olan çalışmalarda kadınlarda kolelitiazis ile ürik asit yüksekliğinin ilişkili olduğu saptanmıştır[13]. Bu araştırmaların yol gösterici olabilmesi için daha geniş gruplarda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızda hastaların serum ürik asit düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Hastalarımız 2015-2016 yıllarında herhangi bir nedenle G.Ü.T.F hastanesi gastroentroloji polikliniğine başvurmuş; son 2 yıl içerisinde üst abdominal görüntüleme yapılmış 20-75 yaş aralığındaki hastalar arasından seçilmiştir. Bu görüntüleme yöntemi sonucunda çalışma kapsamına alınan hastaların kırk iki tanesinde safra kesesi taşı mevcut olup otuz sekiz tanesinde de safra kesesi ile ilişkili patoloji bulunmamaktadır. Hastaların çalışmaya dahil edilmesinin öncesinde kan açlık glukozu, açlık insülini, karaciğer fonksiyon testleri (alt, ast, ggt, alp, bilirubin), böbrek fonksiyon testleri (bun, cre, na, k, üa), en az 8 saatlik açlık sonrası bakılan lipid profili ve D vitamini düzeyinin görülmüş olması istenmiştir. Hastalarda ek olarak serumda rbp4 düzeyide tarafımızca çalışılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların kronik karaciğer hastalığı, evre3-4-5 renal hastalığı, diyabetes mellitus tanısı mevcut olmaması ve hastaların son 1 yıl içerisinde D vitamini ve antihiperlipidemik tedavi kullanmamış olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılardan ayrıntılı sistemik ve ilaç anemnezi alınmış olup detaylı fizik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılara; çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış gönüllü onam formu alınmıştır.

3.1.1 Dahil edilme kriterleri

- a- 20-75 yaş aralığında olunması,
- b- Abdominal görüntülemenin son 2 yıl içerisinde yapılmış olması,
- c- Son 1 yıl içerisinde antihiperlipidemik tedavi ve D vitamini replasman tedavisi almamış olması,
- d- Kronik karaciğer hastalığı, evre3-4-5 renal hastalığı, diyabetes mellitus veya ek bir sistemik hastalık tanısı olmaması

3.1.2 Dışlama kriterleri

- a- gebelik, laktasyon, obezite,
- b- <20 >75 yaş,
- c- Son 1 yıl içerisinde antihiperlipidemik tedavi ve D vitamini tedavisi almış olması,
- d- Kronik karaciğer hastalığı, evre3-4-5 renal hastalığı, diyabetes mellitus veya ek bir sistemik hastalık olması
- e- Aydınlatılmış gönüllü onam formu doldurmayanlar

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Çalışmaya alınan hastaların son 3 ay içerisinde yapılmış olan biyokimyasal testleri;(biyokimya laboratuvarı bilgilendirmesine göre) Serum total kolesterol (mg/dl), trigliserid (mg/dl), HDL (mg/dl), açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dl) ve kreatinin (mg/dl) testleri Beckman marka Olympus AU2700 plus model otoanalizörde enzimatik-spektrofotometrik olarak standart laboratuvar metodlarıyla

çalışılmıştır. LDL kolesterol (mg/dl) ise Friedewald formülü ile hesaplanarak saptanmıştır.

Friedewald formülü: LDL Kolesterol (mg/dl) = Total Kolesterol - (HDL Kolesterol + Trigliserid)/5(106).

Serum açlık insülin düzeyleri ($\mu\text{U/ml}$) Abbott marka Architect İ2000 model otoanalizörde kemilüminesans metodu ile ölçülmüştür. Çalışmamızda insülin direnç düzeyi HOMA-IR formülü ile hesaplanmıştır.

HOMA-İR = Açlık insülin ($\mu\text{U/ml}$)x açlık glukozu (mmol /L) / 22,5 ($\mu\text{U/ml}$) (mmol/L) (107)

Serum 25(OH) vitamin D3 değerleri HPLC (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) yöntemi kullanılarak oto-analizör yardımı ile ölçülmüştür.

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerden ön koldan yaklaşık 10 ml lik periferik kan örneği herhangi bir antikoagülan veya diğer katkı maddelerini içermeyen seperaratör tüplere alınıp, pıhtılaşmanın sağlanması için oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 1000xg'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında ayrıştırılmış olan serum örneklerinden yaklaşık 1,5 ml'lik örnekler eppendorf tüplerine aktarılmış ve tüpler çalışma gününe kadar -80 0 C'de saklanmıştır. Araştırmanın laboratuvar incelemeleri, Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Labotuararı bünyesinde çalışan Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Serum örneklerindeki rbp4 düzeyleri Human rbp4 ELISA Kit (BioCER) kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile yapılmıştır. Her bir serum örneği iki kez çalışılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0(IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiş olup bağımsız iki grubun nicel verilere göre karşılaştırılmasında parametrik yöntemlerden Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla

birlikte kullanılırken, nonparametrik yöntemlerden Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanılmıştır. Değişkenlerin bir biriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman's rho testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin bir biri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiştir. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterilirken değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

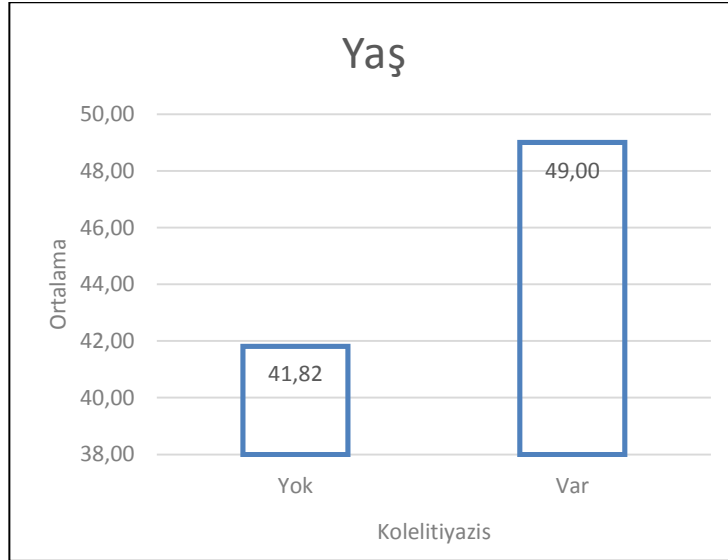
4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya katılan 80 hastanın 42'sinde safra kesesi taşı mevcutken 38'inde mevcut değildi. Safra kesesi taşı mevcut olmayan 38 hastanın 26'sı (%68.4) kadın, 12'si (%31.6) erkekti. Safra kesesi taşı mevcut olan 42 hastanın 29'u kadın (%69), 13'ü (%31) erkekti. İki gurup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 1). Safra kesesi taşı mevcut olmayan grupta yaş ortalaması $41,82 \pm 14,10$ ve aralığı 20-64 saptanmıştır. Safra kesesi taşı olan grupta ise yaş ortalaması $49,00 \pm 14,32$ ve aralığı 24-75 saptanmıştır. İki gurup arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmış olup, safra kesesi taşı olan gurubunda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur (p değeri 0,033) (tablo 2).

| | Koleliazis yok | Kolelitiiazis var | Toplam | P değeri |
|-----------------|----------------|-------------------|-------------|----------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 26(%68.4) | 29(%69) | 55(%68.8) | 1 |
| Erkek | 12(%31.6) | 13(%31) | 25(%31.3) | |
| Yaş | | | | |
| Ortalama | 41,82±14,10 | 49,00±14,32 | 45,59±14,58 | 0,033 |
| Min-max | 20-64 | 24-75 | 20-75 | |

