



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOLESİTİT/KOLELİTİAZİS HASTALARINDA
DİYABET VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NURCAN KÖSECİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DAHİLİ HASTALIKLAR HEMŞİRELİĞİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nermin OLGUN

İSTANBUL-2013



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOLESİTİT/KOLELİTİAZİS HASTALARINDA
DİYABET VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NURCAN KÖSECİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DAHİLİ HASTALIKLAR HEMŞİRELİĞİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nermin OLGUN

İSTANBUL-2013

TEZ ONAYI

Kurum : Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : DAHİLİ HASTALIKLAR HEMŞİRELİĞİ



Tez Sahibi : Nurcan KÖSECİK

Tez Başlığı : Kolesistit / Kolelitiazis Hastalarında Diabet ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Sınav Yeri : Acıbadem Üniversitesi

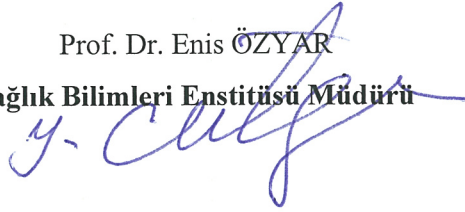
Sınav Tarihi : 26.06.2013

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Kurumu	İmza
Danışman Prof. Nermin OLGUN	ACU SBF Hemşirelik	
Doç. Dr. Adnan GÖKÇEL	ACU Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	
Yrd. Doç. Dr. Figen DEMİR	ACU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 08/07/2013 tarih ve 03... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enis ÖZYAR
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

29 Mayıs 2013

Nurcan KÖSECİK

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her zaman desteğini gördüğüm, ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Prof. Dr. Nermin Olgun'a,
Araştırma verilerini sunma sürecinde ilgisini ve desteğini esirgemeyen, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Figen Demir'e,
Bilimsel kimlik kazanmada bana öncülük eden ve beni cesaretlendiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Andaç Argon ve Uzm. Dr. Dilek Argon'a,
Tez çalışmam süresince desteklerinden ve anlayışlarından dolayı hemşirelik hizmetleri yönetimine ve Yıldız Köse'ye,
Çalışmam süresi boyunca her türlü yardım, destek, ilgi ve sabırlarını esirgemeyen ve yanımda olan tüm Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi servisi ekibi, klinik sorumlu hemşirem Şükran Öztürk ve tüm çalışma arkadaşlarıma,
Çalışmam süresince ilgisini, desteğini, içtenlik ve samimiyetle hissettiren ve hep yanımda olan arkadaşım Can Çevikbaş'a,
Bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve yaşamımdaki en değerli varlığım aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Nurcan KÖSECİK 2013

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Amaç.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Safra Kesesi	3
2.1.1. Biliyer Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi	3
2.1.2. Safra Kesesi Fizyolojisi	5
2.1.3. Mide, Duadenum ve Barsaklardaki Mikroorganizmaların Biliyer Sisteme Etkisi	6
2.1.4. Biliyer Sistemdeki Mikroorganizmaların Kaynağı	7
2.2. Kolesistit.....	8
2.2.1. Kolesistit Çeşitleri.....	8
2.2.2. Kolesistit Hastalarında Klinik Özellikler:.....	11
2.3. Safra Taşı.....	13
2.3.1. Safra Taşı Çeşitleri.....	13
2.3.2. Safra Taşı Risk Faktörleri	15
2.3.3. Kolelitiazis Hastalarında Klinik Özellikler.....	19

2.4.	Diyabet	19
2.4.1.	Diyabet Tanımı ve Epidemiyolojisi	19
2.4.2.	Diyabet Tipleri.....	20
2.4.3.	Diyabet Komplikasyonları.....	21
2.5.	Diyabet ve İlişkili Faktörlerin Safra Kesesine Etkisi	24
2.5.1.	Obezite.....	24
2.5.2.	Otonom Nöropati	25
2.5.3.	Lipid Bozuklukları	28
2.5.4.	Enfeksiyon	29
2.5.5.	Kolesistokinin	30
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1.	Araştırmanın Tipi	32
3.2.	Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Zaman	32
3.3.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	32
3.4.	Verilerin Toplanması.....	32
3.4.1.	Veri Toplama Aracı	33
3.4.2.	Verilerin Analizi	35
3.5.	Araştırmanın Değişkenleri.....	36
3.6.	Süre ve Kısıtlılıklar.....	36
3.7.	Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	36
4.	BULGULAR	37
5.	TARTIŞMA.....	44
5.1.	Tartışma.....	44
5.1.1.	Hastaların Kolesistit ve Kolelitiazis Dağılımına Göre İncelenmesi	44
5.1.2.	Hastaların Diyabet Dağılımına Göre İncelenmesi	45
5.1.3.	Hastaların Beden Kitle İndeksi Dağılımına Göre İncelenmesi	52
5.1.4.	Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre İncelenmesi.....	55

5.1.5.	Hastaların Yaş Dağılımına Göre İncelenmesi.....	57
5.1.6.	Hastaların Laboratuvar Bulgularına Göre İncelenmesi	59
5.2.	Sonuç ve Öneriler	62
6.	KAYNAKLAR.....	63
	EKLER.....	88
	Ek-1 Bilgi Formu	88
	Ek-2 Etik Kurul Onayı.....	89
	ÖZGEÇMİŞ	90

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Safra Kesesi (46)	4
Şekil 2. Safra yolları anatomisi (6)	6
Şekil 3. Akut Taşlı Kolesistit (46)	9
Şekil 4. Kronik Kolesistit (46).....	11
Şekil 5. Kolesterol Safra Taşları (46)	14
Şekil 6. Pigment Safra Taşları (46).....	15
Şekil 7. Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırılması (Kaynak: Global Database on BMI, WHO).....	33

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Kolesistit ve Kolelitiazis Dağılımı	37
Tablo 2. Kolesistit Hastalarında Diyabet Dağılımı	37
Tablo 3. Kolelitiazis Hastalarında Diyabet Dağılımı	38
Tablo 4. Araştırma sonuçlarına göre Diyabet tanısı oranı ve Türkiye popülasyonunda Diyabet tanısı oranının karşılaştırılması	38
Tablo 5. Kolesistit Hastalarında Beden Kitle İndeksi	38
Tablo 6. Kolelitiazis Hastalarında Beden Kitle İndeksi	39
Tablo 7. Araştırma sonuçlarına göre BKİ bulguları ile TURDEP II sonuçlarına göre BKİ bulgularının Cinsiyet bazında karşılaştırılması	39
Tablo 8. Kolesistit Hastalarında Cinsiyet Dağılımı	40
Tablo 9. Kolelitiazis Hastalarında Cinsiyet Dağılımı	40
Tablo 10. Kolesistit Hastalarında Yaş Dağılımı	40
Tablo 11. Kolelitiazis Hastalarında Yaş Dağılımı	41
Tablo 12. Kolesistit Hastalarında Laboratuvar Bulguları Dağılımı	41
Tablo 13. Kolelitiazis Hastalarında Laboratuvar Bulguları dağılımı	42

ÖZET

Bu çalışma kolesistit/kolelitiazis hastalarında diyabet ve ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı.

Araştırmanın kapsamına 1 Ocak 2007 – 31 Aralık 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniklerinde kolesistit ve kolelitiazis tanısı ile yatarak tedavi gören 20 yaş ve üstü, malignitesi ve ilave gastrointestinal hastalığı olmayan 1520 hasta dahil edildi. Araştırma verileri etik onayı alındıktan sonra 6 Temmuz 2012 ile 6 Ekim 2012 tarihleri arasında araştırmacı tarafından hasta epikrizlerinden, hemşire gözlem formu, hasta konsültasyon kağıtları ve laboratuvar değerlerinden yararlanılarak geriye dönük olarak elde edildi.

Hastaların %30.1 (457 kişi)'i kolesistit, %69.9 (1063 kişi)'u kolelitiazis tanılı idi. Kolesistit hastalarının %15.3 (70 kişi)'ünde, kolelitiazis hastalarının %11.9 (126 kişi)'unda diyabet tanısı vardı. Araştırmamızın örnekleminde bulunan diyabet oranı %12.9 ile Türkiye popülasyonunda görülme prevalansı %13 ile eşit düzeyde idi. Kolesistit hastalarının %20.4 (93 kişi)'ü zayıf-normal, %79.6 (364 kişi)'sı kilolu-obezi, kolelitiazis hastalarının %20.9 (215 kişi)'u zayıf-normal, %79.1 (815 kişi)'i kilolu-obezi. Çalışmamızda safra hastalığı olan kadın ve erkeklerde beden kitle indeksi, Türkiye popülasyonuna göre anlamlı olarak yüksekti. Kolesistit hastalarının %57.8 (264 kişi)'i kadın, %42.2 (193 kişi)'si erkek, kolelitiazis hastalarının %77.6 (825 kişi)'sı kadın, %22.4 (238 kişi)'ü erkekti. Kolesistit hastalarında yaş ortalaması 55.2 ± 17.6 , kolelitiazis hastalarının yaş ortalaması 49.8 ± 14.5 bulunmuştur.

Sonuç olarak kolesistit ve kolelitiazis hastalarında diyabet ve ilişkili faktörler incelenmiş, literatür ile birlikte sonuçlar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kolesistit, kolelitiazis, diyabet, obezite

SUMMARY

Evaluation of Diabetes and Associated Factors among Patients with Cholecystitis and Cholelithiasis

This study is conducted to evaluate diabetes and associated factors among patients with cholecystitis and cholelithiasis.

Overall 1520 patients with cholecystitis and cholelithiasis who were 20 years and elder, without prior malignancy and gastrointestinal diagnosis were identified from 1st January 2007 to 31st December 2011 at Şişli Etfal Hospital. Research data were collected between 6th July 2012 and 6th October 2012 from patient records, retrospectively.

Among 1520 patients, 30.1% (457 people) were identified to have cholecystitis disease and 69.9% (1063 people) were identified to have cholelithiasis disease. 15.3% (70 people) patients with cholecystitis and 11.9% (126 people) patients with cholelithiasis also were identified to have diabetes. This study resulted %12.9 diabetes prevalence similar to 13% for studies on general Turkish population. Among cholecystitis patients 20.4% (93 people) were thin-normal while 79.6% (364 people) were overweight-obese. For the cholelithiasis patients these numbers were 20.9% (215 people) and 79.1% (815 people) respectively. This study showed that patients with gall bladder diseases significantly has higher body mass index compared to Turkish population. 57.8% (264 people) of the cholecystitis patients were women and 42.2% (193 people) were men. 77.6% (825 people) of the cholelithiasis patients were women and 22.4% (238 people) were men. Mean age of the cholecystitis and cholelithiasis patients were calculated as 55.2 ± 17.6 and 49.8 ± 14.5 respectively.

Diabetes and associated factors are studied among cholecystitis and cholelithiasis patients. The outcomes are evaluated together with current literature.

Keywords: Cholecystitis, cholelithiasis, diabetes, obesity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Gastrointestinal sistemi etkileyen, maliyeti yüksek en yaygın rahatsızlıklardan biri safra taşlarıdır (120, 122, 151, 158, 185, 171). Sadece ABD’de 25 milyondan fazla insanda safra taşı bulunduğu, yılda 500.000’den fazla kolesistektomi operasyonu yapıldığı bilinmektedir (29, 51, 74, 139, 158, 169).

Diyabetin safra enfeksiyonu ve taşı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak bu ilişki sıklıkla yaş, vücut kitle indeksi, aile öyküsü gibi etmenlerle gölgelenmektedir (4, 85, 141). Diyabetli bireylerde görülen otonom nöropatiye bağlı safra kesesi motilitesinin bozulduğu ve taş oluşumuna zemin hazırladığı bir gerçektir (21, 30, 123, 139, 166, 179). Safra taşlarının büyük çoğunluğu (%60-70) kolesterol taşlarından oluşur (6, 74, 120, 183, 130). Diyabetli bireylerde tespit edilen safra taşlarının büyük çoğunluğu da (%90) kolesterol taşıdır (123, 139). Safra kesesinin hareket bozukluklarının safra taşı oluşumunu etkilediği bilinmektedir. Diyabetli bireylerin safra keseleri sıklıkla büyümüştür, bu da safra kesesinin motilitesinin azalmasına ve boşalmasının önemli oranda bozulmasına yol açmaktadır (8, 74, 166).

Lipid bozuklukları diyabetli bireylerde sık karşılaşılan bir durumdur (139, 192, 201). Diyabette plazma ve safranin lipid içeriği artmaktadır. Bu durum safranin kolesterol ile aşırı doymasına yol açmakta, bu da safra taşı oluşumuna zemin hazırlamaktadır (78, 139).

Enfeksiyon akut kolesistitin birincil nedeni olmamasına karşın, hastaların %50’sinde gelişir. Diyabetli bireylerde bağışıklık sisteminin zayıf olması nedeniyle enfeksiyona yatkın olması kolesistit riskini arttırmaktadır (57, 74, 123, 177). Obezite safra taşı için bir risktir ve bu risk kilo ile doğru orantılı olarak artmaktadır (53, 64, 78, 139, 158, 185, 186)

1.2. Amaç

Bu çalışma, kolesistit/kolelitiazis hastalarında diyabet ve ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi

Safra kesesi ve yolları, çok çeşitli varyasyonları içeren ve ciddi anomalilerin görüldüğü, gastrointestinal sistemin önemli bir parçasıdır. Safra yollarının enfeksiyonuna bağlı hastalıkların çoğunda acil veya elektif cerrahi girişim gereklidir (24, 135, 167, 168, 181).