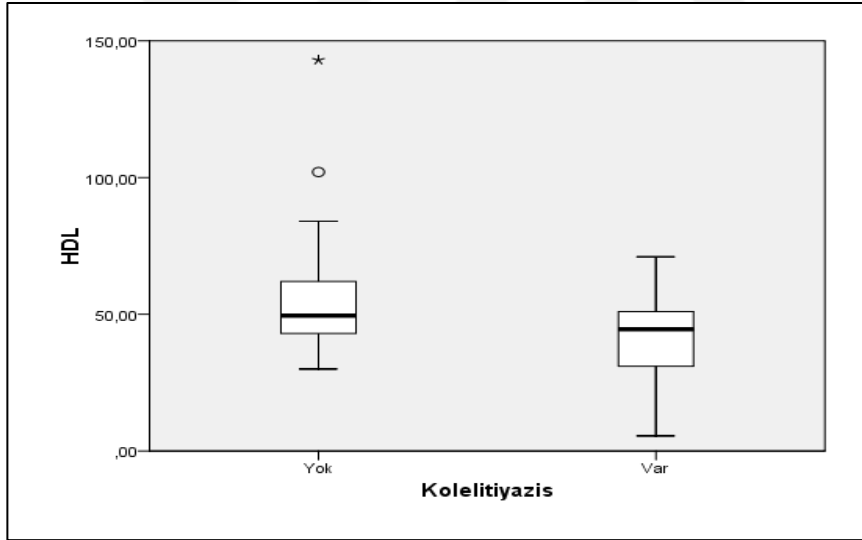
Tablo-2:Katılımcıların yaş ve cinsiyet özellikleri analizi



Grafik-1: yaş grafiği

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; kolesterol değerlerinden total kolesterol değerleri safra kesesi taşı olmayan grupta(kontrol

grubu) median(min-max) 183,5(123-391), Safra kesesi taşı olan grupta (hasta gurubu) ise median(min-max) 190(101-337) olarak saptanmıştır. İki grup arasında total kolesterol değeri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,483). LDL median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 103,5(35-250), hasta gurubunda ise 116(64-222) olarak saptanmıştır. İki grup arasında LDL değeri açısından fark saptanmamıştır (p değeri 0,224). TG median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 111,5(30-265), hasta gurubunda ise 106(36-399) saptanmış olup iki TG değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri 0,764). HDL median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 49,5(30-143), hasta gurubunda 44,5(5,5-71) saptanmıştır. İki grup arasında HDL değerleri açısından anlamlı fark saptanmış olup hasta gurubunda HDL değerleri daha düşük saptanmıştır (p değeri 0,017). (Tablo-3), (Grafik-2).



Grafik-2: Safra kesesi taşı olan ve olmayan grupta HDL değerleri

Karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; ALT median (min-max) değerleri kontrol gurubunda 18(1-87), hasta gurubunda 21,5(12-588) olarak saptanmıştır.iki grup arasında ALT değerleri açısından anlamlı fark saptanmış olup hasta gurubunda ALT değerleri daha yüksek bulunmuştur (p değeri 0,021). AST median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 19(5-111), hasta gurubunda

21(1-471) saptanmış olup iki gurup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,512). GGT median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 19(7-99), hasta gurubunda 28(9-369) olarak saptanmış olup iki gurup arasında GGT düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. Hasta gurubunda GGT düzeyi daha yüksek saptanmıştır (p değeri 0,018). ALP median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 71(39-118), hasta gurubunda 81,5(44-337) saptanmıştır. İki gurp arasında ALP düzeyi açısından fark saptanmış olup hasta gurubunda değerler daha yüksek bulunmuştur (p değeri 0,033). Bilurubin düzeylerine bakıldığında total bilurubin median(min-max) kontrol gurubunda 0,455(0,18-2), hasta gurubunda 0,545(0,22-4,4) saptanmıştır. İki gurup arasında total bilurubin düzeyi açısından fark saptanmamıştır (p değeri 0,139). Direk bilurubin median(min-max) düzeyleri kontrol gurubunda 0,165(0,04-0,66), hasta gurubunda 0,2(0,09-3,2) saptanmış olup iki gurup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,143). [Tablo-3].

Çalışmaya katılanlarda serum ürik asit(ÜA) median(min-max) düzeyleri kontrol gurubunda 4,35(2,2-8,7), hasta gurubunda 4,65(2-9,2) saptanmıştır. İki gurup arasında serum ürik asit düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (p değeri 0,411). [Tablo-3].

Çalışmaya katılanlarda glukoz ve eş zamanlı açlık insülin düzeylerine bakılarak HOMA-IR skoru hesaplaması yapılmıştır. Glukoz median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 87(66-100), hasta gurubunda 90(67-100) olarak saptanmış olup iki gurup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,214). Açlık insülin median(min-max) değerleri kontrol gurubunda 7,1(2,1-30), hasta gurubunda 8,9(2,44-55) olarak saptanmış olup iki gurup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Formül üzerinden hesaplanan HOMA-IR median(min-max) değerleri ; kontrol grubunda 1,445(0,58-6,8), hasta gurubunda 1,725(0,33-12,93) saptanmış olup iki gurup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri 0,157).(Tablo-3).

| | Kolelitiazis yok | Kolelitiazis var | Toplam | P değeri |
|------------------|------------------|-------------------|------------------|----------|
| | Median (max-min) | Median (max-min) | Median (max-min) | |
| Total kolesterol | 183,5(123-391) | 190(101-337) | 186,5(101-391) | 0,483 |
| LDL | 103,5(35-250) | 116(64-222) | 110,5(35-250) | 0,224 |
| TG | 111,5(30-265) | 106(36-499) | 109(30-499) | 0,764 |
| HDL | 49,5(30-143) | 44,5(5,5-71) | 46(5,5-143) | 0,017* |
| ALT | 18(1-87) | 21,5 (12-588) | 20(1-588) | 0,021* |
| AST | 19(5-111) | 21(1-471) | 20(1-471) | 0,512 |
| GGT | 19(7-99) | 28(9-369) | 21(7-369) | 0,018* |
| ALP | 71(39-118) | 81,5(34-337) | 74(39-337) | 0,033* |
| TB | 0,455(0,18-2) | 0,545(0,22-4,4) | 0,148(0,18-4,4) | 0,139 |
| DB | 0,165(0,04-0,66) | 0,2(0,09-3,2) | 0,185(0,04-3,2) | 0,143 |
| ÜA | 4,35(2,2-8,7) | 4,65(2-9,2) | 4,45(2-9,2) | 0,411 |
| HOMA-IR | 1,445(0,58-6,8) | 1,725(0,33-12,93) | 1,56(0,33-12,93) | 0,157 |

Tablo-3: Katılımcıların biyokimyasal analizleri

Çalışmaya katılanlarda bakılan D vitamini düzeyleri median (min-max) değerleri; kontrol grubunda 19,95(5-44) saptanmış olup, hasta grubunda 15,85(4-71) olarak saptanmıştır. İki grup arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (0,340). (Tablo-4).

| | Kolelitiazis yok | Kolelitiazis var | Toplam | P değeri |
|------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| | Median (max-min) | Median (max-min) | Median (max-min) | |
| D vitamini | 19,95 (5-44) | 15,85 (4-71) | 17,75 (71.4) | 0,340 |

Tablo-4: Katılımcıların D vitamini analizleri

Çalışmaya katılanlarda çalışılan serum rbp-4 düzeyleri ortalama±SS. değerleri kontrol gurubunda 40,24±7,12 saptanmış olup, hasta gurubunda 39,75±8,55 olarak saptanmıştır. İki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (0,776). (Tablo-5).

| | Kolelitiazis yok | Kolelitiazis var | Toplam | P değeri |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Ortalama±SS. | Ortalama±SS. | Ortalama±SS. | |
| RBP-4 | 40,24±7,12 | 39,75±8,55 | 39,98±7,86 | 0,776 |

Tablo-5: Katılımcıların serum rbp-4 düzeyi analizleri

4.2.Korelasyon Analizleri

| | DVİT | | RBP4 | |
|-------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
| | r | P | R | P |
| Yaş | -0,085 | 0,454 | 0,049 | 0,665 |
| T.Kol | 0,124 | 0,272 | 0,268 | 0,016 |
| LDL | 0,042 | 0,713 | 0,183 | 0,105 |
| TG | 0,169 | 0,133 | 0,387 | <0,001 |
| HDL | 0,025 | 0,829 | -0,081 | 0,476 |
| ALT | -0,128 | 0,258 | 0,070 | 0,539 |
| AST | 0,038 | 0,740 | 0,299 | 0,007 |
| GGT | 0,207 | 0,065 | 0,294 | 0,008 |
| ALP | 0,018 | 0,874 | 0,152 | 0,178 |
| TB | -0,088 | 0,440 | 0,045 | 0,692 |
| DB | -0,136 | 0,229 | 0,081 | 0,475 |
| ÜA | 0,210 | 0,062 | 0,255 | 0,022 |
| İNS | -0,128 | 0,258 | -0,083 | 0,465 |
| GLU | 0,076 | 0,502 | 0,110 | 0,330 |
| HOMA | -0,099 | 0,380 | -0,070 | 0,536 |
| RBP4 | 0,277 | 0,013 | | |

Tablo-6: Katılımcıların D vitamini ve rbp-4 düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerinin korelasyon analizi

Plazma D vitamini düzeyleri ile rbp-4(r:0,277 p değeri:0,013) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Rbp-4 düzeyleri ve total kolesterol (r:0,268 p değeri:0,016) trigliserit (r:0,387 p değeri:<0,001) GGT (r:0,294 p değeri:0,008) AST (r:0,299 p değeri:0,007) ve ürik asid (r:0,255 p değeri:0,022) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Safra kesesi taşı hastalığı epidemiyolojik veriler ışığında değerlendirildiğinde dünyada maliyet açısından önde gelen hastalıklar arasındadır [1]. Safra kesesi taşıtanısı ve tedavisinin önemi; meydana getirebileceği komplikasyonlar ve semptomlarnedeniyle hayat kalitesini bozması ve morbiditeye neden olabilmesinden ileri gelmektedir. Safra kesesi taşının önlenebilir ve önlenemez etyolojik faktörleri mevcuttur. Etnik köken, artmış yaş, kadın cinsiyet, aile hikayesi ve genetik önlenemez etyolojik faktörlerden sayılırken obezite, hızlı kilo kaybı, sedanter yaşam gibi önlenebilir sebeplerde mevcuttur [49]. Safra kesesi taşına sebep olan diğer hastalıkların ve ilişki içerisinde olduğu labaratuvar parametrelerinin aydınlatılması önlenebilir parametrelerin saptanması açısından önem taşımaktadır.

Safra kesesi taşı özellikle gelişmekte olan toplumlarda önemli bir sağlık problemidir veerişkin popülasyonun %10-15'inde görülmektedir, ortalama olarak Amerikan toplumunda 20-25 milyon arasında kişide safra kesesi taşı olduğu düşünülmektedir[17, 149, 150].

Cinsiyet ve yaş önlenemez safra kesesi taşı risk faktörlerinin en önemlileri arasındadır. Kadın cinsiyet menapoz öncesi yaş gurubunda erkek cinsiyetin iki katı riske sahiptir. Bunun altında yatan mekanizma ise doğurganlık, hormonlar, oral kontraseptif tedaviler ve östrojen replasman tedavileridir[49]. Örneğin 2005

yılında Almanya’da yapılan 20-74 yaş aralığında 4.202 kişinin katıldığı bir çalışmada safra kesesi taşı oranı kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla bulunmuştur[43]. Yine 2015 yılında Nepal’de yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 7/1 saptanmıştır[44]. Çalışma hastalarımız seçilirken; özellikle D vitamini, rbp4 ve lipid profili düzeylerinin kadın ve erkek cinsiyette farklılık gösterebileceği ve bununla ilgili net bir literatür verisi olmadığından iki grup arasında cinsiyet olarak anlamlı fark olmaması hedeflenmiştir. Çalışmada 80 hastanın 55’i kadın 25’i erkektir. safra kesesi taşı olan hastalarda 26’sı kadın 12’si erkek olup safra kesesi taşı saptanmayan hastaların 29’u kadın 13’ü erkektir ve bu iki grupta cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır(p=1).

Safra kesesi taşı sıklığı yaş ile artmaktadır. Özellikle 40 yaş sonrasında 4-10 kat arasında artış mevcuttur [151]. Yaş ile birlikte pigment taşı sıklığında da artış olmaktadır ancak kolesterol sentezi ve doyumluğununda artması nedeni ile ileri yaşlarda da en sık kolesterol taşları gözlenmektedir. İtalya’da yapılan bir çalışmada safra kesesi taşı genç bayanlarda %5–8 oranında iken, bu oran 50 yaş ve üstü bireylerde %25-30’a yükselmektedir. Daha ileri yaşlardaki taşlar genellikle pigment taşı yerine kolesterol taşı olarak görülmektedir [18]. Yine A.B.D’ de yapılan bir çalışmada Meksikalı Amerikan popülasyonda hem kadın hem de erkek cinsiyette yaş ile safra kesesi taşı prevalansının arttığı gösterilmiş ve 60-74 yaş arası bayanlarda bu oran %44.1 saptanmıştır [42]. Katsuroni Sekine ve arkadaşları tarafından yapılan ve Ağustos 2015’de Journal of Gastroentology and Hepatology dergisinde yayınlanan bir çalışmada; toplamda 717 hasta prospektif olarak incelenmiş olup safra kesesi taşı olan grupta yaş ortalaması 62.4, olmayan grupta ise 68.4 olarak saptanmıştır (p değeri<0,001) [152]. Mayıs 2015’de Tazumo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 612 safra kesesi taşı hastasında sık görülen yaş aralığı 60-70 olarak saptanmış olup ortalama yaş 63 bulunmuştur [153]. Bu çalışma da diğer çalışmalar gibi safra kesesi taşı sıklığının yaş ile beraber artış gösterdiğini desteklemektedir. Bizim çalışmamıza 20-75 yaş aralığında toplamda 80 kişi dahil edilmiş olup; safra kesesi taşı olan grupta ortalama yaş 41,82±14,10 ve olmayan grupta 49,00±14,32 olarak saptanmıştır. Safra kesesi taşı mevcut olan ve olmayan hasta grupları arasında yaş açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır yani safra taşı hastalığı yaş ile birlikte artış göstermektedir(p değeri=0,033). Çalışmamızda elde edilen veriler literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

Tüm dünyada obezite ve eşlik eden hastalıkların sıklığının artması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yapılan yeni araştırmalar, yağ dokusunun lipidler için basit bir depolanma yeri olmadığını, aynı zamanda enerji düzenlenmesinin kontrolünde rol alan; endokrin, metabolik ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan önemli bir doku olduğunu ortaya çıkarmıştır[2]. Yağ hücrelerinin dolaşıma çeşitli biyoaktif proteinler salgıladığı gösterilmiştir ve bunlara adipositokin denilmektedir. Bu proteinlerin en önemlilerinden biri rbp4 dür. Adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen hastalıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir [2]. Plazma rbp4 düzeyindeki artışın insülin rezistansını arttırdığı ve metabolik sendrom, tip2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkili olduğu konusunda araştırmalar yapılmıştır ancak daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir[4].

Metabolik sendrom ile kolelitiazis arasında da güçlü ilişki olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur [5]. Dislipidemi, insülin direnci, obezite metabolik sendromun önemli bileşenleri olması nedeniyle ve rbp4 düzeyi bu bileşenlerle ilişkili bulunduğundan tarafımızca önemsenmiştir [107].