2.1.1. Biliyer Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi

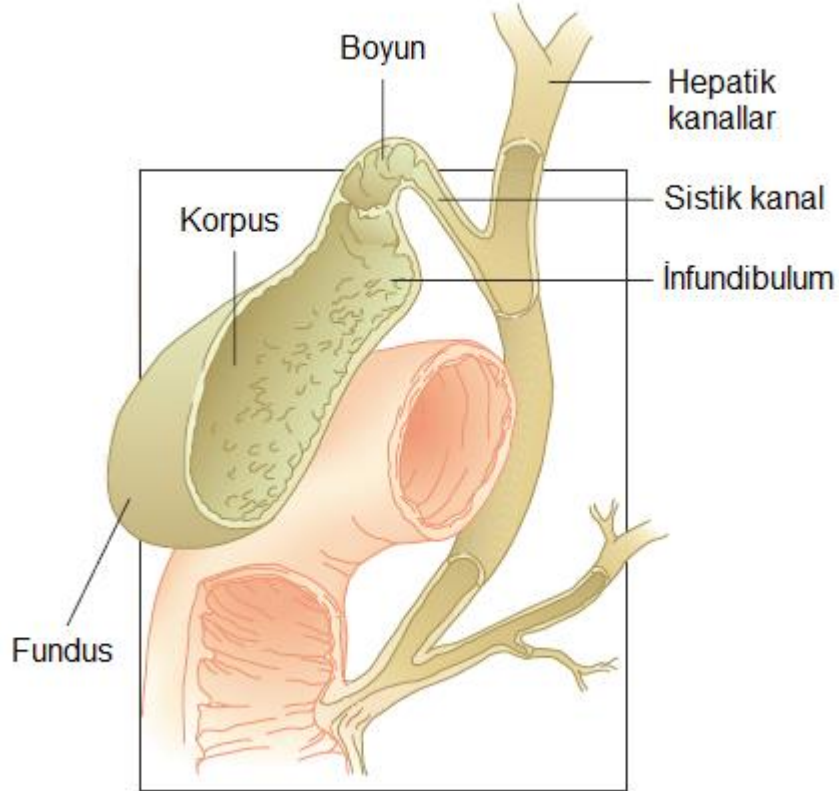
Biliyer sistem safra kesesi ve yollarının da içinde bulunduğu, sağlıklı insanlarda steril bir sistemdir (1, 7, 24, 46, 168, 215).

Safra Kesesi: Karaciğerden salgılanan safranın depolandığı ve konsantre edildiği armut şeklinde ince duvarlı bir yapıdır (6, 7, 110, 139, 181). Uzunluğu 7-10cm, genişliği 3cm, hacmi ise 30-60 ml arasındadır (6, 7, 46, 85, 139, 181, 195). Safra kesesi karaciğerin alt sistik çukurlukta yer alır. Üst yüzü areolar bağ dokusu ile sıkıca karaciğere tutunmuştur. Yine bu bağ dokusu içinde yer alan birçok küçük lenf ve venöz damarlarla karaciğer ile ilişki içindedir. Alt yüzü ise normalde periton ile sarılıdır (6, 46, 85, 181). Ama bazen bir mezenter ile sarılı, asılmış bir safra kesesi olabilir ve dolayısı ile her tarafı periton ile sarılmış bulunabilir (85, 181).

Safra kesesi, fundus, korpus, infundibulum ve kollum olmak üzere dört anatomik bölüme ayrılmaktadır.

- **Fundus:** Karaciğerin alt kenarında olup tamamen peritonla kaplıdır. Dokuzuncu kıkırdak kosta seviyesinde, rektus kasının lateral kenarı hizasında, karın ön duvarı ile temas halindedir (6, 85, 181).
- **Korpus:** Arkaya, yukarıya ve içe doğru bir eğilimle yer almaktadır. Duodenum, pilor ve transvers kolonla komşudur. Ekstrahepatik olarak periton tarafından örtülüdür (6, 85). Safra kesesinin en büyük ve daha çok elastik doku içeren depolama bölgesidir (6, 85, 181).

- **İfundibulum:** Boyun ile gövde arasındaki parçadır. Boynun konkavitesi bir dilatasyon şeklinde görülmekte ve buna **infundibulum** veya **Hartmann poşu** adı verilmektedir (6, 85, 181).
- **Kollum:** Duktus sistikus ile birleşen ve genellikle S şeklinde olan son kısımdır (6, 85). Uzunluğu 5-7mm olup, sistik çukurluğun en derin kısmına oturur (181).



Şekil 1. Sağra Kesesi (46)

Hepatik kanallar: İntrahepatik segmenterle sağra kanalları birleşerek lobar kanalları, bunlar da kendi aralarında birleşerek sağ ve sol hepatic kanalları meydana getirmektedir. Böylece ekstrahepatik sağra sistemi başlamış olmaktadır (6, 85).

Sistik Kanal: Sağra kesesi, değişiklikler göstermekle birlikte yaklaşık 3mm genişliğinde ve 2-4cm uzunluğundaki sistik kanal aracılığı ile ekstrahepatik kanallara açılmaktadır (6, 85, 181). Sistik kanal aşağı arkaya, kese boynunun medialine doğru uzanır (6, 85). Sağra kesesini hepatic kanala bağlar (181).

Sistik Arter: Safra kesesinin kanlanması genellikle sağ hepatik arterin dalı olan tek arterdendir (6, 29, 168). Sistik arter, sistik kanalın üst ve arkasından safra kesesine girer. Venöz drenajı ise genellikle küçük venlerle doğrudan karaciğer yoluyla gerçekleşir. Bazen sistik ven sistik arterle birlikte seyrederek portal vene veya portal venin sağ dalına açılabilir (168, 181).

Koledok: Ortalama 8.5cm uzunluğunda olup, dış çapı 4-10mm arasında değişmektedir (6, 85).

2.1.2. Safra Kesesi Fizyolojisi

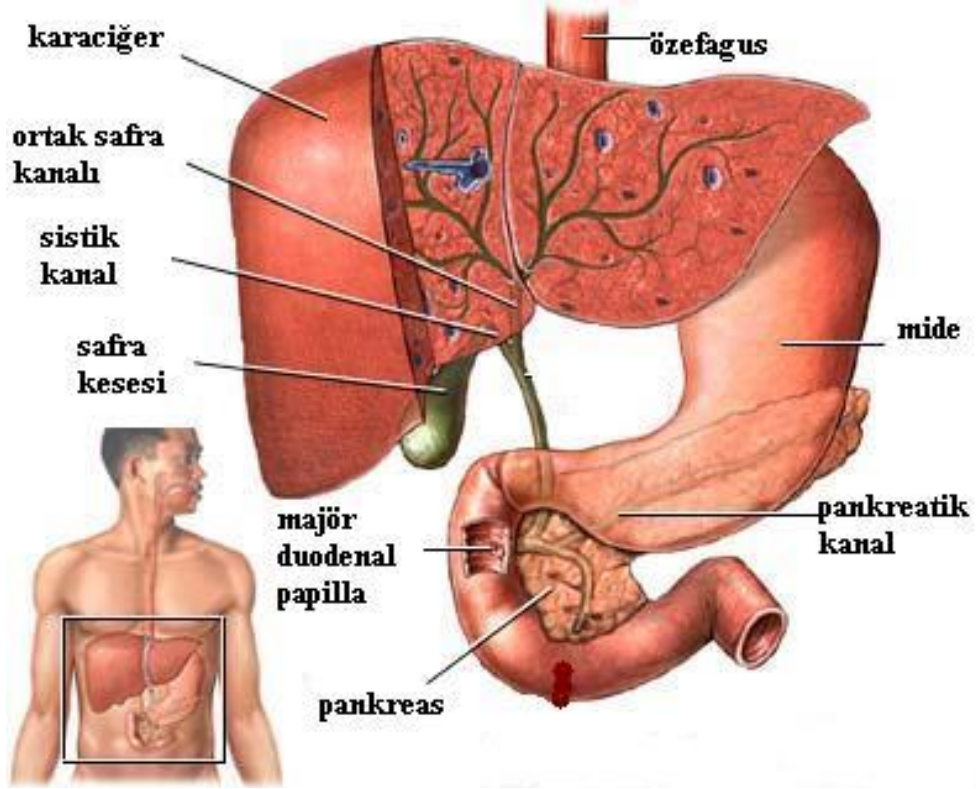
Karaciğerin sindirimdeki yeri sarımsı bir renge sahip bir salgı olan safrayı salgılamaktır. Safra karaciğer tarafından sentezlenir ve safra kesesinde saklanır, depolanmış bu safra duodenum içerisine yağ içerikli sindirilmiş besin geldiğinde salınır. Safra salınışından sonra yağı emülsifiye eder ve bağırsak yüzeyinden emilimini kolaylaştırır (110, 139, 171).

Karaciğer tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde safra kesesinde depo edilir ve gerektiğinde duodenuma akar. Sindirim salgısı olmasının yanı sıra aynı zamanda metabolik son ürünlerin atıldığı bir sıvıdır. Günlük total safra sekresyonu 250-1000 ml safra kesesinin maksimal hacmi ise ancak 30-60 ml kadardır. Oniki saatlik safra salgısı kesede depo edilebilir (6, 85, 110, 202).

Safranın esas içeriği elektrolitler, safra tuzları, proteinler, kolesterol, yağlar ve safra pigmentleridir (110, 130, 168, 202). Özellikle koliform basiller olmak üzere birçok enterik mikroorganizma safrada çok rahat üreyebilir. Safranın gastrointestinal anaeroplara üremesini inhibe ettiğine dair ve safranın *Escherichia coli* ile enfekte olmasıyla kalsiyum taşlarının oluşmasına neden olduğuna dair görüşler vardır. Enfeksiyonun olmadığı durumlarda, safra stazı ve diyet içeriğindeki değişim sonucunda da taş oluşabilir (4, 168).

Safra salgısı nörojenik, humoral ve kimyasal uyarılardan etkilenir (6, 46, 85, 202). Safra kesesi mukozasından sürekli olarak su, sodyum klorür ve diğer elektrolitlerin çoğu emilerek safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubini konsantre eder. Safra, genellikle 5 kat konsantre edilmekle beraber maksimum 12-18 kat

yoğunlaştırılabilir (6, 85, 202). Safra kesesi depoladığı konsantreyi duodenuma boşaltır (6, 85, 110). Besinlerde yağ bulunmuyorsa safra kesesi az boşalır, yeterli yağ varsa safra kesesi 1 saat içinde tamamen boşalır (85).



Şekil 2. Safra yolları anatomisi (6)

2.1.3. Mide, Duadenum ve Barsaklardaki Mikroorganizmaların Biliyer Sisteme Etkisi

Midede bakteriyel floranın olması duadenum ve biliyer sistemde de mikroorganizma yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır. Yutkunarak veya reflü yoluyla ince barsaktan mideye gelen bakteriler sağlıklı insandaki mide asidi ile yok edilir. Bu nedenle midede bakteri yoğunluğu $10^3/\text{ml}$ 'yi nadiren geçer. Yaşlı hastalarda ve pernisiyöz anemili hastalarda olduğu gibi mide asidi azaldığı durumlarda ve peptik ülser ameliyat sonrasında olduğu gibi mide motilitesinin azaldığı durumlarda mide de bakteriler çoğalabilir. Bu yolla biliyer sisteme gelen mikroorganizmaların büyük çoğunluğu tükürük kaynaklıdır. 1ml tükürükte 10^8 ve 10^9 aerob ve anaerob bakteri bulunmaktadır. Sıklıkla bulunan aerob bakteriler

Streptokoklar, Haemophilus türleri ve Stafilokoklardır. Sıklıkla görülen anaeroplara ise Fusobacterium, Peptostreptococcus ve Bacteroides türleridir. Proksimal ince barsakta mikroorganizma yoğunluğu daha azdır. 1ml intestinal içerikte 10^2 ve 10^4 oranında bulunurlar (168).

2.1.4. Biliyer Sistemdeki Mikroorganizmaların Kaynağı

Sağlıklı insanlarda biliyer sistem sterildir (1, 24, 46, 168, 215). Safra miktarının fazla olması safranın dar bir lümeninden devamlı akması nedeniyle mikroorganizmanın burada tutunamaması en önemli nedendir (168, 215). Tıkanıklık dışında safrada bakteri kolonizasyonu zordur (46, 168). Yemekle birlikte safra kontrakte olur ve safra akımı hızlanır. Böylece safra yolları günde bir kaç kez safra ile yıkanmış olur (168).

Biliyer sistem kontaminasyonunun üç mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir:

- Duodenumdaki mikroorganizmalar asendan yolu ile safra yollarına ulaşabilir (24, 167).
- Safra, portal venöz bakteriyemi ve lenfatik yolla da enfekte olabilir (167).
- Primer intestinal hastalık fazında (Tifo ve kolerada olduğu gibi) arteriyel ve portal venöz bakteriyemi ile biliyer enfeksiyon, özellikle akut kolesistit gelişimi söz konusu olabilir (167).

Bakteriler akut kolesistitli hastaların yaklaşık %50'sinde saptanmalarına rağmen, taş oluşumunda sekonder bir rol oynadıkları düşünülmektedir (84). Safra kültürlerinde üreme pozitifliğinin daha uzun ve ciddi seyreden olgularda, yaşlılarda (>70), ikteri olanlarda, akut kolesistit olgularında (kroniğe oranla) ve özellikle koledok kanalı tıkanıklıklarında arttığı rapor edilmiştir (24, 128).

Nergiz ve arkadaşlarının (135), 2011 yılında yaptıkları ve akut veya kronik kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan hastalardan alınan safra örneklerinde üreyen mikroorganizmaların saptanmayı ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesini amaçladıkları çalışmalarında 108 hastanın safra kesesi aspirasyon sıvısı kültürününün 36'sında bakteri üremesi görülmüştür. Hastaların 28'inde tıkanma

ikteri vardı ve bu hastaların 14'ünün safra kültüründe üreme saptanmıştır. Kültür pozitif hastaların %22'si 70 yaşın üzerindedir. Gündüğü ve arkadaşları (153), 41 safra örneğinin 33'ünde, Lee ve arkadaşları (154) ise 65 hastadan alınan safra içeriğinin 58'inde üreme olduğunu bildirilmişlerdir.

2.2. Kolesistit

2.2.1. Kolesistit Çeşitleri

2.2.1.1. Akut Taşlı Kolesistit

Akut taşlı kolesistit çoğunlukla kolelitiazise (%95) bağlı olarak gelişen safra kesesinin kimyasal ve bakteriyel enfeksiyonudur (1, 6, 7, 36, 88, 108, 124, 135, 159, 168, 182, 215). Tıkanıklık genelde taş, lokal mukozal erozyon ve taşın oluşturduğu inflamasyon nedeniyle olmaktadır (1, 88). %80 kolesterol taşları %20 pigment taşları tarafından tıkanır (88). Taşlar genelde obstrüksiyona neden olarak safranın akmasına engel olur ve mukozada kimyasal ve iskemik hasar başlar. Safra kesesinde zamanla distansiyon oluşur ve bu da venöz akım obstrüksiyonuna neden olur (1, 51, 74, 108, 124, 168, 215). Diğer tıkanıklık safra kesesi karsinomu, safra yolu tümörleri, polipler nedeniyle olur (68, 90, 167, 168).

Safra taşlarının başlıca komplikasyonudur ve acil kolesistektomilerin en sık nedenidir. (51, 74, 124, 168) Vakaların %50'sinde sekonder olarak bakteriyel enfeksiyon ortaya çıkar. Enfeksiyöz ajanlar aeroplara (Escherichia coli, Enterobakter, Enterococcus, Klebsiella) veya anaeroplara (Clostridium, Peptostreptococcus, Bacteroides) olabilmektedir (32, 51, 74, 124, 168, 215). Birçok akut kolesistit olgusu erken dönemde tıkanıklığın çözülmesiyle tedavi edilse de staz süresi uzadıkça safra kesesindeki bakteri yoğunluğu artar. Tedavi edilemeyen akut kolesistit hastalarında ölüm nedeni çoğunlukla septik komplikasyonlar ve etken safra kesesi içinde bulunan mikroorganizmalardır (168). 2011 yılında yapılan bir çalışmada safra örneklerinde üreme olan hastaların %6'sında sepsis gelişimi gözlenmiştir (135).



Şekil 3. Akut Taşlı Kolesistit (46)

2.2.1.2. Akut Taşsız (Akalkuloz) Kolesistit

Safra kesesi içinde taş olmaksızın, safra kesesinin akut inflamasyonudur. Akut kolesistitli olguların yaklaşık %4-8 'ini oluşturur. (1, 24, 74, 90, 94, 168, 215). 150 yıldan bu yana tanınmasına rağmen yakalanması zor bir tablodur (74, 94, 215). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ama yanık, majör travma, sepsis, diyabet, organ yetmezliği, majör cerrahi girişim, vaskülit gibi durumlarda görülür (1, 28, 51, 94, 124, 168, 183, 206, 215). Patolojisi akut taşlı kolesistitle benzerdir ama akalkuloz kolesistitte gangren ve perforasyon daha sık görülür (26, 94, 168, 206). Bunun nedeni tanı ve tedavide geç kalınmasıdır. Nedeni tam olarak bilinmemekte ve birçok faktöre bağlanmaktadır. Hastaların %50'sinde neden bulunmayabilir (167). Kolesistokinine stimülasyona bağlı safra kesesinde düzenli kontraksiyonların olmaması etken olarak düşünülebilir (145, 167).

Safra kesesindeki su atılarak yerine akışkan olmayan çamur diye nitelenen bir sıvı bırakır. Staz aynı zamanda safranın ve safra kesesi duvarının invazyonuna zemin hazırlamaktadır. Taşsız kolesistit daha çok bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür (167). Akalkuloz kolesistitte gangren ve nekrozun sık olması iskeminin bir etken olabileceğini düşündürmektedir (24, 28, 94, 108, 168, 215). Sepsis, travma ve yanıkta hipotansiyon ve düşük kan akımı mevcuttur (159, 168). Safra kesesine olan

kan akımındaki azalma, safranın içeriğini bozarak safra toksik maddelerin birikimine neden olabilir (168).

2.2.1.3. Amfizematöz Kolesistit

Safra kesesinin gaz üreten mikroorganizmalar ile enfeksiyonu sonucu ortaya çıkar. Hızlı progresyon gösterir (58, 68, 113, 127, 143, 168, 182, 183). %15'lere varan mortalite oranı vardır (29, 39, 74, 183). Hastalık akut kolesistit ile başlar safra kesesi duvarında iskemi veya gangreni takiben ve enfeksiyon gaz üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyon oluşur (127). Escherichia Coli, P. Vulgaris, A. Aerogenes, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella ve B. Fragilis gibi bakteriler sebep olur. Safra kesesinde çoğalırlar, safra yoluyla yayılırlar. Safra kültüründe sıklıkla bu mikroorganizmalara rastlanır (113, 143, 168). Tüm Kolesistit hastalarının % 1'ini oluşturur (6, 29, 127, 159, 168, 183, 184). Yaşlılarda, erkeklerde ve diyabetli bireylerde sık görülür ama en önemli sebebi diyabettir (39, 40, 113, 127, 137, 159, 168, 183, 184). Aynı zamanda yanık, sepsis, travma da sebepler arasındadır (28, 39, 172, 183). Amfizematöz kolesistit vakalarının %50'si diyabetli bireylerden oluşur. Diyabette kan dolaşımı yetersizdir. Safra kesesinde oksijen kaynağı yoksunluğu bakterilerin büyümesi için uygun bir ortam hazırlar bu da amfizematöz kolesistitin önemli nedenlerindedir (58, 143).

2.2.1.4. Kronik Kolesistit

Safra kesesinin en sık görülen hastalığıdır. Vakaların %90'ından fazlası kolelitiazis ile ilişkilidir (32, 124, 159, 183). Tekrarlayan akut kolesistit tablosundan sonra da oluşsa da çoğunlukla akut kolesistit tablosu olmadan da görülebilir (124). Kese duvarı normal ya da kalınlaşmıştır (32, 74, 124, 159, 183).



Şekil 4. Kronik Kolesistit (46)

2.2.1.5. Xsantogranülatöz Kolesistit

Nadir görülen kronik kolesistit türüdür. Safra kesesinde kalınlaşmaya neden olur (25, 32, 65, 108). Genelde kolelitiazisle beraber görülür. Safra kesesi hastalıklarının %0.7-%13.2'sini oluşturur (25).

2.2.2. Kolesistit Hastalarında Klinik Özellikler:

Taşa bağlı kolesistit hastalarında akut kolesistit gelişiminden hemen önce kolelitiazise bağlı semptomlar vardır. Hemen her hastada karın ağrısı vardır. Ağrının olmaması tanıdan uzaklaştırır. Ağrı genellikle yoğun yemek sonrası şiddetli safra kesesi kontraksiyonu ile taşın sistik kanala oturması ile süreklilik kazanır. Safra kesesinin lokalizasyonuna bağlı olarak sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede hissedilir (1, 168, 182, 215). Safra kesesinin basıncının ani artmasına bağlı olarak %60-70 bulantı ve kusma meydana gelir. Yaklaşık %80 olguda ateş görülür. Yaygın peritonit gelişmedikçe belirtiler duadonumla sınırlıdır bu nedenle sadece % 10 olguda barsak sesleri azalmıştır. Hasarlı safra kesesi mukozasından safra pigmentlerinin dolaşıma geçmesi veya safra kesesinin safra yollarına basısı nedeniyle %10 olguda sarılık vardır (168). Olguların %85 inde beyaz kürede orta düzeyde yükselme vardır. Başlangıçta karaciğer enzimleri yüksektir.

Direk karın grafisinde safra kesesinde taşlar görülebilir. En spesifik yöntem teknesyum imminodiasetik asit kolesintigrafidir (1, 168, 215). Sensitivitesi %100

olan bu yöntemin kolay uygulanmaması (1, 168), pahalı olması, zaman gerektirmesi ve radyoaktif madde verilmesi kullanımını sınırlamaktadır (103). En sık kullanılan yöntem günümüzde ultrasonografidir. Kolay, ucuz ve noninvaziv olması tercih nedenidir (24, 46, 159, 168, 183). Safra kesesi içindeki taşın görülmesi, duvar kalınlığında artma, sıvı varlığının tespitini sağlar. Ayrıca safra yolları, karaciğer ve pankreasın değerlendirilmesi açısından da önemlidir (24, 32, 46, 68, 168, 183).

Akut Taşsız (Akalkuloz) Kolesistit hastalarının genel durumu oldukça ciddi olduğundan iletişimin kurulamaması nedeniyle tanı geç konur. Semptomlar akut taşlı kolesistitle aynı olsa da bu durum maskelenebilir. %70 olguda ağrı, %35 olguda bulantı kusma görülür. Ağrı analjezik kullanımı ve bilicin kapalı olması nedeniyle maskelenebilir (168). En önemli fizik bulgu %75 olguda var olan sağ üst kadranda duyarlılık ve ateştir (32, 168, 215). Distansiyon ve barsak seslerinde azalma %25 olguda görülür. Hastaların %85-96'sında beyaz kürede %50' sinde alkalen fosfataz değerinde yükselme görülse de bu testler tanıda yardımcı değildir. Kolesintigrafinin duyarlılığı taşsız kolesistitten daha azdır (%88). Bunun nedeni safra akışkanlığının azalması nedeniyle radyoizotopların safra kesesine girememesi ve safra kesesinin görüntülenememesidir. Ultrasonografide distansiyon ve safra kesesi duvarının kalın olması görülebilir ama akut akalkuloz kolesistit için özgül değildir. Tanıdaki gecikme ve yandaş hastalıklar nedeniyle mortalitesi akut taşlı kolesistitten oldukça fazladır. Yapılan bazı araştırmalar akut akalkuloz kolesistitin önlenmesi için uzun süre oral alamayan hastalara düzenli olarak yağ ve kolesistokinin verilmesini safra kesesindeki stazın önlenmesi açısından önermektedir (20, 168).

Amfizematöz kolesistitte en sık görülen belirti ağrı ve ateştir. Yüksek ateşe bağlı olarak yaşlı hastalarda taşikardi ve hastalığın şiddetine bağlı olarak hipotansiyon görülür. Karaciğer fonksiyon testleri normal veya hafif yükseltir. Hastaların çoğunluğu diyabetli bireylerden oluştuğu için kan şekeri yükselmiştir. Enfeksiyona bağlı lökositoz görülür. En korkulan komplikasyonu hastaların yaklaşık %15' inde görülen septik şoktur (29). Kronik kolesistit hastalarında ağrı, bulantı, şişkinlik ve kronik yorgunluk vardır. Ultrasonografide safra duvarı kalınlaşması görülür (32, 74, 124, 159, 183).

2.3. Safra Taşı

Safra taşlarıyla ilgili ulaşabildiğimiz en eski tıp bilgileri eski Mısır ve Babil'e dayanmaktadır (139, 151). Babilliler günümüzden 4000 yıl öncesinde safra kesesi ile ilgili bazı kavramları ve tanımları günlük tıp kullanımını içine sokmuşlardır (7, 139). Safra taşı hastalığı dünyadaki en yaygın ve en pahalı gastrointestinal sistem hastalığıdır. Batıda erişkin popülasyonun %10-15'inde bulunur (6, 26, 122, 151, 152, 158, 185, 186, 203). Yaklaşık olarak erkeklerin beşte biri ve kadınların üçte birinde safra taşı gelişecektir (172). Safra taşı görülme oranı son yıllarda artmıştır. Motor aktivite ve fiziksel hareketin azalması, beslenme ve yaşam şekli değişikliği taş olma olasılığını artırır. Safra taşları, kolesterol taşları ve pigment taşları olarak ikiye ayrılır. Safra taşlarının % 70'i kolesterol ve % 30'u pigment taşlarıdır (6, 51, 74, 85, 122, 130).

2.3.1. Safra Taşı Çeşitleri

2.3.1.1. Asemptomatik Safra Taşları

Genellikle safra taşları asemptomatik yani sessiz kalır. Yıllarca belirti vermeyebilir ve tesadüfen teşhis edilir (6, 26, 46, 110, 151, 152, 182, 214). Yapılan bir çalışmada kolelitiazisli hastaların çoğunluğunun asemptomatik olduğunu gösterilmiştir (71). Safra taşı olan insanların %40-60'ından fazlasını oluşturur (85, 152, 206). Birçok araştırmadan çıkan sonuç, bu taşların, semptomlar gelişinceye kadar izlenmesi yönündedir (64, 70, 158, 163, 187, 199).

2.3.1.2. Kolesterol Safra Taşları

Kolesterol taşlarının obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklarda ve safranin kolesterol içeriğini arttıran östrojen etkisine bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. Safra kesesi içinde oluşurlar, %60-70 kolesterol ihtiva ederler, üç tipi vardır (6, 85, 151, 163, 203). Bakteri içermezler (1).

Saf kolesterol taşları, genellikle safra kesesi içinde tek bir taş olarak görülür.

Kombinasyon taşları, genellikle tek ve safra kesesi içindedir.

Miks taşlar, kolesterol safra pigmenti ve kalsiyumdan oluşur. Renk, büyüklük ve sayıları değişiktir ve klinikte en çok miks taşlar görülür (6, 85).

Pradhan ve arkadaşlarının (153) yaptıkları çalışmada safra taşları incelenmiş, %78.75 oranında miks taşlar görülürken %12.5 kolesterol taşı görülmüştür.



Şekil 5. Kolesterol Safra Taşları (46)

2.3.1.3. Pigment Safra Taşları

Safra taşlarının %30'unu oluşturur ve iki tipi vardır (6, 85, 203) .

Saf pigment taşları; safra kesesi içinde oluşur. Hemolitik anemi, karaciğer sirozu, kalp kapakçık replasmanı veya bilinmeyen nedenlere bağlı metabolik dengesizliklerde görülür. Asya toplumlarında sık görülmektedir (48). Safra taşı olgularının % 10'unda bulunur. Bunlara siyah safra taşları da denir (6, 85). Siyah pigment taşları bakteri içermemektedir (1).

Kalsiyum bilirubinat taşları; yumuşak, sarı veya kahverengi, toprak rengindedir, parlak değildir ve kötü kokuları vardır. Genellikle safra yollarında bulunurlar. Oluşumunda bakterilerin rolü vardır (1). Sıklıkla safra kültürlerinde Escherichia coli üremektedir. Genellikle parazitler sonucu sekonder gelişen taşlardır (1, 6, 85).

Pradhan ve arkadaşlarının (153) yaptıkları çalışmada safra taşları incelenmiş, kahverengi pigment taşı % 7.5 ve siyah pigment taşı %1.25 oranında görülmüştür.



Şekil 6. Pigment Safra Taşları (46)

2.3.2. Safra Taşı Risk Faktörleri

Obezite, diyet, östrojen tedavisi, diyabet (28, 53, 120, 151, 180), gebelik, yaş, kadın cinsiyet, genetik (28, 139, 151, 158, 169, 183), ileal hastalıklar ve rezeksiyon risk faktörlerindedir (139, 151, 158, 169).

2.3.2.1. Obezite

Eski zamanlardan beri bilinen klinik gözlemlerden biri obez bireylerde safra taşı hastalığının daha sık olduğudur. Obezite safra taşı için bir risktir ve bu risk kilo ile doğru orantılı olarak artmaktadır (53, 78, 90, 139, 141, 158, 185, 186). Yapılan çalışmalar özellikle obez kadınlarda safra taşının daha fazla görüldüğünü bildirmektedir (48, 99, 170, 209) Sun ve arkadaşlarının (187) 2009 yılında yaptıkları çalışma sonunda kadınlar için obezite risk kabul edilmiştir. Khan ve arkadaşlarının (104) 2009 yılında İngiltere’de yaptığı ve 1988–1998 yılları arasındaki on yıl süredeki otopsilerin incelendiği çalışmada safra taşı olan olguların özellikle de kadınların beden kitle indeksi kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur.

Premkumar ve arkadaşının (155) 2012 de yaptığı çalışmada obezitenin safra taşı riskini arttırdığını bildirmişlerdir.