Bu hipotezimizle ilgili çalışmalardan ilki 2009 yılında Shen-Nien Wang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kolesterol ilişkili safra taşı olan hastalarda serum rbp4 düzeyi bakılmış olup, çalışma kapsamında 100 safra kesesi taşı 147 adet sağlam kontrol incelenmiş ve safra kesesi taşı ile rbp4 arasında negatif korelasyon saptanmıştır[108]. Diğer çalışma ise 2013 yılında Han T. ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, safra kesesi taşı mevcut 110 hasta ve 73 kişiden oluşan sağlam kontrol grubu incelenmiştir. Artmış rbp4 düzeylerinin metabolik sendrom ve kolesterol safra taşı oluşumu ile ilişkili olduğu

saptanmıştır[109]. 2014 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada ise 60 safra kesesi taşımevcut hasta çalışmaya dahil edilmiş, bunlar tip2 diyabeti olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılmıştır. Serum ve safra rbp4 konsantrasyonları ölçülmüş ve hastalardan diyabetik gurupta olanların hem serum hem de safra rbp4 konsantrasyonları daha yüksek saptanmıştır [154]. Bu çalışmanın bizim için önemi ise rbp4 düzeyinin tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterildiğinden; çalışma hastalarımız seçilirken tip 2 diyabet olması bir dışlama kriteri olmuştur.Bu çalışmada hastalarının tümünün safra kesesi taşıolan hastalardan seçilmesi ise bize tip 2 diyabeti olan ya da olmayan bir hasta gurubu seçildiğinde vesafra kesesi taşı olan ve olmayanlar şeklinde ayrıldığında, rbp4 düzeyinin safra kesesi taşı ile ilişkisinin saptanabileceği ile ilgili ön fikir vermiştir. Bu durum da hipotezimizin temelini oluşturmuştur.

Bizim çalışmamızda ise toplam 80 hastanın 42 sinde safra kesesi taşı mevcut olup, 38 safra kesesi taşı olamayan hasta da kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışmanın sonucunda iki grup arasında rbp4 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Klinik çalışmalar arasındaki sonuç farklılıkları göstermektedir ki bu konu ile ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kolelitiazis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi öne süren çalışmalardan daha önce bahsedilmişti. Metabolik sendrom komponentlerinden olan dislipidemi ve insülin direnci ile ilgili parametrelerde bu nedenle çalışmamıza dahil edilmiştir.

Safra kesesi taşı çeşitleri içerisinde en çok rastlanan tip kolesterol ilişkili safra taşlarıdır. Lipid bozuklukları; diyabetes mellitus ve visceral yağlanma ile ilişkilendirilen metabolik bir sorundur. Safra taşlarının büyük oranının kolesterol ilişkili olması hastalarda lipid profili ve safra taşı arasında ilişki olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır ve bununla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleri safra taşı oluşumu ile ilişkilendirilirken hiperkolesteroleminin ilişkisi net olarak tanımlanamamıştır. 2012 yılında Nepal’ de yapılan bir çalışmada kolelitiazis hipertrigliseridemi

dışında hiperkolestrolemi ile de ilişkili bulunmuştur [44]. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak total kolesterol düzeyleri ve safra kesesi taşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p değeri=0,483)

Hipertrigliseridemi VLDL metabolizmasının en sık multifaktöriyel bozukluğudur. Ailesel hipertrigliseridemide ileumdan safra asitlerinin fazla emilimi ve VLDL yapım artışı ile giden monogenik bir versiyonudur. Birçok hipertrigliseridemi hastası safra kesesi taşı oluşumunda etkili olan safra kesesi hareketi ve kolesterol doygunluğunda etkili olduğu düşünülen kilo fazlalığı ve insülin direncine sahiptir [142]. Birçok çalışma göstermektedir ki; safra asidi yapısı, sentezi, geri dönüşümüve havuzu vucut kitle indeksi (vki) eşitlenmiş hipertrigliseridemi hastaları ve kontrol gurupları arasında farklılık göstermemektedir. Ancak hipertrigliserideminin safra kesesi motilitesini azalttığı ve bunu da CCK ya olan duyarlılığı azaltarak yaptığı bazı çalışmalarca gösterilmiştir [142]. Bu veriler ışığında bizim çalışmamızda da hipertrigliseridemi ve safra kesesi taşı arasındaki ilişki ortaya konulmak istenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen diyabetik olmayan hasta ve kontrol gurupları arasında trigliserid düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak böyle bir çalışmada güvenilirliği arttırmak için diğer hipertrigliseridemi ilişkili parametrelerin kontrolü ve hasta guruplarında eşitlenmesi, farklılıkların ortadan kaldırılması gerekmektedir. Çalışmamıza obez hastaların dahil edilmemesi ile birlikte hasta ve kontrol gurupları arasında vki açısından birebir eşleme yapılamamıştır. Bu da çalışmamızda trigliserid düzeyinin safra kesesi taşı ile istatistiksel olarak anlamsız çıkmasına neden olabilecek bir eksikliğıortaya çıkarmaktadır (p değeri=0,764). Hipertrigliseridemi ile ilgili olan bir diğer parametre ise insülin drenci olup; çalışmamızda insülin direnci-safra kesesi taşı ilişkisinde gösterilmesi amaçlandığından HOMA-IR düzeyleri hasta ve kontrol guruplarında birebir eşlenmemiş olup bu da çalışmamızdaki sonucu etkileyebilecek diğer bir parametreyi oluşturmuştur.

Semptomatik safra kesesi taşı tedavisinde altın standart laparoskopik kolesistektomidir. Ancak kolelsterol ilişkili safra taşlarını azaltmak ya da önlemek amaçlı çeşitli tedaviler ile ilgili çalışmalarda mevcuttur. Bunlardan en önemlilerinden birisi de statin tedavisidir. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; uzun süreli statin kullanımı semptomatik safra kesesi taşı riskini azaltmaktadır [155]. Statinlerin safra salgısını, lipid doygunluğunu ve kristalizasyonunu azalatarak ve antiinflamatuvar etkileri ile kolelsterol ilişkili safrataşı oluşumunu azalttığı düşünülmektedir. Son yayınlarda safra kesesi taşının medikal tedavisinde statinlerin kullanılabileceği yönündedir [156]. Bu bilgiler ışığında bakıldığında LDL ve hiperkolesterolemi ilişkili kalp hastalıklarının tedavisinde de kullanılan statinlerin aynı zamanda kolelsterol ilişkili safra taşlarının tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda bu nedenle statin kullanımı dışlama kriteri olarak alınmıştır. Kolelsterol metabolizmasının kolelitiazis oluşumundaki bu önemi göz önüne alınarak bir diğer lipid profili parametresi olan LDL ve safra kesesi taşı ilişkisine de bakılmıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda LDL düzeyi ile safra kesesi taşı arasında ilişki bulunamazken [137]. Bazı çalışmalarda ise safra kesesi taşınsidansı ve yüksek serum LDL düzeyi arasında ilişki saptanmıştır [138,139]. Bizim çalışmamızda ise kolelitiazisi olan ve olmayan iki grup arasında LDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır, bulgumuz büyük bir kısım literatür çalışmaları ile uyum göstermektedir.

Bir diğer önemli lipid profili parametresi ise HDL düzeyidir. 2015 de Saraç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ön planda safra kesesi taşının leptin ve lipoprotein düzeyleri ile olan ilişkisine bakılmış olup; safra kesesi taşı olan hasta gurubunda kontrole göre HDL seviyeleri daha düşük olarak saptanmıştır [157].2013 yılında Batajoo ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise serum HDL düzeyleri kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında safra kesesi taşı olan gurupta daha düşük bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır [158]. 2011 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada ise 1993-1997 yılları arasında başvuran 25639 kişi 14 yıl süresinde takip edilmiş ve bunlardan 296'unda semptomatik safra kesesi taşı geliştiği gözlemlenmiştir.

İlişkili olduğu parametrelere bakıldığında ise hem erkeklerde hem de kadınlarda HDL yüksekliği ile kolelitiazis görülme sıklığı ters ilişkili olarak saptanmıştır [159]. Bizim çalışmamızda da hasta gurubunda HDL değerleri daha düşük saptanmış olup bu durum istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur (p değeri 0,017). Çalışmamız HDL düzeyi düşüklüğü ile safra kesesi taşı arasındaki ters orantılı korelasyonu desteklemektedir.