2.3.2.2. Diyet

Özellikle kolesterol safra taşlarının oluşumunda diyet önemli bir yer tutmaktadır. Yüksek kalori karbonhidratların alımı safra taşı oluşumunu etkilemektedir (53, 139, 158, 185, 186). Premkumar ve arkadaşının (155) 2012 yılında yaptığı çalışmada bu görüşü doğrulamaktadır. Yüksek kolesterol içeren diyetlerle beslenilmesi durumunda safra miktarı artar ve safra asitlerinin ve fosfolipidlerin tutamayacağı kadar fazla kolesterol ortaya çıkar bunun sonucunda safra taşı oluşumu kolaylaşır (139, 158, 203). Total Parenteral Beslenme safra çamuru ve safra taşı oluşumunda etkilidir (139, 158, 185, 186).

2.3.2.3. Hormonlar –Gebelik ve Kadın olmak

Oral kontraseptif hap kullanan kadınlarda östrojen, safra içerisindeki kolesterolün doymuşluğunu arttırarak taş oluşumuna neden olur (139, 158, 185). Cirillo ve arkadaşları (52) safra kesesi hastalığında östrojen tedavisinin etkisini araştırdıkları çalışmasında östrojen tedavisi kullanan postmenopozal kadınlarda safra yolları hastalığı riskinde artış tespit etmişler ve çalışma sonunda östrojenin dikkatli kullanılmasını önermişlerdir. Gebelik döneminde kadınlarda kolesterol kristalleri, kalsiyum bilirubin ve müsinde oluşan safra çamuru oluşması riski %30 iken taş oluşum riski %1–3 arasındadır (139). Yapılan bir çalışma sonunda gebelikte insülin direncinin safra kesesi çamuru ve taşları için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (109).

Cinsiyet safra taşı hastalığı için önemli bir risk kabul edilmektedir. Yapılan birçok çalışmada safra taşları kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek görülmektedir (18, 59, 95, 99, 120, 126, 135, 139, 146, 213, 214). Safra taşı olan kadınlarda erkeklere oranla kolesistektomi oranı da yüksektir (2). Liu ve arkadaşlarının (120) 2012’de yaptığı 615532 diyabetik hasta ve 614817 kontrol grubundan oluşan toplum temelli kohort çalışmasında, cinsiyet dağılımında diyabetli ve kontrol grubunda tüm yaş gruplarında kadınlarda yüksek çıkmıştır.

2.3.2.4. Genetik

Yapılan çalışmalar kolesterol kökenli safra taşı hastalığının %30 kadarının genetik faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir. Genetik faktörler safra taşı patogeneğinde bir rol oynamaktadır ancak nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Örneğin, Arizona Pima yerlileri safra taşı için riskli bulunmuştur. Pima kadınların %70' inde safra taşı vardır ve en güçlü nedenin genetik yatkınlık ve genler olduğu düşünülmüştür (90). Attili ve arkadaşlarının (22) safra taşı hastalığı prevalansına ailesel etkileri değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışma sonunda, safra taşı patogeneğinde genetiğin önemli olduğunu bildirmişlerdir. Safra taşı prevalansı safra taşı olan hastaların birinci derece yakınlarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur Nakeeb ve arkadaşları da (132) semptomatik safra taşlarından %30 genetik faktörlerin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Genetik yatkınlık, safra kesesi hastalıklarının etiyojisi katkıda bulunur (20, 90, 122, 139, 158, 185). Ailesinde taş olan bireylerde risk 2–4 kat artar (90, 122, 158).

2.3.2.5. İleal Hastalıklar Ve Rezeksiyon

İleal hastalıklar ve bunlar nedeniyle yapılan ileal rezeksiyonlar, safra tuzlarının emilim bozukluğuna yol açmaktadır (139, 186). Crohn Hastalığında safra taşı oluşma riski artmaktadır (90, 139, 158, 186, 203). Bu durumun nedeni safra asitlerinin emiliminde olan bozulma sonrasında, karaciğerden daha fazla safra asitinin salgılanması ve aşırı satüre olan safra asitlerinin ise taş oluşumuna yol açmasıdır (139). Crohn hastalarında en çok kolesterol taşları görülse de pigment taşlarının da görülme ihtimali vardır (139, 158).

2.3.2.6. Yaş

Tüm etnik gruplarda safra taşı yaşla birlikte artar (28, 139, 151, 158, 183, 203, 214). Safra taşları yenidoğan ve çocuklarda alışılmış değildir, nadiren hemoliz nedeniyle pigment taşları görülebilir. Daha ileriki yaşlarda taşlar genellikle pigment taşı yerine kolesterol taşı olmaktadır (139). Sun ve arkadaşlarının (187) 2009 yılında yaptıkları çalışmada, 3573 hastanın 384'ünde safra taşı tespit edildi. Riskin yaşla beraber arttığına dikkat çeken çalışma sonunda çocuk ve ergenlerde safra taşı

olmadığı, riskin maruziyet nedeniyle zamanla arttığı belirtildi. Öner ve arkadaşları (140) yaptıkları çalışma sonunda 40 yaş üstü olmakla, safra taşı hastalığı mevcudiyeti arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Yine Tanno ve arkadaşlarının (189) yaptığı çalışmada ise safra taşı nedeniyle opere olan kişilerin erkeklerde %87 ve kadınlara %88'i kırk yaş üstü bulmuştur.

2.3.2.7. Diyabet

Diyabetli bireyde safra taşının fazla görüldüğü tespit edilmiş ama nedeni tam olarak belirlenememiştir (4). En önemli neden otonom nöropatiye bağlı safra kesesi motilitesi bozulması ve taş oluşumuna zemin hazırlaması olarak düşünülmüştür (21, 30, 123, 139, 166, 179). Safra taşlarının büyük çoğunluğu (%60-70) kolesterol taşlarından oluşur (30, 85, 158, 130). Diyabetli bireylerde tespit edilen safra taşlarının büyük çoğunluğu da (%90) kolesterol taşıdır (139, 169). Diyabetli bireylerin safra keseleri sıklıkla büyümüştür, bu da safra kesesinin motilitesinin azalmasına ve boşalmasının önemli oranda bozulmasına yol açmaktadır (85, 166). Fakat yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen diyabetli hastalarda safra kesesi taşı sıklığında artış olup olmadığı halen tartışmalıdır (45, 76, 100, 116).

Altaie'nin (10) 2011 yılında yaptığı ve safra taşları ile diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada diyabetli hasta grubunda safra taşı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Chhabra ve arkadaşlarının (49) 2013'de yaptıkları çalışmada yine safra kesesi hastalığı sıklığı kontrol grubuyla (%4) karşılaştırıldığında Tip 2 diyabette (%40) çok daha yüksek bulunmuştur. Hung ve arkadaşlarının (95) 2011 de yaptıkları ve semptomatik safra taşları ve risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada diyabetli olmak risk faktörü olarak bildirilmiştir. Feldman'ın (76) otopsi çalışmasında ise, diyabetli hasta grubunda (%24.8), kontrol grubundakine (%22.7) benzer oranda tespit edilmiştir. Chapman ve arkadaşları (45) safra taşı sıklığını, tip 2 diyabetli erkek ve kadın cinsiyette, kontrol grubundan istatistiksel olarak daha sık saptamışlardır. Demir ve arkadaşlarının (59) ülkemizde yaptığı çalışma sonucunda Tip 2 diyabette yaş ortalamasının daha yüksek olması, sıklıkla obezitenin eşlik etmesi safra kesesi taşı sıklığındaki artışta daha etkin olduğunu düşündürmüştür.

2.3.3. Kolelitiazis Hastalarında Klinik Özellikler

Çoğu safra taşları belirli bir zamanda asemptomatiktir. Küçük taşlar genelde semptomsuzdur. Ancak, hemen hemen tüm hastalarda sağ hipokondriumda veya karın duvarında istikrarlı ağrı, bulantı, kusma, ateş gibi belirtiler vardır (20, 46, 68, 122, 152, 172, 183). Asemptomatik safra taşlarında tanı genellikle tesadüfen çekilen ultrasonografi ile konur (120, 158). Safra kesesi içindeki taşın görülmesi, safra yolları, karaciğer ve pankreasın değerlendirilmesi açısından ultrasonografi önemlidir (7, 68, 158, 168, 183). Hepatobiliyer sintigrafinin sensitivitesi %95, ERCP'nin sensitivitesi %80 olarak bildirilmiştir (7).

2.4. Diyabet

2.4.1. Diyabet Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabet (DM), insülin hormonunun yetersizliği, yokluğu veya eksikliği sonucu oluşan, hiperglisemi ve buna eşlik eden birçok klinik bulgu ile seyreden, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kaybına yol açan maliyeti yüksek kronik bir metabolizma hastalığıdır (15, 166, 201).

Dünyada 350 milyondan fazla diyabet hastası olduğu tahmin edilmekte ve bu rakamın 2030 yılında 552 milyona erişeceği düşünülmektedir. Tip 2 diyabeti olan hasta sayısı her ülkede artmaktadır ve diyabetten ölümlerin yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. 183 milyon hastaya tanı koyulmuş %50 hastaya henüz tanı koyulamamıştır (http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/world_health_statistics_20120516/en/index.html, Erişim tarihi: 5 Ocak 2013, <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>, Erişim tarihi: 5 Ocak 2013). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990 yılından bu yana diyabet prevalansı tüm yaş gruplarında, her iki cinsiyette ve mevcut olan bütün ırksal / etnik gruplar arasında hızla artmıştır. 2010 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 18,8 milyon kişi tanı, 7,0 milyon tanı konmamış hasta vardı (41).

Türkiye' de geniş çaplı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmıştır (86, 165). Bu çalışmada diabetes mellitus prevalansı %7,2 bulunurken, Türkiye Diyabet,

Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) sonucunda %13'ü aştığı bildirilmiştir (87, http://www.diyabet.gov.tr/content/files/news/2011/eylul/turkiye_diyabet_toplanti/adem_ozkara.pdf, Erişim tarihi: 5 Ocak 2013, ve http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf, Erişim tarihi: 5 Ocak 2013).

2.4.2. Diyabet Tipleri

Hastalık tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gestasyonel diyabet olmak üzere başlıca dört tipte görülmektedir. (192).

2.4.2.1. Tip 1 Diyabet

İnsülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin genellikle otoimmün kaynaklı harabiyetine bağlı mutlak insülin eksikliği ile seyreden diyabet türüdür (11, 15, 16, 62, 192, 201). Geçmişte “insüline bağımlı diyabet”, “juvenil diyabet”, “çocukluk çağında başlayan diyabet” veya “tip I diyabet” olarak da adlandırılırdı (63, 192). Bu hastalarda günlük enjeksiyon yapılarak insülin eksikliğinin telafi edilmesi gereklidir (63, 192). Tip 1 diyabet, bu hastalığa genetik yatkınlığı olan kişilerde genellikle enfeksiyon, stres gibi çevresel olay sonrasında tetiklenmektedir (15, 192). Diyabet hastalarının %5-10'u tip 1 diyabetlidir (13, 15, 192).

2.4.2.2. Tip 2 Diyabet

Geçmişte “insüline bağımlı olmayan diyabet”, “erişkin diyabet” veya “tip II diyabet” olarak da isimlendirilen hastalık, en yaygın görülen diyabet türüdür (192). Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90'dan fazlasını tip 2 diyabet oluşturmaktadır (13, 15, 111, 192, 201). Hastalık ilerledikçe pankreasta beta hücre fonksiyonları azalmaya başlar (13). Tip 2 diyabet genellikle obezite ve fiziksel aktivite azlığına bağlı olarak görülmektedir. Hastalığın temelinde genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur. Obeziteyi önleyip fiziksel aktivitenin artırılması Tip 2 diyabeti önlemek için çok önemlidir (13, 15, 36, 96, 164, 192).

2.4.2.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Bunlar nadir diyabet formlarıdır (192). Diyabetlilerin %1'den azını oluştururlar. Beta hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı genetik etkenler insülin kullanımında bozulmaya yol açar (192). Ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler (15, 192), ilaç ve kimyasal ajanlara bağlı gelişen diyabetler, immün kaynaklı nadir diyabet formları, diyabetle birlikte görülebilen bazı genetik sendromlar bu tip diyabete yol açar (15, 16, 192).

2.4.2.4. Gestasyonel Diyabet

İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet türüdür. Gebelerin %2-4'ünde gestasyonel diyabet görülmektedir. Belirtileri genelde tip 2 diyabete benzer. Ancak gebelik sırasındaki rutin taramalar nedeniyle genellikle semptomlar fark edilmeden önce tanı konulur ve doğumdan sonra genellikle düzelir. Sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir (yaklaşık %50). Ayrıca gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınların ileriki yaşamlarında tip 2 diyabetli olma riski %80'e kadar yükselmektedir. Bu sebeple tanı almış kadınların doğum sonrasında prediyabetik olarak kabul edilip koruma programına alınmaları gereklidir (13, 192, www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes, Erişim tarihi: 8 Ocak 2013 ve <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>, Erişim tarihi: 5 Ocak 2013). Gebeler, 24 ve 28. haftalarda taranmalıdır (16).

2.4.3. Diyabet Komplikasyonları

Günümüzde, diyabet ve onunla aynı risk faktörlerini paylaşan bulaşıcı olmayan, kronik hastalıklar önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıklar dünya çapında ölümlerin yaklaşık üçte ikisine neden olmaktadır (http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/world_health_statistics_2012_516/en/index.html, Erişim tarihi: 5 Ocak 2013). Diyabet tüm ırklarda ve toplumlarda görülür ve ömür boyu sürer (56, 86, 208). Kontrol edilemeyen diyabet sonucunda oluşan hiperglisemi, akut komplikasyonlarla ölümlere, uzun sürede gelişen kronik komplikasyonlarla yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olur. Bu sebeple yüksek mortalite ve morbidite oranı olan diyabet, iş gücü kayıpları ve yüksek tedavi

harcamaları nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmektedir (86, 165).

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olarak iki bölümde incelenebilir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir; fakat bugün için büyük sorun, uzun sürede oluşan damar hastalığıdır. Oral antidiyabetikler ve insülinle tedavide başarının sağlanması sonucu diyabetli hastaların yaşamının uzaması sonucu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Öncelikle göz, böbrek, kalp ve damar hastalıkları ile alt ekstremitte ampütasyonları biçiminde ortaya çıkan komplikasyonlar, hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir (21, 198).

Diyabetin akut komplikasyonları arasında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz gibi birçok akut metabolik komplikasyonlar vardır (86). Kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler olarak iki kısımda sınıflandırılır. Makrovasküler komplikasyonları, Ateroskleroz, Periferik vasküler hastalık / Koroner kalp hastalığı, Miyokard infarktüsü, Hipertansiyon, Serebrovasküler hastalık ve Hyperkolesterolaemiadır (86). Mikrovasküler komplikasyonları, Diyabetik Retinopati, Diyabetik Nöropati, Diyabetik Nefropati (15, 86) ve Diyabetik Ayaktır (15).

Diyabetik nöropatiye bağlı gastrointestinal sistemin her organında fonksiyonel veya organik değişiklikler görülebilir (27, 81, 148, 149, 204, 205). Diyabetli bireylerde otonom nöropatiye bağlı safra kesesi motilitesi bozuklukları ve fonksiyon kaybı olur (21, 78, 123, 139, 166, 179).

Diyabetik Nöropati: San Antonio Consensus Konferansı'nda, diyabetli bir hastada diğer sebepler elendikten sonra periferik sinir işlev bozukluğu, klinik bulguları veya subklinik olarak gösterilebilen hastaların varlığı olarak tanımlanmıştır (9, 174).

Uzun süreli diyabetin periferik ve otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklar olarak da tanımlanabilir. Diyabetlilerin %50-70'inde diyabetik nöropati gelişir (67, 133, 149, 174, 192, <http://www.diyabet.gov.tr/content/files/news/2011/eylul/>

[turkiye diyabet toplanti/cinar yasti1.pdf](#), Erişim tarihi: 8 Ocak 2013). Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır (193). En sık görülen belirtiler ayaklarda (ve bazen ellerde) uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlüktür. Bu belirtiler, nöropatinin en sık görülen şekli olan distal simetrik polinöropatiye bağlı olarak gelişmektedir (67, 174, 192, 193, <http://www.diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=86>, Erişim tarihi: 12 Ocak 2013).

Vücutta dağılan sinirler farklılıklar gösterir; hareketle ilgili komutları merkezi sinir sistemine taşıyan sinirler “**motor (efferent)**” sinirlerdir. Aldıkları komutları merkezi sinir sistemine taşıyanlar “**duysal (afferent)**” sinir lifleridir (204, <http://www.diabetvakfi.org/inf.php?partid=5&catid=5&pid=31>). Her iki sinir de kendi arasında çeşitlilik gösterir. Ağrı duyusunu taşıyanlar, dokunma duyusunu taşıyanlar veya vücut dengesi ile ilgili bilgileri taşıyan duyu sinirlerinin lifleri farklıdır. Ayrıca vücutta cildin ısısı, kan damarlarının genişliğini veya terlemeyi ayarlayan sinir telleri de vardır; bunlara da “**otonom**” sinirler denir. Otonom sinirler cildin yanı sıra tüm vücuda yayılmıştır ve değişik özellikteki sinir tellerinin binlercesinin bir arada olduğu demetler şeklinde bulunur. Çevre sinirleri omurilikten sinir kökleri olarak çıkar, bir kaç birleşerek sinir ağlarını oluşturur. Ağlar daha sonra beden bölgelerine dağılan tek tek sinir demetlerini meydana getirir. Çevre sinirleri köklerden itibaren her noktalarında hastalığa yakalanabilirler. Buna göre de birbirinden farklı “diyabetik nöropati” tabloları oluşur (<http://www.diabetvakfi.org/inf.php?partid=5&catid=5&pid=31>, Erişim tarihi: 12 Ocak 2013).

Diyabetik nöropatinin patogenezinde pek çok etmenin katkısı vardır. Hiperglisemiye uzun süre maruz kalma sinir hasarına sebep olur (67, 133, 205 ve http://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/Complications/Nerves_Neuropathy/, Erişim tarihi: 25 Ocak 2013). Sinir hasarı oluşması için birçok kombinasyona gerek vardır (67, 86). Bunlar arasında genetik yatkınlık, hipoksi veya iskemi, artmış oksidatif stres, glikasyon son ürünlerinin artması, büyüme faktörlerinin eksikliği veya immun mekanizmalar sayılabilir (86). Karpal tünel sendromu sinirlerde

enfeksiyona neden olan otoimmün faktörler, sigara alkol kullanımı da sinir hasarını artırır (<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/neuropathies.pdf>). Yüksek kan şekeri Na-K-ATP azın azalması ve sonuçta ileti bozukluklarına yol açar (86). Onsekiz ve daha yukarı yaş grubunda; diyabet süresi, HbA1c, sigara içme ve HDL kolesterolün düşüklüğünün nöropati ile birlikteliği saptanmış ve bu 30 yaş ve üstünde daha fazla oranda bulunmuştur. Açlık plazma glikoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür (193).

2.5. Diyabet ve İlişkili Faktörlerin Safra Kesesine Etkisi

2.5.1. Obezite

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır (73, 191 ve <http://www.who.int/topics/obesity/en/> Erişim tarihi: 24 Mart 2013) Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20'ini, kadınlarda ise %25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır. Erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda ise %30'un üzerine çıkması durumunda obezite söz konusudur. Dünya genelinde 1980 den bu yana obezite yaklaşık olarak iki kat artmıştır. 2008 de 20 yaş ve üzeri erişkinlerin 1.4 milyardan fazlası fazla kiloluydu. Bunlar arasında 200 milyondan fazla erkek ve yaklaşık 300 milyon kadın obezdi. 2008 yılında 20 yaş ve üzeri yetişkinlerin %35'i fazla kiloluydu. % 11 i obezdi (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim tarihi: 24 Mart 2013). Son yıllarda araştırmacılar vücuttaki toplam yağ miktarından çok, yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı üzerinde durmaktadır (73, 191).

Obezite ve sağlık riskleri taraması için beden kitle indeksi uygun bir ölçüdür. Dikkat edilmesi gereken önemli detay; yaşlı yetişkinlerde gence oranla, kadınlarda erkeklere oranla yüksek çıkmasıdır. Araştırmalar yüksek bir beden kitle indeksi ile bireylerin obezite ile ilişkili sağlık sorunları yaşamaya daha fazla olduğunu göstermiştir. Beden kitle indeksi 20 yaş ve üzeri yetişkinlere tüm dünyada kullanılmaktadır. Doğrudan vücut yağ ölçümü olmadığından, bir tanı aracı olarak kullanılmamalıdır. Bunun yerine, toplumda kilo durumunu izlemek için bir tedbir olarak ve bireylerin potansiyel kilo sorunları tanımlamak için bir tarama aracı olarak

kullanılmalıdır. Beden kitle indeksi vücut dolaylı bir ölçüsü olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Bunun nedeni beden kitle indeksini hesaplamanın kolay olmasıdır. (<http://www.cdc.gov/obesity/downloads/BMIforPactitioners.pdf>, Erişim tarihi: 24 Mart 2013; <http://ronjones.org/Handouts/BodyMassIndex.pdf>, Erişim tarihi: 24 Mart 2013; http://www.has.uwo.ca/hospitality/nutrition/pdf/canadian_guidelines_bodyweight.pdf, Erişim tarihi: 24 Mart 2013).

Obezite safra taşı için bir risktir ve bu risk kilo ile doğru orantılı olarak artmaktadır (53, 64, 78, 139, 158, 185, 186).Yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü Tip 2 diyabetli hastalarda yüksek beden kitle indeksinin safra taşı riskini arttırdığı bildirilmiştir (93). Obez bireylerde karaciğerde safra tuzu yapımı azalırken kolesterol sekresyonunda bir artış olmaktadır ve bu da safra taşı oluşumunu kolaylaştırır. (4, 31, 139, 158). Depo kolesterol, obez bireylerde aktiftir ve açlık dönemlerinde safra, kolesterol ile aşırı derecede doymaktadır. Safranın kolesterol ile aşırı doyması safra taşı oluşumunu tetiklemektedir (31, 130, 139). Ayrıca obez bireylerde kolesterolün sentezi ve safra ile atılımı artmıştır. Kese boşalımında gecikme vardır. Normal kilosunun üzerindeki insanların çoğunda kolesterolün hipersekresyonu söz konusudur (31, 64). Obeziteyi önleyip fiziksel aktivitenin artırılması Tip 2 diyabeti önlemek için de çok önemlidir (4, 13, 15, 36, 96, 164, 192). Obezite ve diyabet arasında güçlü bir ilişki vardır. Özellikle tip 2 diyabet hastalarının çoğunluğu obezdir (4, 59, 141).

İtalya'da yapılan bir çalışmada obezitenin safra kesesi taşı gelişiminde, tip 2 diyabetten daha fazla sorumlu olduğu bildirilmiştir (141). Altaie'nin (10) 2011 yaptığı ve safra taşları ve diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada safra taşı bulunan diyabetli grupta beden kitle indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Obezite safra kesesi hastalığı için risktir ve beden kitle indeksi arttıkça risk de artar, ilave olarak diyabet eklendiğinde daha güçlü bir risk haline gelir (4, 31, 59, 90, 120, 166, 193).

2.5.2. Otonom Nöropati

Diyabetli bireylerde gastrointestinal semptomlar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (9, 27, 81, 105, 107, 204, 35). Khoshbaten ve arkadaşlarının (105)

yaptığı çalışmada bu görüşü doğrulamaktadır. Yine Kim ve arkadaşları (107) yaptıkları çalışmada gastrointestinal semptomları diyabetli bireylerde %72, kontrol grubunda ise %62 bulmuşlardır. Olokoba ve arkadaşları (138) gastrointestinal semptomların diyabetli kişilerde daha sık olup olmadığını belirlemek için yaptıkları çalışma sonunda iki grupta sonuçları benzer bulmuşlar, belirtilerin fazla olmasını yaşla cinsiyetle ve glisemik kontrolle ilgili olduğunu düşünmüşlerdir. Özellikle gastrointestinal nöropati, multifaktöriyel patogenezi ve anlaşılammış karmaşık yapısı nedeniyle önemli bir sorundur. Tüm sistemde motor ve duyu kontrolünü etkileyen hücrel değişiklikler yapar (9, 27, 81, 204).

Diyabette otonom nöropati sık görülen komplikasyonlarından (3, 9, 14, 67, 129, 149, 179, 197, 204). Yapılan bir çalışmada diyabette otonom nöropati prevalansını %80 bulunmuştur (106). Diyabetik otonom nöropati multiorgan tutulumu, karmaşık yapısı ve yavaş gelişme özellikleri nedeni ile oldukça geç fark edilir (4, 9, 33, 81, 204). Kronik hiperglisemi etkisiyle gastrointestinal sistemde fonksiyon bozukluklarına motor ve duyu kontrolünü etkileyen hücrel değişikliklere sebep olur (27, 81, 106, 129, 148, 197, 204). Uzun süreli diyabeti olan hastaların yaklaşık %60'ını etkiler. Yapılan bir çalışmada safra kesesi hastalığını otonom nöropatisi olan diyabetli bireyde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışma sonunda otonom nöropatisi olan hastalarda diyabet yılı arttıkça nöropatinin de arttığına dikkat çekilmiştir (179).

Diyabetten kaynaklanan fonksiyonel veya organik değişiklikler gastrointestinal sistemin her organında görülebilir (27, 81, 148, 149, 204, 205). Özellikle kan şekeri kontrolü iyi olmayan ve diyabet yaşı uzun olan hastalarda gastrointestinal komplikasyonlar daha sık görülür (9, 67, 106, 107, 149). Bytzer ve arkadaşları (35) özellikle glisemik kontrolü kötü olan kişilerde gastrointestinal semptomların daha yaygın olup olmadığını belirlemek üzere yaptıkları çalışma sonucunda gastrointestinal semptomların diyabet süresi ve tedavisi ile ilgili olmadığını tamamen glisemik kontrolle ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise HbA1c'si 8'in üstünde olan hastalarda gastrointestinal semptomların daha fazla görüldüğünü bildirilmiştir (107). İleri diyabet yaşı dışında periferik nöropatisi

olanlarda veya kardiyovasküler otonom nöropatisi olanlarda gastrointestinal yakınmalar daha fazladır (9, 67, 106, 149).

Gastrointestinal sistem disfonksiyonu gelişiminde temel patogenez otonom nöropati olmakla birlikte, gastrointestinal sistem hormon disfonksiyonları, hiperglisemi veya elektrolit dengesizlikleri gibi metabolik değişikliklerin de etkisi vardır (4, 9). Diyabetli bireylerde otonom nöropatiye bağlı safra kesesi motilitesi bozulur, fonksiyon kaybı olur ve taş oluşumuna zemin hazırlar (21, 78, 123, 139, 166, 179). Safra kesesinde fonksiyon bozukluğu olur, gastrik boşalma gecikir ve taş oluşumu kolaylaşır (27, 33, 123, 166, 205). İtalya'da yapılan bir çalışmada otonom nöropatiyi safra taşları ve diyabet arasındaki ilişkide önemli bir faktör olarak belirtmiştir (196). Safra kesesinin diyabetli hastalarda genişlediği, kontraktilite defekti olduğu ve bu durumun asemptomatik seyrettiği düşünülmektedir (193).

Yüksel ve arkadaşlarının (216) 2000 yılında yaptıkları ve diyabetli hastalarda safra kesesi motor fonksiyonlarının kolesintigrafik yöntemle inceledikleri çalışmalarında, diyabetli ve kontrol grubunda safra kesesinin dolma hızı, boşalma süresi ile kasılma oranı kaydedilmiş ve diyabetli bireylerde safra kesesinin normal olgulara göre daha hızlı dolduğu, ancak kasılma oranının özellikle obez olgularda daha belirgin olmak üzere azaldığı ve boşalmanın daha uzun sürdüğü saptanmıştır. Çalışma sonunda diyabetli olgularda normal popülasyona göre daha fazla görülen safra taşı sıklığında safra kesesi motor fonksiyonlarındaki bozukluklarında rol oynayabileceği düşünülmüştür. Obez olsun olmasın diyabetli olgularda safra kesesi kasılmasının daha uzun sürmesi safranın kese içinde daha uzun kalmasına yol açtığı bunun sonucunda muhtemelen kese içinde daha uzun süre kalan safranın konsantrasyonu arttığı ve özellikle kolesterol taşı oluşumu kolaylaştırdığı düşünülmüştür.

Shaw ve arkadaşları (175) diyabetli hastalarda safra kesesi fonksiyonunu araştırmışlardır. Nöropatisi olan ve olmayan diyabetli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda safra kesesi boşalımındaki yetersizlik mekanizmasını araştırmak için, kolesistokinin verilmesini takiben, safra kesesini ultrasonografi ile değerlendirmişlerdir. Safra kesesi volümündeki maksimal azalma diyabetli hastalarda daha az olmakla beraber, istatistiki anlamlılığa ulaşmamış, safra kesesi

boşalımında yetersizlikle diyabete bağlı nöropati arasında korelasyon gözlenmemiş ve ayrıca safra kesesi kontraksiyonundaki yetersizlik 1 yıllık takip sonucunda safra kesesi taşına neden olmamıştır.