Metabolik sendromun tanı kriterlerinden bir diğeri olan insülin direnci de bir çok çalışmaya safra kesesi taşı ile ilişkisinin saptanması açısından konu olmuştur. Atamer ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada insülin direnci ve safra kesesi taşı arasında istatistiksel olarak ta anlamlı bir ilişki saptanmıştır [160]. 2011 yılında yayınlanan ve Kore’ de postmenapozal kadınlar dahil edilerek yapılan bir çalışmada lojistik regresyon analizleri sonrasında HOMA-IR düzeyi ile safra kesesi taşı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır [161]. 2011 yılındaÇin’ de yayınlanan metabolik sendrom ve insülin direncinin safra kesesi, safra yolları kanserleri ve safra kesesi taşı ile olan ilişkisinin irdelendiği bir araştırmada ise safra kesesi taşı ile HOMA-IR düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır [162]. Çalışmamızda ise diyabetik olmayan safra kesesi taşı hastaları veya kontrol grubundaserum açlık insülini ve açlık glukozu düzeylerine bakılmış ve bu parametreler kullanılarak hastalarda HOMA-IR düzeyleri hesaplanmıştır. İki gurup arasında açlık glukozu (p değeri=0,214), insülin (p değeri=0,127) ve HOMA-IR (p değeri=0,157) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür çalışmaları arasındaki bu farklılıklar göstermektedir ki insülin direnci ve safra kesesi taşı arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için daha fazla sayıda örneklem içeren ve daha çok değişenin dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yer alan bir diğere parametrede serum ürik asid düzeyleridir. Ürik asit inflamasyon ve birikimi ile ilişkili olarak bir çok hastalığın gelişimde etkilidir. Bunlardan en önemlileri de metabolik sendrom komponentleri olan insülin direnci, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve

hipertansiyon olup [147] bir diğeri ise non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Yapılan çalışmalara göre non-alkolik yağlı karaciğer ile safra taşı hastalığı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [148]. Tayvan’ da yapılan epidemiyolojik bir araştırmada ürik asit düzeyi ve safra kesesi taşı ilişkisinde bakılmıştır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında daha sık safra kesesi taşı görülmesinden yola çıkarak non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı etyolojisinde rol oynadığı düşünülen ürik asit düzeyi ile safra kesesi taşı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Ancak lojistik regresyon analizi ile yapılan çok değişkenli bu araştırmanın sonucunda anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tek değişkenli analiz olan çalışmalarda kadınlarda safra kesesi taşı ile ürik asit düzeyi yüksekliğinin ilişkili olduğu saptanmıştır[13]. Bu veriler ışığında çalışmamıza da hastaların serum ürik asit düzeylerinin dahil edilmesi planlanmıştır. Bizim çalışmamızda safra kesesi taşı olan ve olmayan hasta gurupları arasında serum ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark saptanamamıştır (p değeri=0,411). Bu araştırmaların yol gösterici olabilmesi için daha geniş gruplarda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışma içerisinde yer alan parametrelerden bir diğeri ise D vitamini düzeyidir. D vitamin’inin ana etkisi Ca, P ve parathormon yani kemik metabolizması üzerine olup; klasik olmayan etkileri ise; hormon sekresyonunun ve immün fonksiyonların regülasyonu ile hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi şeklinde özetlenebilir [118]. Aktif D vitamini etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte bilinen bir özelliği insülin sekresyonunu stimüle etmesidir. Farelerde yapılan çalışmalarda calbindin-D’nin intraselüler Ca düzeyini düzenleyerek insülin salınımını modüle edebileceği gösterilmiştir [118]. 25(OH) vitamin D reseptörleri tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. Aktif 25(OH) vitamin D ‘nin makrofaj ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle 25(OH) vitamin D düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir [119].

D vitamini eksikliği PTH artışı ve kalsitriol sentezini uyarır. Kalsitriol hücrelerde proliferasyonu inhibe etmekte ve diferansiyasyonu aktive etmektedir[120]. D vitamini bu etkisini hem normal hücreler hem de kanser hücreleri üzerinde göstermektedir. Örnek göstermek gerekirse psöriazis tedavisinde aktif D vitamininin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif etkisinden faydalanılmaktadır [119].

Vitamin D düzeyi ile obezite ve tip 2 diyabetes mellitus arasındaki ilişkinet değildir. Obezitenin D vitamini eksikliği için bir risk faktörü olduğunu ve D vitamini eksikliğinin hem obezite riskini hem de insülin direncinin artması nedeniyle proaterojenik bir faktör olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur[122]. Ancak güncel kanıtların çoğu gözlemseldir. randomize kontrollü çalışmalar ise az sayıdadır. Bu ilişkinin netleştirilmesi için geniş popülasyonlarda prospektif çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır[123,124]. Metabolik sendromunda komponentleri olan obezite ve insülin direnci ile vitamin D eksikliği arasında araştırılan bu ilişkiden yola çıkarak çalışmamızda hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyleri önemsenmiştir. Çalışmamamıza alınan safra kesesi taşı olan hasta ve olmayan kontrol gurupları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak korelasyon analizlerinde D vitamini eksikliği ve rbp4 değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu sonuç yapılacak çalışmalarda çok parametrel bir endokrin sorun olan metabolik sendromun D vitamini ve rbp4 düzeyleri arasındaki korelasyonunun saptanmasında yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda safra kesesi taşı ile rbp4, vitamin D, LDL, TG, total kolelsterol, ürik asit, HOMA-IR, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken; kolelitiazisin HDL düzeyi ile negatif ilişkili olduğu ve yaş ile kolelitiazis sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Kolelitiazis ve rbp4 arasındaki ilişkiyi saptamada literatürde çelişkili ve az sayıda yayın olması çalışmamızı değerli kılmaktadır ve diğer çalışmalara yol gösterici olmaktadır. Ancak parametreler arası korelasyonu saptamada katılımcı sayısının azlığı

çalışmamız için dezavantaj teşkil etmektedir. Kolelitiazis ve vitamin D ilişkisi ile ilgili başka literatür yayını olmaması çalışmamızın yeni araştırmalara öncülük edebileceğini düşündürmektedir. Lipid düzeyleri, ürik asit düzeyi ve HOMA-IR ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar olmasına karşın çelişkili veriler mevcut olması nedeni ile daha fazla hasta üzerinde yapılmış retrospektif veya prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6. ÖZET

Epidemiyolojik bilgilere göre safra kesesi taşı özellikle Amerikan toplumuna göre daha az sıklıkla olmakla beraber Avrupa, Japonya, Afrika kökenli Amerika popülasyonu içinde sık görülmektedir. ABD’ de Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Taramasında 20-74 yaş arasında safra kesesi hastalığı olan 6,3 milyon erkek 14,2 milyon kadın olduğu tahmin edilmektedir. Safra kesesi taşı hastalığı tanısı ve tedavisinin önemi; meydana getirebileceği komplikasyonlar ve semptomlar nedeniyle hayat kalitesini bozması ve morbiditeye neden olabilmesinden ileri gelmektedir. Tüm dünyada obezite ve eşlik eden hastalıkların sıklığının epidemik olarak artması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yapılan yeni araştırmalar, yağ dokusunun lipidler için basit bir depolanma yeri olmadığını, aynı zamanda enerji düzenlenmesinin kontrolünde rol alan; endokrin, metabolikve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan önemli bir doku olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yağ hücrelerinden ve yağ dokusunu infiltre eden makrofajlardan salınan adipositokinlerin düşük dereceli kronik inflamatuvar bir duruma sebep olarak insülin direncine ve tip 2 diabete yol açtığı düşünülmektedir. Yağ dokusundan dolaşıma salınan adipositokinlerden biri olan retinol binding protein 4 (rbp4), yeni bir kardiyometabolik risk faktörü olarak görülmektedir. Bu nedenle rbp4 düzeyi yüksekliğinin insülin rezistansını arttırdığı ve metabolik sendrom, tip2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkisi olduğu konusunda araştırmalar yapılmıştır ancak daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir. Metabolik sendrom insülin direnci ile başlayan abdominal obezite,

glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Dislipidemi, insülin direnci, obezite metabolik sendromun önemli bileşenleri olduğundan ve rbp4 düzeyi bu bileşenlerle ilişkili bulunduğu tarafımızca önemsenmiştir. Çalışmamızda amaç olarak; kolelitiazis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiden kaynaklı serum rbp4 düzeyinin kolelitiazis olan ve olmayan hasta popülasyonundaki düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Bunun yanı sıra safra kesesi taşının d vitamini eksikliği ile olan ilişkisinin gösterilmesi ve ikincil olarak ise insülin direnci, ürik asit düzeyi, lipid profili parametreleri ile olan ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır. Hastalarımız 2015-2016 yıllarında herhangi bir nedenle G.Ü.T.F hastanesi gastroentroloji polikliniğine başvurmuş; son 2 yıl içerisinde üst abdominal görüntüleme yapılmış 20-75 yaş aralığındaki hastalar arasından seçilmiştir. Bu görüntüleme yöntemi sonucunda çalışma kapsamına alınan hastaların kırk iki tanesinde safra kesesi taşı mevcud olup otuz sekiz tanesinde de safra kesesi ile ilişkili patoloji bulunmamaktadır. Hastaların çalışmaya dahil edilmesinin öncesinde kan açlık glukozu, açlık insülini, karaciğer fonksiyon testleri (alt, ast, ggt, alp, bilirubin), böbrek fonksiyon testleri (bun, cre, na, k, üa), en az 8 saatlik açlık sonrası bakılan lipid profili ve D vitamini düzeyinin görülmüş olması istenmiştir. Hastalarda ek olarak serumda rbp4 düzeyi de tarafımızca çalışılmıştır. Çalışmamızın sonucunda mevcut iki grup arasında epidemiyolojik parametrelerden cinsiyet istatistiksel olarak eşit alındığında safra kesesi mevcut olan grupta yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptanmıştır. İki grup arasında serum rbp4 düzeyleri ve d vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Lipid profili parametrelerinden HDL ile safra kesesi taşı arasında negatif korelasyon saptanmış olup, diğer lipid profili parametreleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serum ürik asit düzeyi ve insülin direnci ile safra kesesi taşı oluşumu arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde bu konuya değinilmiş çok sayıda çalışma olmaması nedeni ile çalışmamızın kayda değer olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç verilerimiz ışığında görülmektedir ki konu ile

ilgili daha geniş hasta guruplarında, daha detaylı çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır.

7. SUMMARY

Gallstone incidence is epidemiologically often in Americans, and also Europeans, Japans and Afro Americans less frequently. In the Third Health and Nutrition Surveillance inUSA, 6.3 million man and 12.7 million woman is predicted to have a biliary disease. Theimportance of gallstone disease is because of the complications it may occur and the effect ofsymptoms on quality of life. In the whole world, obesity and concomited diseases are increasing incidentally and new studies show that adipose tissue is not only a storage for lipids but also has a key role at endocrinological, metabolic and inflammatory processes. Adipocytokines which is released from adipose tissue and macrophages, is thought to cause achronic inflammatory process and this process reveals insuline resistance and diabetes mellitus type 2. Retinol binding protein 4 (rbp4) is one of these adipocytokines whhich is consideredas a newly defined cardiometabolic risk factor, therefore, there are studies about rbp4 level; which is correlated with insuline resistance, metabolic syndrome, diyabetes and cardiovascular diseases. But this data needs to be supported with more trials. Metabolic syndrome is a fatal endocrinopatıy which begins with insuline resistanceand related with co-existing disorders like diabetes, lipid disorders, hypertension andcoronary artery disease. For these reasons we care about measuring rbp4 levels. In our study our aim was comparing rbp4 levels between patients with and without gallstone disease, because of the relation between gallstone and metabolic syndrome. Inaddition to this we also aimed to show the relation between gallstone and levels of vitamin D, uric acid, insuline resistance and lipids. Our patients were chosen from Gazi University Medicine Faculty gastroenterology outpatient clinics between 2015-2016 years, which were between 20-75 years old and haveabdominal screening and some blood tests like fasting glucose and insuline, lipid parametersand vitamin D levels, kidney and liver function tests were applied. Rbp 4 lewels were

also tested by ourselves. In our study, forty two patients had gallstone and 38 didn't have a there were no statistically significant difference between vitamin D, uric acid levels, insuline resistance and lipid parameters except for HDL between two groups. HDL levels were negatively correlated with gallstone disease. There aren't sufficient studies about this subject which takes part in literature, therefore we think our study is significantly important. In accordance with our study, we think more trials are needed to confirm the clinical significance of our results.



8. KAYNAKLAR

1. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR, Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States, *Gastroenterology*. 1999;117(3):632.

2. Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 2004;15:242-6.

3. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34: 2-11.

4. Association of Serum Retinol Binding Protein 4 with Atherogenic Dyslipidemia in Morbid Obese Patients, November 04, 2013

5. Metabolic syndrome and gallstone disease
World J Gastroenterol. Aug 21, 2012; 18(31): 4215–4220.

6. Saraya A¹, Irshad M, Gandhi BM, Tandon RK., Plasma lipid profile in gallstone patients from North India, *Trop Gastroenterol*. 1995 Oct-Dec;16(4):16-21.

7. Tsai CJ¹, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Macronutrients and insulin resistance in cholesterol gallstone disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2932-9

8. G.A.Christou, A.D.Tselepi, D.N.Kiortsis The metabolic role of retinol binding protein 4 *Horm Metab Res* 2012; 44: 6–14

9. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain

JCEI / 2013; 4 (4): 488-491

10. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: a repeated measure analysis

J Korean Med Sci. Jun 2012; 27(6): 653–660

11. Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance in Normal and Type 2 Diabetes Subjects, Indian Journal of Clinical Biochemistry January 2013, Volume 28, Issue 1, pp 74-78

12. Chen CY¹, Lu CL, Lee PC, Wang SS, Chang FY, Lee SD,

The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun;46(27):1607-12.

13. Chen CH¹, Huang MH, Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov;21(11):1737-43.

14. Evolution of cholecystectomy: A tribute to Carl August Langenbuch

Indian Journal of Surgery, Vol. 66, No. 2, Mar-Apr, 2004, pp. 97-100

15. Piero Portincasa, Agostino Di Ciaula, Leonilde Bonfrate, Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be, World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012 Apr 6; 3(2): 7–20.

16. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. Am J Surg 1993; 165: 390-398

17. Shaffer, E. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st Century?. Curr Gastroenterol Rep. 2005;7:132–140.

18. Schaffer E. Epidemiology of gallbladder stone disease. *Eldon Bet Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20(6): 981-996
19. Friedman A, Dachman A. *Radiology of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, Mosby 1994; 335-403 71
20. Putman CE. *Textbook of Diagnostic Imaging*, Philadelphia, W.B.Saunders 1994; 908-959
21. Warmick R, Williams P.L. *Gray's Anatomy*, Philadelphia, W.B.Saunders 1976; 1256-1258
22. Sherlock S. *Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları*, H.Ü. Yayınları, 1994; 790-820 1
23. Gazelle GS, Lee MJ, Mueller PR. Cholangiographic segmental anatomy of the liver. *Radiographics* 1994;14:1005-1013
24. Mortelet K, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:389-394 3
25. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Sleisenger and Fordtran's. 6th ed. WB Saunders Comp, 1998; 631-44.
26. Portincasa P, van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP, et al. Cholesterol crystallization in bile. *Gut* 1997; 41:138.