Yang ve arkadaşları (211) 2002 yılında kolesintigrafi ile diyabetli hastalarda safra kesesi işlevini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışma sonunda safra kesesi dolun fraksiyonu ve safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabetli grupta anlamlı farklılıklar göstermişlerdir.

Ateşkan ve arkadaşları (19) ülkemizde otonom nöropati gelişmiş diyabetik hastalarda eritromisin safra kesesi fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdıkları çalışma sonrası otonom nöropati gelişmiş diyabetik hastalarda eritromisin, safra kesesi rezidüel volümünü belirgin şekilde düşürdüğü ve ejeksiyon fraksiyonu da yükselttiği saptanmışlar ve özellikle safra taşı için diğer risk faktörlerini de taşıyan, diyabetik otonom nöropatili hastalarda, profilaktik oral eritromisin (500 mg/gün haftada üç kez) kullanımını önermişlerdir.

2.5.3. Lipid Bozuklukları

Lipid bozuklukları diyabetli ve obez bireylerde sık karşılaşılan bir durumdur. En sık gözlenen lipid bozuklukları, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliserid düzeylerinin yüksekliği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) düzeylerinin düşük olmasıdır (111, 139, 192, 201). Hung ve arkadaşlarının (95) 2011'de yaptıkları ve semptomatik safra taşları ve risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada hiperlipidemi risk faktörü olarak bildirilmiştir. Öner ve arkadaşlarının (140) 2012 yılında safra taşı olan olgularda lipid profillerini inceledikleri çalışmalarında çalışma ve kontrol grupları arasında lipid parametreleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Chhabra ve arkadaşlarının (49) 2013'de yaptıkları çalışma sonucunda ise diyabetli bireylerde safra kesesi hastalığı varlığı total serum kolesterol düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Diyabette ve obeziteye bağlı plazma ve safranin lipid içeriği artmaktadır. Bu durum safranin kolesterol ile aşırı doymasına yol açmakta, bu da safra taşı oluşumuna zemin hazırlamaktadır (78, 139).

2.5.4. Enfeksiyon

Diyabet ve enfeksiyon arasındaki pozitif ilişki literatürde hala tartışma konusudur. Ancak son kanıtlar bakteriyel enfeksiyonların diyabetli bireylerde sık görüldüğüne yöneliktir (40, 80, 89). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında diyabetli bireylerde enfeksiyon daha çok görülmektedir (27, 80, 123, 205). Bunun nedeni hiperglisemiye bağlı gelişen organlardaki yapı ve işlev bozukluğuna bağlı vasküler ve nöropatik komplikasyonlardır (40, 89, 162).

Diyabetli bireylerde insülin eksikliği sonucunda gelişen hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişiklikler de immün sistem hücrelerinin normal fizyolojisini bozabilir. Hastaların kan glukoz düzeylerinin yüksekliği ile enfeksiyon prevalansları arasında pozitif bir ilişki vardır. Hiperglisemi diyabetli hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir, ayrıca mikroorganizmaların virulansını da artırabilir (162). Diyabet ve steroid kullanımı bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık sağlayarak kolesistit oluşumunu kolaylaştırır (27, 123, 205).

Diyabetli bireylerde bağışıklık sisteminin zayıf olması nedeniyle enfeksiyona yatkın olması kolesistit riskini artırmaktadır (57, 74, 123, 177). Safra kesesinin gaz üreten mikroorganizmalar ile enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan kolesistit çeşidi olan amfizematöz kolesistit de mikroorganizmalar safra kesesinde çoğalırlar ve safra yoluyla yayılarak hızlı progresyona sebep olurlar. Safra kültüründe sıklıkla mikroorganizmalara rastlanır (113, 143). Aynı zamanda diyabetli bireylerde kan dolaşımı yetersizdir ve buna bağlı olarak dolaşım problemi ve sonucunda oksijen yoksunluğu bakterilerin büyümesi için uygun bir ortam hazırlar bu da amfizematöz kolesistitin önemli nedenlerindedir (58, 143). Amfizematöz kolesistit hastalarının %50'si diyabetlidir. Özellikle hiperglisemi ile seyreden vakalarda iskemik ortam ve enfeksiyon insidansında artış görülür (58, 143).

Amfizematöz kolesistit hastalarının safra keselerinden yapılan kültürlerin %95'inde, başlıca *Clostridium spp*, *Escherichia coli* ve *Kelbsiella spp* olmak üzere mikroorganizmalar saptanır. Amfizematöz kolesistit hastalarının % 50'sinin diyabetli olması, hastalığın kendi özelliklerinin yanısıra Amfizematöz kolesistite eşlik eden ve

iskemik koşullara ve enfeksiyon insidansında artışa yol açan hastalıklara da bağlı olabilir (58). Enfeksiyon sıklığı ve ciddiyetindeki artış doğrudan metabolik durum ile ilişkilidir; bu nedenle glisemi düzeyleri iyi kontrol eden hastalarda enfeksiyon insidansı genel nüfusla aynıdır (58, 143).

İyi kontrol edilmeyen diyabet hastalarında enfeksiyona daha fazla yatkınlık olması, enfeksiyon alanındaki fagositlerin hareketliliğinin ve antimikrobiyal etkinliğin azalmasına neden olan hiperglisemi ve asidoza bağlıdır (58, 80). Mikropların fagositik harabiyeti oksidatif süreçler ile gerçekleşir. Normal koşullarda, bu hücreler glikoliz yoluyla oksijen kaynağını azaltırlar. İnsülinin bulunmadığı durumda glikoliz süreci değişerek antimikrobiyal kapasitede azalmaya yol açar. Diyabetik immun sistemde, T lenfositlerin alt gruplarında varyasyonlar, toplam sayılarında azalma ve immunglobulin konsantrasyonlarında azalma gibi değişiklikler olduğu bilinmektedir (58).

Bazı diyabetik hastalarda enfeksiyona yatkınlığa yol açan diğer faktörler hastalığın kendi kronik komplikasyonlarıdır. Diyabetik polinöropatinin bacaklarda hafif travma ve yanıklara karşı duyarlılığı azaltması hastayı enfeksiyon süreçlerine açık hale getirmektedir (40, 58, 162). Hiperglisemi nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarını büyük ölçüde bozar; iyi kontrol altındaki diyabetik hastalarda konak direncinde enfeksiyona eğilimi artıracak devamlı bir bozukluk saptanmamıştır (54). Hickman ve arkadaşlarının (91) yaptığı çalışma sonunda diyabetli bireylerde enfeksiyona ilişkin komplikasyonlar kontrol grubundan yaklaşık üç kat fazla bulunmuştur. Diyabetli vakaların %38.9'unda komplikasyon görölürken, kontrol grubunda bu oran %6.9 bulunmuştur. Hamilton ve arkadaşlarının (89) 1294 diyabetli ve 5156 kontrol grubuyla yaptıkları çalışma sonunda tip 2 diyabette enfeksiyon riski kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

2.5.5. Kolesistokinin

Kolesistokinin safra kesesinin kasılmasına ve enzimce zengin pankreatik sıvının salgılanmasına neden olan barsağın üst kısmındaki endokrin hücrelerden salgılanan bir hormondur. Kolesistokinin safra kesesinin boşalmasını kolaylaştırır (119, 180, 195, 217). Safra taşı oluşumuna neden olan başlıca nedenlerden biri safra kesesi

stazıdır (4, 42, 168, 217). Normalde yemek sonrası, yiyecekler duodenuma giriş yapınca kana kolesistokinin salınımı stimüle olur. Sonra kolesistokinin, safra kesesi duvarındaki düz kas hücreleri üzerindeki reseptöre bağlanarak safra kesesi kontraksiyonuna ve safranin barsağa sekresyonuna neden olur. Eğer bu döngü engellenirse ve safra kesesi boşalamazsa safra taşları oluşumu için potansiyel bir durum meydana gelir. Daha spesifik olarak, kolesistokinin salınımının stimülasyonun bozulmasının ya da kolesistokinin normal kan düzeylerine safra kesesinin cevap yeteneğinin bozulmasının, yemek sonrası safra kesesi kontraksiyonunun azalmasına neden olması ve böylece safra taşı gelişimine yardımcı olması muhtemeldir (42, 217). Robinovvitch (156) yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda kolesistitin seyrinin diyabetik olmayanlara göre daha kötü olduğunu söylemiştir. Diyabetli bireylerde kolesistokinin reseptörleri bozulur, safranin uyarılması azalır ve boşalması zorlanır. Bu da taş oluşumuna zemin hazırlar (21, 33, 68, 78, 81, 145). Bucceri ve arkadaşlarının (33) yaptığı çalışmada safra kesesinin gastrik motilitesinin diyabetli hastalarda azaldığı ve kolesistokinin plazma düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma tanımlayıcı tiptedir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Zaman

Bu çalışma 6 Temmuz 2012 ile 6 Ekim 2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Klinikleri Arşivinde geriye dönük dosya taranarak gerçekleştirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde 3 adet genel cerrahi servisi bulunmaktadır. 1. Genel Cerrahi Kliniği 24, 2. Genel Cerrahi Kliniği 27, 3. Genel Cerrahi Kliniği 22 yatak kapasitesine sahiptir ve ortalama olarak haftada 1 kolesistit, 3–4 kolelitiazis tanılı hasta takip edilmektedir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniklerinde 1 Ocak 2007 – 31 Aralık 2011 tarihleri arasında kolesistit ve kolelitiazis tanısı ile yatarak tedavi gören 20 yaş ve üstü malignitesi ve ilave gastrointestinal hastalığı olmayan hastalar oluşturmaktadır. Örneklemi belirlenen tarihlerde (5 yıl) yaşları 20 ile 99 arasında değişmekte olan 1520 hasta oluşturdu.

3.4. Verilerin Toplanması

Araştırma verileri TC Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (EK II) alındıktan sonra 6 Temmuz 2012 ile 6 Ekim 2012 tarihleri arasında araştırmacı tarafından hasta epikrizlerinden, hemşire gözlem formu, hasta konsültasyon kâğıtları ve laboratuvar değerlerinden yararlanılarak geriye dönük olarak elde edildi.

3.4.1. Veri Toplama Aracı

Bu çalışmada veriler, Veri Toplama Formu (Ek I) aracılığı ile toplandı. Veri toplama formu hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet, kilo, boy, beden kitle indeksi) ile ilgili üç soru, diyabet ve ilişkili faktörleri (tıbbi tanı, diyabet tipi, diyabet yaşı, diyabet için kullandığı tedavi) sorgulayan beş soru, laboratuvar değerlerinin yazıldığı 11 soru olmak üzere toplam 19 sorudan oluşmaktadır. Obezite tanısının koyulabilmesi veya bireylerin vücut yapılarına göre sınıflandırılmasında, metrekare cinsinden boyun karesinin kilogram cinsinden vücut ağırlığına bölünmesi ile elde edilen beden kitle indeksi (BKİ, kg/m^2) sık olarak kullanılan bir yöntemdir (73 ve http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html, Erişim tarihi: 20 Mart 2013). Beden kitle indeksi çoğunlukla şişmanlık göstergesi olarak kabul edilir olsa da aşırı kilo yerine vücut yağı ölçer. Beden kitle indeksi basit, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Ölçüm için sadece boy ve kilo ölçümü gereklidir. Yaş ve cinsiyete bağlı değildir aynı şekilde hesaplanır. Yapılan çalışmalar beden kitle indeksi düzeyleri ile gelecekteki sağlık riskleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, beden kitle indeksi obezite ve sağlık riskleri taraması için uygun bir ölçüdür (<http://www.cdc.gov/obesity/downloads/BMIforPactitioners.pdf>, Erişim tarihi: 20 Mart 2013).

Sınıflandırma	BKİ (kg/m^2)	
	Temel kesişim noktaları*	Geliştirilmiş kesişim noktaları*
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥ 25.00	≥ 25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	≥ 30.00	≥ 30.00
Şişman I. Derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Şişman II. Derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Şişman III. Derece	≥ 40.00	≥ 40.00

Şekil 7. Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırılması (Kaynak: Global Database on BMI, WHO)

Çalışmaya alınan hastaların (20 yaş üstü insanlar için uygun ölçüt sayıldığından 20 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı) dosya kayıtlarından boy ve kiloları alınarak beden kitle indeksi hesaplandı (BMI, kg/m²).

Laboratuvar değerleri için literatür taranarak safra kesesi hastalıklarında önemli olan kan testleri, Total Bilürubin, Aspartat Aminotransaminaz (AST- SGOT), Alanin Aminotransaminaz (ALT- SGPT), Serum Amilaz, Serum Alkalen Fosfataz, Laktat Dehidrogenaz (LDH), Lökosit değerleri yazıldı (74, 94, 168, 183, 206, 215, <http://www.cdemcurriculum.org/ssm/gi/biliary/biliary.php> Erişim tarihi: 22 Mart 2013). Lipid bozuklukları diyabetli ve obez bireylerde sık karşılaşılan bir durum olduğundan Kolesterol, Kolesterol HDL, Trigliserid değerleri alındı (122, 139, 141, 192, 201). HbA1c, diyabetin uzun dönemli glisemik kontrolünün değerlendirilmesinde kullanılan ve bu hastalarda komplikasyon gelişme olasılığını gösteren bir test olduğundan kaydedildi (75). Tüm hastaların ameliyat öncesi ilk değerleri alındı.

Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarında biyokimya testleri COBAS ISE, COBAS 502, COBAS 701 cihazlarında çalışılmaktadır:

- Kolesterol için özel referans değerler;
 - Risk yok 0–200 mg/dl,
 - Orta risk 200–239 mg/dl,
 - Yüksek risk > 239 mg/dl,
- LDH için referans aralığı, 0–480/UI
- HDL için özel referans değerler;
 - Risk yok > 55 mg/dl,
 - Orta risk 35–55 mg/dl,
 - Yüksek risk < 35 mg/dl,

- Trigliserid için 0–200 mg/dl
- Total bilirubin için 0–1.2 mg/dl
- ALT (SGPT) için 0–41 U/L
- AST (SGOT) için 0–40 U/L
- Serum alkalen fosfataz (ALP) için 40–130 U/L
- Serum amilazı 28–100 U/L

Hematalojik testler LH780_2 cihazında çalışılmaktadır.

- Lökosit için referans aralığı 3.8–10.0/uL (x1000) dir.

HbA1c testleri; TOSOH G8–2 cihazında çalışılmaktadır;

- Referans aralığı %4.0–6.0'dır.

Çalışmada elde edilen kolesistit ve kolelitiazis hastalarında diyabet oranını ile beden kitle indeksi bulguları; 20 yaş ve üzerinde 26499 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) sonucunda elde edilen diyabet prevalansı ve beden kitle indeksi ortalaması ile karşılaştırıldı. TURDEP-II sonucunda obez nüfus 15237019 kişi (%31.2), fazla kilolu nüfus 17088246 kişi (%37.5) bulunmuştur (165). Türkiye’de diyabet oranı ise aynı çalışmada %13 bulunmuştur (http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf, Erişim tarihi: 01 Nisan 2013).

3.4.2. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik paket programı (SPSS) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda tFrekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesi için Kolmogorov - Smirnov testi kullanıldı.

Araştırmada taranan Kolesistit ve Kolelitiazis hastalarında diyabet oranının ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP II) araştırması diyabet görülme prevalansı ile karşılaştırılması parametrik olmayan binomial test ile analiz edildi. Araştırma sonuçlarına göre beden kitle indeksi bulgularının ile TURDEP II sonuçlarına göre beden kitle indeksi bulgularının karşılaştırılması Tek Örneklem t testi ile analiz edildi.

Sonuçlar %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p<0,01$ $p<0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Çalışmada tanımlanan değişkenler yaş, cinsiyet, kilo, boy, beden kitle indeksi, diyabet tanısı, diyabet tipi ve yaşı, oral antidiyabetik ve insülin kullanımı, kandaki HbA1c, kolesterol düzeyi, LDH, HDL, Trigliserit, Lökosit, Bilürubin, ALT, AST, Serum Alkalen Fosfataz, Serum Amilaz değerleri, kolesistit ve kolelitiazisdir.

3.6. Süre ve Kısıtlılıklar

Araştırma sadece hastanenin genel cerrahi kliniklerinde yapıldığı için sonuçların genele yansıtılamaması, kontrol grubu kullanılmadığı için riskin hesaplanamaması ve safra taşları için risk olabilecek faktörlerden kabul edilen sigara ve alkol kullanımı, gebelik, genetik yatkınlık, oral kontraseptif kullanımı gibi faktörlerin kayıtlar eksik olduğundan alınamaması bu çalışma için sınırlılık olarak kabul edildi. Dosyaları yıpranmış okunamayan 2007 yılına ait beş dolaptan bir dolap çalışmaya alınamadı.

3.7. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Beden kitle indeksi, 20 yaş üstü insanlar için uygun ölçü sayıldığından ve TURDEP-II çalışması 20 yaş üzeri insanları kapsadığından bu yaş grubunun altındaki hastalar, ilave malignitesi ve gastrointestinal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 1520 hasta dosyası incelenmiştir. Hastaların kolesistit ve kolelitiazise göre dağılımları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Kolesistit ve Kolelitiazis Dağılımı

Tanı	n	%
Kolesistit	457	30.1
Kolelitiazis	1063	69.9

Kolesistit hastalarında diyabet süreleri ortalaması 13.7 ± 8.0 olarak bulunmuş, diyabet tanısı olan hasta sayısı ve ilaç kullanımı Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Kolesistit Hastalarında Diyabet Dağılımı

Diyabet Değerlendirmesi	Var / Yok	n	%
Diyabet tanısı	Var	70	15.3
	Yok	387	84.7
OAD kullanımı	Yok	18	25.7
	Var	52	74.3
İnsülin kullanımı	Yok	47	67.1
	Var	23	32.9

Kolelitiazis hastalarında diyabet süreleri ortalaması 9.9 ± 7.1 bulunmuş, diyabet tanısı olan hasta sayısı ve ilaç kullanımı Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Kolelitiazis Hastalarında Diyabet Dağılımı

Diyabet Değerlendirmesi	Var / Yok	n	%
Diyabet tanısı	Var	126	11.9
	Yok	937	88.1
OAD kullanımı	Yok	26	20.6
	Var	100	79.4
İnsülin kullanımı	Yok	92	73.0
	Var	34	27.0

Araştırma örnekleminde bulunan kolesistit ve kolelitiazis hastalarında diyabetli hasta oranı hesaplanmış ve TURDEP-II araştırması ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Araştırma sonuçlarına göre Diyabet tanısı oranı ve Türkiye popülasyonunda Diyabet tanısı oranının karşılaştırılması

Araştırmada taranan kolesistit ve kolelitiazis hastalarında Diyabet oranı			Türkiye popülasyonunda Diyabet görülme prevalansı	p
Kişi sayısı	Diyabet oranı	Standart sapma		
1520	12,9%	3,3%	13%	0,470

Kolesistit hastaların boy ve kiloları kayıt edilerek beden kitle indeksleri hesaplanmış, çıkan sonuçlar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kolesistit Hastalarında Beden Kitle İndeksi

Beden Kitle İndeksi	n	%
Zayıf-normal	93	20.4
Kilolu-obezi	364	79.6

Kolelitiazis hastaların boy ve kiloları kayıt edilerek beden kitle indeksleri hesaplanmış çıkan sonuçlar Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kolelitiazis Hastalarında Beden Kitle İndeksi

Beden Kitle İndeksi	n	%
Zayıf-normal	215	20.9
Kilolu-obez	815	79.1

Araştırma örnekleminde bulunan kolesistit ve kolelitiazis hastalarının beden kitle indeksi ortalaması ve standart sapması cinsiyet bazında hesaplanarak, çıkan sonuçlar TURDEP-II araştırması ile karşılaştırılmıştır. Kadın kolesistit ve kolelitiazis hastalarının BKİ düzeyi (29.55 ± 5.3), TURDEP-II sonuçlarına göre kadınların BKİ düzeyinden (29.2 ± 5.9) anlamlı olarak yüksekti. Erkek kolesistit ve kolelitiazis hastalarının BKİ düzeyi (28.21 ± 4.2), TURDEP-II sonuçlarına göre erkeklerin BKİ düzeyinden (27.4 ± 4.4) anlamlı olarak yüksekti. Elde edilen veriler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Araştırma sonuçlarına göre BKİ bulguları ile TURDEP II sonuçlarına göre BKİ bulgularının Cinsiyet bazında karşılaştırılması

	Kadın	Erkek
Araştırmada taranan kolesistit ve kolelitiazis hastalarında BKİ bulguları		
Kişi sayısı	1067	420
Ortalama	29.6	28.2
Standart sapma	5.3	4.2
TURDEP II araştırmasına göre Türkiye popülasyonunda BKİ bulguları		
Kişi sayısı	16696	9327
Ortalama	29.2	27.4
Standart sapma	5.9	4.4
t	2.15	3.97
p	0.032*	0.000***

Kolesistit hastalarının cinsiyet dağılımı Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Kolesistit Hastalarında Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kadın	264	57.8
Erkek	193	42.2

Kolelitiazis hastalarının cinsiyet dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Kolelitiazis Hastalarında Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kadın	825	77.6
Erkek	238	22.4

Kolesistit hastalarının yaşları altı grupta incelenmiş, çıkan sonuçlar Tablo 10’da sunulmuştur. Kolesistit hastalarında yaş ortalaması 55.2 ± 17.6 yıl bulunmuştur.

Tablo 10. Kolesistit Hastalarında Yaş Dağılımı

Yaş	n	%
29 yaş ve altı	40	8.8
30-39 yaş	57	12.5
40-49 yaş	84	18.4
50-59 yaş	88	19.3
60-69 yaş	69	15.1
70 yaş ve üstü	119	26.0

Kolelitiazis hastalarının yaşları altı grupta incelenmiş, çıkan sonuçlar Tablo 11’de sunulmuştur. Kolelitiazis hastalarında yaş ortalaması 49.8 ± 14.5 yıl bulunmuştur.

Tablo 11. Kolelitiazis Hastalarında Yaş Dağılımı

Yaş	n	%
29 yaş ve altı	82	7.7
30-39 yaş	203	19.1
40-49 yaş	244	23.0
50-59 yaş	262	24.6
60-69 yaş	164	15.4
70 yaş ve üstü	108	10.2

Kolesistit hastalarının ameliyat öncesi alınan ilk laboratuvar değerleri ile referans aralıklarına göre bu değerlerin risk düzeyi Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Kolesistit Hastalarında Laboratuvar Bulguları Dağılımı

Laboratuvar Değeri	n	%	
HbA1c	<6,2	103	48.1
	>6,2	111	51.9
Kolesterol	Normal	223	59.5
	Orta risk	97	25.9
	Yüksek risk	55	14.7
LDH	Normal	3	0.7
	Yüksek	454	99.3
HDL	Normal	79	21.1
	Orta risk	215	57.3
	Yüksek risk	81	21.6

Trigliserit	Normal	322	85.9
	Yüksek	53	14.1
Bilürubin	Normal	317	69.4
	Yüksek	140	30.6
Lökosit	Normal	226	49.5
	Anormal	231	50.5
ALT	Normal	247	54.0
	Yüksek	210	46.0
AST	Normal	258	56.5
	Yüksek	199	43.5
Serum alkalen fosfataz	Normal	320	74.2
	Anormal	111	25.8
Serum amilazı	Normal	353	77.2
	Anormal	104	22.8

Kolelitiazis hastalarının ameliyat öncesi alınan ilk laboratuvar değerleri ile referans aralıklarına göre bu değerlerin risk düzeyi Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Kolelitiazis Hastalarında Laboratuvar Bulguları dağılımı

Laboratuvar Değeri		n	%
HbA1c	<6,2	261	57.9
	>6,2	190	42.1
Kolesterol	Normal	412	52.8
	Orta risk	257	32.9
	Yüksek risk	112	14.3
LDH	Normal	16	1.5
	Yüksek	1043	98.5

HDL	Normal	204	26.1
	Orta risk	492	62.9
	Yüksek risk	86	11.0
Trigliserit	Normal	639	81.7
	Yüksek	143	18.3
Bilürubin	Normal	943	88.8
	Yüksek	119	11.2
Lökosit	Normal	809	76.1
	Anormal	254	23.9
ALT	Normal	821	77.2
	Yüksek	242	22.8
AST	Normal	864	81.4
	Yüksek	198	18.6
Serum alkale fosfataz	Normal	810	87.7
	Anormal	114	12.3
Serum amilazı	Normal	848	84.2
	Anormal	159	15.8

5. TARTIŞMA

5.1. Tartışma

Bu çalışmada, kolesistit/kolelitiazis hastalarında diyabet ve ilişkili faktörler değerlendirildi ve elde edilen bulgular literatür ışığında beş bölümde tartışıldı.

5.1.1. Hastaların Kolesistit ve Kolelitiazis Dağılımına Göre İncelenmesi

Gastrointestinal sisteme ait rahatsızlıklar sağlık harcamaları içinde önemli bir yer tutan hastalıklardandır. Safra kesesi hastalığı gastrointestinal sebeplerden hastaneye yatışın en sık nedenidir (21, 29, 51, 74, 139, 158, 169). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılında yapılan bir çalışmaya göre, her yıl iki milyondan fazla kişi gastrointestinal hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Yine aynı çalışmaya göre, safra taşı hastalığı nedeniyle bir yıl içerisinde yapılan doktor viziti sayısı 110940'tır (173). Ülkemizde acil servise karın ağrısıyla başvuran yaşlı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, acile gelen hastaların çoğunluğunun kolesistit ve kolelitiazise bağlı olduğu bildirmiştir. Acil servise gelen hastaların %22.6 akut kolesistit ve/veya kolelitiazis en çok rastlanan patoloji olarak belirlenmiştir. Hastaların yattığı servis sonuçlandırılmalarına bakıldığında da en fazla konulan tanı akut kolesistit (%26.9) olmuştur (66). Charisi ve arkadaşlarının (47) yaptıkları çalışmada ise acil servise gelen 18849 hastanın 112'si akut kolesistit ve biliyer kolik nedeniyle başvurmuştur.

Safra taşı gerek Amerika Birleşik Devletleri, gerekse diğer batı Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde morbiditenin ana nedeni olarak gösterilmektedir (173). Sadece ABD'de 15 milyondan fazla insanda safra taşı bulunduğu tahmin edilmekle beraber yılda 500000 adet kolesistektomi operasyonu yapılmaktadır (23, 29, 51, 74, 139, 158, 169, 214). Otopsi verilerine göre safra kesesi taşı Amerika Birleşik Devletleri yetişkinlerinde %11-15'tir (74). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Hindistan'da yapılan çalışmada safra taşı prevalansı %12 bulunurken (154), Kore'de %2.3 tespit edilmiştir (43). İngiltere'de on yıl süre içerisindeki otopsiler incelenmiş safra taşı sıklığı %23.6 bulunmuştur (104). İtalya'da

ise %4.4 bulunurken Çin'de 2009 yılında % 10.7, 2012 yılında ise %9.52 oranında tespit edilmiştir (120, 187). Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda kadın hastaların %13'ünde, erkek hastaların %10.5'inde safra taşı bulunmuştur (101). Tokat ilinde yapılan bir çalışmada % 7.5 oranında safra taşı tespit edilmiştir (213).

Safra kesesinde oluşan taşlar inflamasyon ve tıkanmaya bağlı olarak kese hidropsuna neden olabilmekte, bunun sonucunda da bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilmektedir (84). Safra yollarının enfeksiyonuna bağlı hastalıkların çoğunda cerrahi girişim gereklidir (24, 135, 167, 168, 181). Çoğu asemptomatik olmakla beraber olguların ortalama %20'sinde enfeksiyon komplikasyonları gelişebilmektedir. İlerlemiş tedavilere rağmen biliyer sistem enfeksiyonlarında mortalite (%10-20) önemini korumaktadır (114). Kolesistit vakaları büyük oranda safra taşlarına bağlı olarak gelişmektedir (1, 6, 7, 36, 88, 108, 114, 124, 135, 159, 167, 168, 182, 215). Literatür incelediğinde safra taşının ve çoğunlukla taşa bağlı gelişen safra enfeksiyonunun önemli bir sağlık sorunu olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada beş yıllık süre içerisinde, genel cerrahi kliniklerinde yatarak tedavi gören yaşları 20 ile 99 arasında, malignitesi ve ilave gastrointestinal hastalığı olmayan kolesistit ve kolelitiazis hastaları incelenmiştir. İncelenen 1520 hastanın %30.1'inde kolesistit, %69.9'unda kolelitiazis tanısı tespit edilmiştir (Tablo 1). 5 yıllık süre içinde cerrahi kliniklerde tedavi gören kolesistit ve kolelitiazis hastalarının %70'inin kolelitiazise bağlı olarak tedavi edildiği bulunmuştur.

5.1.2. Hastaların Diyabet Dağılımına Göre İncelenmesi

Diyabetli hastalarda safra taşı araştırmaları otopsi çalışmaları ile başlamıştır. Lieber (116) yaklaşık 30 bin otopsi vakasını içeren çalışmasında, diyabette safra kesesi taşı sıklığını (%30.2), kontrol gurubundan (%11.6) daha yüksek oranda saptamıştır. Buna karşılık Feldman'ın (76) otopsi çalışmasında, diyabetli hasta gurubunda (%24.8), kontrol grubundakine (%22.7) benzer oranda tespit etmiş anlamlı bir fark bulamamıştır.