27. Nevri FO, Del Pozo R, Covarrubias CF, et al. The effect of progesterone on the regulatory mechanisms of biliary cholesterol secretion in the rat. *Hepatology* 1983; 3:360.
28. Konikoff FM, Danino D, Weihs D, et al. Microstructural evolution of lipid aggregates in nukleating model and human biles visualized by cryogenic transmission electron microscopy. *Hepatology* 2000; 31:261.
29. Donovan JM, Carey MC. Separation and quantitation of cholesterol “carriers” in birle. *Hepatology* 1990; 12: 945-1045.
30. Spady DK, Cuthbert JA. Regulation of hepatic sterol metabolism in the rat. *J Biol Chem* 1992; 267:5584.
31. Berr F, Mayer M, Sackmann MF, et al. Pathogenic factors in early recurrence of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1994; 106:215
32. Sedaghat A, Grundy SM. Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Engl J Med* 1980; 302:1274.
33. Bruijn, Noordam C, Goldhoorn BG, Tytgat GN, et al. The validity of the cholesterol nucleation assay. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1138:41-5.
34. Smith BF. Gallbladder mucin as a pronucleating agent for cholesterol monohydrate crystals in bile. *Hepatology* 1990; 12(3 Pt 2):183-186; discussion 186-188.
35. Afdhal NH, Niu N, Nunes DP, et al. Mucin-vesicle interactions in model bile. *Gastroenterology* 1993; 104:1515

36. Lamont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathobiology and pathomechanics. *Prog Liver Dis* 1992; 10:165.
37. Upadhyaya GA, Harvey PR, Starsberg SM. Effect of human biliary immunoglobulins on the nucleation of cholesterol. *J Biol Chem* 1993; 268:5193.
38. Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF, et al. Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile. *Science* 1984; 225:514.
39. Ohya T, Schwarzendrube J, Busch N, et al. Isolation of a human biliary glycoprotein inhibitor of cholesterol crystallization. *Gastroenterology* 1993; 104:527.
40. Moore EW. Biliary calcium and gallstone formation. *Hepatology* 1990; 12:2065-2149.
41. Nko'o Amvene S, Dehayem Yefou M, et al. Gallbladder kinetics in the black African subject with and without cholelithiasis. An ultrasonographic study. *J Radiol* 2004; 85:37-42
42. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, Johannes RS, Knowler WC, Larson DL, Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 1):487.
43. Völzke H, Baumeister S.E, Alte D. Independent Risk Factors for Gallstone Formation in a Region with High Cholelithiasis Prevalence, *Digestion* 2005;71:97–105

44. Shrestha KB, Dahal P, Shah LL, Singh R. Relation of Lipid Profile, BMI and Cholelithiasis in Nepalese Population, *PMJN* Volume 12 | Number 1 | Jan-Jul 2012
45. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*.2005;293:330–339.
- 46.Thijs C, Knipschild P. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 1993;83:1113–1120.
- 47.Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.*JAMA*. 1998;280:605–613.
48. Etminan M, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study. *CMAJ*. 2011;183:899–904.
- 49.Laura M. Stinton and Eldon A. Shaffer. *Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer Gut Liver*. 2012 Apr; 6(2): 172–187.
- 50.Lammert F, Matern S. The genetic background of cholesterol gallstone formation: an inventory of human lithogenic genes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5:163–170.
51. Sarin SK, Negi VS, Dewan R, Sasan S, Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology*. 1995;22:138–141.

52. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med.* 1989;321:563–569.

53. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *Surg Clin North Am.* 2008;88:1175–1194.

54. Shaffer EA, Small DM. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of 1 and obesity. *J Clin Invest.* 1977;59:828–840

55. Banim PJ, Luben RN, Wareham NJ, Sharp SJ, Khaw KT, Hart AR. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:983–988.

56. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med.* 1995;98:115–117.

57. Al-Jiffry BO, Shaffer EA, Saccone GT, Downey P, Kow L, Toouli J. Changes in gallbladder motility and gallstone formation following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Can J Gastroenterol.* 2003;17:169–174.

58. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duarte P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2009;23:1640–1644.

59. Méndez-Sánchez N, Zamora-Valdés D, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta.* 2007;376:1–8.

60. Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zanlungo S, Nervi F. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:187–196.
61. Tseng M, Everhart JE, Sandler RS. Dietary intake and gallbladder disease: a review. *Public Health Nutr*. 1999;2:161–172.
62. Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ, et al. Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:339–347.
63. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2004;141:514–522.
64. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology*. 2002;123:1823–1830.
- .
65. Nashidengo, P.M.Gool, F.Thomson, S.R. Asymptomatic cholelithiasis in diabetes mellitus - to operate or not to operate, that is the question : review South African Gastroenterology Review SA ePublications 2015 ;Vol 13 Issue 2 13-16
66. Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lemkes HH, Schipper J, Fröhlich M, et al. Effect of hyperglycaemia on gallbladder motility in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37: 75-81.
67. Bucceri AM, Calogero AE, Brogna A. Gallbladder and gastric emptying: relationship to cholecystokininemia in diabetics. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 123-128.

68. Gürsoy M, Güvener N, Isiklar I, Tural E, Ozin B, Boyacioglu S. The effect of cisapride on gallbladder contractility in type II diabetic patients. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1262-1265.
69. Sunderland GT, Carter DC. Clinical application of the cholecystokinin provocation test. *Br J Surg* 1988; 5: 444-449.
70. Xu QW, Shaffer EA. The potential site of impaired gallbladder contractility in an animal model of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 251-257.
71. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2005; 129: 105-112.
72. Liu CM, Hsu CT, Li CY, Chen CC, Liu ML, Liu JH. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1652-1659.
73. Toosi FS, Ehsanbakhsh AR, Tavakoli MR. Asymptomatic gallstones and related risk factors in Iran. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1123-1126.
74. Hanis CL, Ferrell RE, Tulloch BR, Schull WJ. Gallbladder disease epidemiology in Mexican Americans in Starr County, Texas. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 820-829.
75. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in Pima Indians: demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970; 283: 1358-1364.

76. Wen Wang, MM, Nianfeng Li, MD, PhD The association of gallstone disease and diabetes mellitus. *A meta-analysis* Saudi Med J 2014; Vol. 35 (9): 1005-1012
77. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31:299-303.
78. Nervi F, Miquel JF, Alvarez M, et al. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol* 2006;45:299-305.
79. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008;14:778-782.
80. Twisk J, Hoekman MF, Lehmann EM, Meijer P, Mager WH, Princen HM. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription. *Hepatology* 1995;21:501-510.
81. Nakeeb A, Comuzzie AG, Al-Azzawi H, Sonnenberg GE, Kissebah AH, Pitt HA. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg* 2006;10:940-948
82. Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-densitylipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1981;304:1396-1398.
83. Ahlberg J. Serum lipid levels and hyperlipoproteinaemia in gallstone patients. *Acta Chir* 1979;145:373-377. .
84. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology* 1990;99:843-849.

85. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
86. Creutzfeldt W, Lembcke B, Fölsch UR, Schleser S, Koop I. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans. *Am J Med* 1987;82(5B):49-54.
87. Trendle MC, Moertel CG, Kvols LK. Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors. *Cancer* 1997;79:830834.
88. Roti E, Minelli R, Gardini E, et al. Chronic treatment with a long-acting somatostatin analogue in a patient with intestinal carcinoid tumor: occurrence of cholelithiasis. *J Endocrinol Invest* 1990;13:69-72.
89. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Ann Intern Med* 1991;115:712-714.
90. Bickford CL, Spencer AP. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2005;25:1389-1395.
91. Angelin B. Effect of thiazide treatment on biliary lipid composition in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:95-96.
92. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Thiazides and acute cholecystitis. *N Engl J Med* 1980;303:546-548.
93. Van der Linden W, Ritter B, Edlund G. Acute cholecystitis and thiazides. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:654-655.

94. Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Thiazide diuretics and the risk of gallbladder disease requiring surgery in women. *Arch Intern Med* 2005;165:567-573.
95. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136:1593-1600. 169
96. Conte D, Fraquelli M, Fornari F et al. Close relation between cirrhosis and gallstones: Cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med* 1999; 159: 49-52.
97. Freeman J.N., et al.: Analyses of gallbladder in morbid obesity. *Am. J. Surg.* 129: 163166, 1975
98. Kennedy TM & Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000; 87: 1658-1663
99. Rutgeerts P, Ghooos Y, Vantrappen G et al. Biliary lipid composition in patients with nonoperated Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 27-32.
100. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:483-489.
101. William S. Blaner. Retinol-Binding Protein: The Serum Transport Protein for Vitamin A Institute of Human Nutrition, Columbia University, July 01, 2013
102. Yang Q, Graham T E, Mody N. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes .*Nature* 2005 ; 436:356 – 362

103. Duggirala R et al. Linkage of Type 2 Diabetes Mellitus and of Age at Onset to a Genetic Location on Chromosome 10q in Mexican Americans The American Journal of Human Genetics, 1998;Volume 64, Issue 4, Pages 1127-1140
104. Ling LI, Chen WANG, Yuqian BAO, Serum retinol-binding protein 4 is associated with insulin secretion in Chinese people with normal glucose tolerance Ruijin Hospital and Blackwell Publishing 2009
105. Jia W, Wu H, Bao Y et al. Association of serum retinolbinding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab.2007; 92: 3224–9.
106. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. N Engl J Med 2006;354:2552–63.
107. McTernan PG et al. Retinol Binding Protein 4 and Pathogenesis of Diabetes J Clin Endocrinol Metab, July 2007, 92(7):2430–2432 2431
108. Shen-Nien Wang^D Decreased Retinol Binding Protein 4 Concentrations are Associated With Cholesterol Gallstone Disease September 17, 2009
109. Han T¹, Zhang D, Fu Z, Sun Y Retinol-binding protein 4 as a risk factor for cholesterol gallstone formation 2013 may;377(1-2):219-27. Springer science+business Media New York 2013
110. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status :A systematic review. 25(3):1997S-2008S.2009
111. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc, 81(3):353–73, 2006.

112. MF, Garabedian M. Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (6th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research: 106-114, 2006

113. Bikle DD. What's new in vitamin-D: 2006-2007. Curr Opin Rheumatol; 19: 383-388,2007

114. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr ,80(6 Suppl):1678S-88S,2004

115. Bikle DD. What's new in vitamin-D: 2006-2007. Curr Opin Rheumatol; 19: 383-388,2007

116.Kasper DL, Braunwald E, Hauser S et al, Harrison's Principles of Internal Medicine16th edition,partXIV. in: 2246- 2249, 2004

117. Onat T, Emerk K.Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. İnsan Biyokimyası, Ankara: Palme Yayıncılık. in:467E472,2002

118. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 54:99-119, 2011

119. Chen S, Sims GP, Chen XX et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol, 179:1634-1647,2007

120. Fraser DR. Vitamin D. Lancet. 345(8942): p.104-7, 1995.

121. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39:381-400, 2010.

122. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol. Jan*, 62(6):506–11,2011.

123. Jorde R, Sneve M, Emaus N, et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. *Eur J Nutr*, 49:401-407, 2010

124. Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci*, 15(4):6569–91, 2014

125. Muhammet Kasım ARIK, Nesrin TÜRK, Ali SÜNER Safra kesesi ameliyatı olan hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı *Göztepe Tıp Dergisi* 25(4):158-163, 2010

126. Holick, MF. *New England Journal of Medicine*, 357:266-281, 2007

127. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 49(5):1063–9, 2007

128. Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res, Suppl 2*:V81–5,2007

129. Langley S. The ABC of vitamin D a primer for physicians. *Medical post. Toronto*. vol43, In: 23,2007

130. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7):1911–30, 2011

131. Başkal N. Lipid metabolizması bozuklukları. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik. 2. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel, 755-73, 2005

132. Mahley RW, et al. Disorders of lipid metabolism. In: Larsen PR, et al (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders,; 1642-91, 2003

133. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds). Basic & Clinical Endocrinology. 7th ed. New York: The McGraw-Hill, 2004.

134. Blackwell L, Emberson J, Holland LE et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis. Lancet. Nov 13,; 376(9753): 1670–1681. 2010

135. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 100(10):1134-46, 1999

136. Amit V. Khera, M.D., Marina Cuchel, M.D., Ph.D., Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2011 Jul 13.

137. Stefan Stender Ruth Frikke-Schmidt Marianne Benn
Low-density lipoprotein cholesterol and risk of gallstone disease: A Mendelian randomization study and meta-analyses Published Online: August 23, 2012

138. Aytac Atamer, Ayse O. Kurdas-Ovunc, Evaluation of Paraoxonase, Malondialdehyde, and Lipoprotein Levels in Patients with Asymptomatic Cholelithiasis

Saudi J Gastroenterol. 2014 Jan-Feb; 20(1): 66–73.

139. vimal bhandari, surya prakash gora, h. G. Vyas, charanjeet kaur, neelam roy
a case control study to evaluate the relationship of serum lipid profile, apo-lipoproteins, body mass index, waist hip ratio in occurrence of cholelithiasis. IJSSS Vol 1, No 2 (2013)

140. Rakugi H, Kamide K, Ogihara T. Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 4:105-11, 2002.

141. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med. 139:802-9, 2003.

14-17-19-7

142. A.H.M. Smelt, Triglycerides and gallstone formation, Clinica Chimica Acta 411 (2010) 1625–1631

143. Fried S K, Ricci M R, Russell C D & Laferrere B (2000) J Nutr 130, 3127S-3131S

144. Swartz-Basile D A, Lu D, Basile D P, Graewin S J, Al-Azzawi H, Kiely J M, Mathur A, Yancey K & Pitt H A (2007) Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293, G84-90

145. Ruhl C E & Everhart J E (2001) Hepatology 34, 877-883

146. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med. 2005;143:499-516

147. paola loria, amedeo lonardo³,silvia lombardin¹ Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: Prevalence and associated factors JGHF Volume 20, Issue 8, pages 1176–1184, August 2005928-933

148.Tae Woo Yoo, Hun Sub Shin,Relationship Between Serum Uric Acid Concentration and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Circulation Journal
Vol. 69 (2005) No. 8 p. 928-933

149.Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. J Long Term Eff Med Implants.2005;15:329–338.

150. Tazuma S. Gallstone disease: epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic) Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:1075–1083.

151. Einarsson K, Nilsell K, Leijd B, Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. N Engl J Med. 1985;313:277–282.

152. Katsunori Sekine, Abdominal visceral fat accumulation measured by computed tomography associated with an increased risk of gallstone disease, Journal of Gastroenterology and Hepatology, August 2015
Volume 30, Issue 8, pages 1325–1331

153. Tazuma^{1,*},Kanno¹, Kubota²,Tsuyuguchi³, Kamisawa⁴, Hiroyuki Isayama⁵Report on the 2013 national cholelithiasis survey in Japan, Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences Volume 22, Issue 5, pages 392–395, May 2015

154. wang Wen, LI Nianfeng, Correlation of retinol binding protein 4 with metabolic indexes of glucose and lipid, bile cholesterol saturation index,
155. Erichsen R, Frøslev T, Lash TL, et al. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2011;173(2):162-70
156. Ahmed MH, Hamad MA, Routh C, Connolly V. Statins as potential treatment for cholesterol gallstones: an attempt to understand the underlying mechanism of actions. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(17):2673-81
157. Saraç S , Atamer A, Atamer Y, Can A.S Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis *Journal of International Medical Research* June 2015 vol. 43 no. 3 385-392
158. Batajoo H1, Hazra NK. Analysis of serum lipid profile in cholelithiasis patients. *J Nepal Health Res Counc.* 2013 Jan;11(23):53-5.
159. Banim PJ1, Luben RN, Bulluck H, Sharp SJ, Wareham NJ, Khaw KT, Hart AR. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;23(8):733-40.
160. Atamer A, Ovünç AO, Yeşil A, Atamer Y. Evaluation of leptin and insulin resistance in patients with cholelithiasis. *Indian J Biochem Biophys.* 2013 Aug;50(4):266-72.
161. Kim SS1, Lee JG, Kim DW, Kim BH, Jeon YK, Kim MR, Insulin resistance as a risk factor for gallbladder stone formation in Korean postmenopausal women. *Korean J Intern Med.* 2011 Sep;26(3):285-93.

162.F M Shebl, G Andreotti, T E Meyer, Y-T Gao, A Rashid, K Yu, M-C Shen, Metabolic syndrome and insulin resistance in relation to biliary tract cancer and stone risks: a population-based study in Shanghai, China, Br J Cancer. 2011 Oct 25; 105(9): 1424–1429.