Diyabette safra kesesi taşı önemli morbidite nedenlerinden birisidir. Yapılan çalışmalarda, diyabette safra taşı sıklığı konusunda henüz bir görüş birliği yoktur.

Bazı araştırmalarda artmış bulunurken (10, 49, 44, 45, 50, 70, 77, 95, 104, 116, 120, 131, 161, 187, 199, 207), bazılarında ise farklılık bulunmadığı ileri sürülmüştür (59, 76, 100, 101, 103, 139, 12). Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen diyabetli hastalarda safra taşı sıklığında artış olup olmadığı halen tartışmalıdır (45, 76, 100, 103, 116).

Eski zamanlardan bu yana diyabet ve safra kesesi ilişkisi çalışılmıştır. 1932'de Robinovvitch (156) diyabetli hastalarda kolesistitin seyrinin diyabetli olmayanlara göre daha kötü olduğunu söylemiştir. Birkaç yıl sonra Eisele (69) diyabet ve kolelitiazisin birlikte olduğu durumlarda riskin arttığını söylemiş erken cerrahiye öğütlemiştir. Turill ve arkadaşları (199) Los Angeles County Hospital'daki tecrübelerini anlattıkları bildiride tüm diyabetli hastaların taranmasını önermişlerdir. Safra taşları 1984 yılında Scragg ve arkadaşlarınca (170) araştırılmış ve safra taşı oluşumu konusunda yeni bir dönem açılmıştır. Bu çalışma sonucunda insülin direncinin karaciğerde kolesterolün aşırı doygunluğa ulaşmasını sağladığı ve insülin yüksekliğinin safra kesesi hareketlerini bozduğu üzerinde durulmuştur.

Otonom nöropati, diyabetin sık karşılaşılan, ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olan komplikasyonlarından biridir (3, 9, 14, 67, 129, 149, 179, 197, 204). Kim ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada diyabette otonom nöropati prevalansı %80 bulunmuştur. Tip 2 diyabette safra kesesini ultrasonografi ile değerlendiren ve hastaların otonom nöropatisi olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığı başka bir çalışmada safra kesesi hastalığının otonom nöropatisi olan diyabetli bireyde daha fazla görüldüğu tespit edilmiştir (179).

Safra kesesini diyabetli ve normal grupta inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde diyabetli bireylerde safra kesesi işlev bozukluklarının normal popülasyona göre daha fazla olduğu görülmektedir (44, 49, 82, 179, 216). Gitelson ve arkadaşlarının (82), yağlı bir yemek öncesi ve sonrasında oral kolesistografi ile diyabetli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, periferik nöropatisi ve retinopati olanlardan oluşan ufak bir grup haricinde kalan diyabetli hastalarda safra kesesi kasılmasını normal bulduklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada safra kesesi hacminin yetersiz boşalması nedeniyle diyabetli hastaların kolesterol safra taşı sıklığında da iki-üç kat artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada

ise diyabetli ve kontrol grubunda safra kesesinin dolma hızı, boşalma süresi ile kasılma oranı kaydedilmiş ve diyabetli bireylerde safra kesesinin normal olgulara göre daha hızlı dolduğu, ancak kasılma oranının özellikle obez olgularda daha belirgin olmak üzere azaldığı ve boşalmanın daha uzun sürdüğü saptanmıştır (216).

Diyabetli bireyde safra taşının fazla görülmesinde en önemli neden otonom nöropati ve sonucunda safra kesesi motilitesinin bozulmasıdır (21, 30, 123, 139, 166, 179). Safra kesesinde nöropatiye bağlı fonksiyon bozukluğu olur, gastrik boşalma gecikir ve taş oluşumu kolaylaşır (27, 33, 123, 166, 205). Saxena ve arkadaşları (166) tip 2 diyabetlilerde safra kesesi bozukluğunu araştırdıkları çalışmalarında, diyabetlilerin %29'unda safra kesesi taşı bulmuştur. Diyabetli olmayan bireylerde bu oranın %3.7 olduğu görülmüştür. Safra kesesi bozukluğu olan diyabetlilerde diyabet yılı ortalamasının safra kesesi bozukluğu olmayanlara göre daha uzun olduğu gözlenmiş ve diyabet süresinin uzun olmasının safra taşını arttırdığı bildirilmiştir. Yağlı öğün yedikten sonra safra kesesinin ortalama kasılması diyabetli hastalarda %48.5 azalmıştır. Diyabetin süresinin önemine değinen çalışmada, safra kesesi bozukluğu olan diyabetli hastalarda açlık kan şekeri ortalamasının, safra kesesi bozukluğu olmayan diyabetli hastalara oranla arttığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Singh ve arkadaşları (179) safra kesesi hastalığının otonom nöropatisi olan diyabetli bireylerde daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Çalışma sonunda otonom nöropatisi olan hastalarda diyabet süresi daha yüksek bulunmuş ve diyabet yılı uzadıkça nöropatinin de arttığına dikkat çekmişlerdir.

Chatman ve arkadaşları (44) tip 2 diyabetlilerde safra kesesi bozukluğunun daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. 2013'de yapılan ve diyabetlilerde safra kesesi hastalığının fazla görülmesini safra kesesinin boşalmasının önemli ölçüde bozulmuş olmasına bağlayan başka bir çalışmada ise ultrasonografi ile safra kesesi hacmi, duvar kalınlığı, lümen içinde kitle ve daralmaya bakılmıştır. Çalışma sonucunda safra kesesi hastalığı sıklığı kontrol grubuyla (%4) karşılaştırıldığında tip 2 diyabette (%40) çok daha yüksek bulunmuştur (49). Chhabra ve arkadaşlarının 2013'de yaptıkları çalışmada diyabet, kötü glisemik kontrol, yüksek kolesterol değeri ve diyabetik otonom nöropati safra kesesi hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (105).

Sinir hasarını engellemek veya düzeltmek için diyabetli bireylerin normal ya da normale yakın kan glikozu için kontrollerinin sağlanması gerekmektedir. Kan şekerinin yüksekliği kadar, dalgalı seyir göstermesi de önemli bir risktir. HgbA1C'nin 7'nin altında tutulması, kolesterolün kontrolü, sigaranın bırakılıp alkolün azaltılması, obeziteden kaçınma nöropati progresyonunu geciktirir. Vücut kitle indeksi arttıkça kan şekeri kontrolü güçleşir (193). Diyabetli bireylerin; özellikle kadınların, kötü glisemik tablo çizenlerin ve beden kitle indeksi yüksek olanların nöropati açısından izlenilmesi önerilmektedir (106, 149).

Diyabetin safra taşı için risk olduğunu bildiren bazı çalışmalarda obezitenin atlanmaması gereken bir unsur olduğuna dikkat çekilmiştir (10, 72, 104, 142). Tip 2 diyabetli hastaların çoğunluğunun obez olduğu unutulmamalıdır (4, 59, 141). Libya'da yapılan bir çalışma bu görüşü desteklemektedir (72). Elmehdawi ve arkadaşlarının (72) diyabetli hastalarda safra taşı sıklığı ve risk faktörlerini araştırdıkları araştırmada diyabeti olmayan bireylerde safra taşı sıklığı %17.5 bulunurken diyabetli bireyler de ise safra taşı %40 olarak tespit edilmiştir. Ülkelerinde diyabetli hastalarda safra taşı sıklığının, dünyanın diğer bölgelerinden daha yüksek olduğunu belirten çalışmada, bunun nedenini diyabetli bireylerin obez olmasına ve ileri yaşa bağlanmıştır (72). Khan ve arkadaşlarının (104) 2009 yılında İngiltere'de 1988 ile 1998 yılları arasındaki on yıl süredeki otopsielerin incelendiği çalışmada safra taşı rastlanan hastalarda diyabet görülme oranı yüksek bulunmuştur. Diyabet prevalansı safra taşı olan olgularda %10 iken olmayanlarda ise %2.5 olarak bulunmuştur. Çalışma obezitenin karıştırıcı faktör olabileceğini vurgulamıştır. Yapılan başka bir çalışmada safra taşı hastalığı prevalansı benzer özelliklere sahip genel popülasyona göre diyabetlilerde anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve nedeni büyük ölçüde beden kitle indeksi ve aile öyküsü ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir (142). Altaie'nin (10) yaptığı çalışmada safra taşları ve diyabet arasındaki ilişkiyi incelemiş, diyabetli hasta grubunda safra taşını anlamlı olarak yüksek bulmuş ve nedenini diyabette safra kesesi motilitesinin bozulmasına ve obeziteye bağlamıştır.

Safra taşları genellikle asemptomatik yani sessiz kalır. (6, 26, 46, 110, 151, 152, 182, 214). Diyabetli bireyde görülen safra taşlarının büyük çoğunluğu da asemptomatiktir. Bu açıdan hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi ve eğitilmesi

önemlidir (31, 120, 166, 193). Asemptomatik safra taşlarında tanı genellikle tesadüfen çekilen ultrasonografi ile konur (70, 120, 158, 187). Rutin ultrasonografi bu durumda olan hastalar için ciddi sonuçların önlenmesinde önemlidir (158, 166, 187). Çalışmalar sonunda özellikle diyabetli ve obez hastaların izlenilmesi önerilmektedir (106, 149, 158, 166, 187). Ekecik ve arkadaşları (70) safra taşı sıklığını kontrol grubunda %10.5, diyabetlilerde %27 bulmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Asemptomatik safra taşı oranı diyabetiklerde %81.4, kontrol grubunda %61.9 tespit edilmiştir. Safra taşı komplikasyonları (akut kolesistit vb.) diyabetlilerde daha sık olup acil cerrahi diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedeni olarak görülmüştür. Bu nedenle asemptomatik olsa bile diyabetiklerde komplikasyonlar gelişmeden önce teşhis ve tedavi için safra kesesi ultrasonografisi yapılması önerilmiştir. McSherry ve arkadaşları (125), asemptomatik kolelitiazisli hastaları incelemiş ve hastaların %30'unun diyabetli olduğunu tespit etmişlerdir.

Diyabetin safra taşı için risk olduğunu bildiren bazı çalışmalarda ise asıl önemli olan unsurun glisemik kontrol olduğunu göstermiştir (8, 196). Kronik hipergliseminin gastrointestinal sistemi etkileyerek fonksiyon bozukluklarına ve hücresel değişikliklere sebep olduğu tespit edilmiştir (27, 81, 106, 129, 148, 197, 204). Özellikle kan şekeri kontrolü iyi olmayan hastalarda gastrointestinal komplikasyonlar daha sık görülmektedir (9, 67, 106, 107, 149). Aldaçal ve arkadaşları (8) safra taşı görülen hastalarda diyabet özelliklerini incelemiş; hastaların %7.1'inin kan şekerlerini iyi kontrollü bulurken % 8,9 unda kötü kontrollü olduğunu belirtmiş ve glisemik kontrolün önemine değinmişlerdir. Torchio ve arkadaşları (196), diyabet ve safra taşı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında özellikle kadın hastalar için riski onayladığını belirtmiş, çalışma sonunda kötü diyabet kontrolünün safra taşı hastalığını arttırıcı bulgulardan biri olduğunu ifade etmişlerdir.

Literatürü incelediğimizde yapılan birçok çalışmada da diyabet safra taşları için risk olarak belirtilmiştir. Hung ve arkadaşlarının (95) 2011'de yaptıkları çalışmada diyabeti risk faktörü olarak bildirilmiştir. Safra taşı öyküsü olan 3725 kişi ve safra taşı öyküsü olmayan 11175 kişinin incelendiği çalışmada safra taşı olan olgularda diyabet oranının fazla olduğu bildirmişlerdir. Liu ve arkadaşlarının (120) 2012'de

yaptığı çalışma sonunda diyabetli bireyler istatistiksel olarak riskli bulunmuştur. İtalya’da yapılan bir çalışmada diyabet safra taşı için risk faktörü olarak bildirilmiştir (77). Naeem ve arkadaşları (131) da bu görüşü desteklemişlerdir. Cho ve arkadaşları (50) 1059 kişinin katıldığı çalışmada diyabeti akut kolesistit için bir risk faktörü olarak bulmuştur.

Yapılan birçok çalışmada safra taşı olan hastalarda diyabet oranı yüksek bulunmuştur (4, 45, 60, 137, 161, 176, 194). Ruhl ve arkadaşlarının (161) 2011’de yaptıkları ve 14228 katılımcının oluşturduğu çalışmada bunlardan biridir. Aynı çalışma sonrası safra taşı olanlarda olamayana göre diyabet mortalitesi 2.5 kat daha sık görülmüştür. Sun ve arkadaşları (187) safra taşlarında cinsiyet ve metabolik farklılıkları incelemiş, safra taşı olan hastalarda diyabetli hasta oranını %7.6 safra taşı olmayan grupta ise %2.1 olarak tespit etmişlerdir. Hindistan’da yapılan bir çalışmada safra taşı olanlarda diyabet oranını %24.2, safra taşı olmayan grupta ise %12 bulmuşlardır (154). Aldağal ve arkadaşları (8) 2011 yılında yaptıkları çalışmada ise safra kesesi ameliyatı olan hastalarda diyabet oranını %16.1 olarak bulmuşlardır.

Normal popülasyona göre, diyabetli hastalarda safra taşı sıklığında artış olmadığını savunan çalışmalar da vardır (12, 100, 103, 139, 178, 188). Jongensen (100) diyabet ve safra taşı arasında istatistiksel bir ilişki saptamamıştır. Kelghley ve arkadaşları (103) diyabetin biliyer sistem cerrahisinden sonraki mortalite ve morbiditeyi etkilemediğini bildirmiştir. Öner (139), çalışma ve kontrol istatistiksel olarak fark bulamadığını belirtmiştir. Altunkeser ve arkadaşları (12) tip 2 diyabetin tek başına safra kesesi taşı gelişiminde etken faktör olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan başka iki çalışmada iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (101, 188). Friedman ve arkadaşları (79) çalışmalarında asemptomatik safra taşlarının durumunu diyabetli ve kontrol grubunda benzer bulmuşlardır.

Bu çalışmada kolesistit hastalarının %15.3’ünde (Tablo 2), kolelitiazis hastalarının ise %11.9’unda (Tablo 3) diyabet tanısı vardı. Çalışmada elde edilen kolesistit ve kolelitiazis hastalarında diyabet oranını, 20 yaş ve üzerinde 26499 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen TURDEP II sonucunda elde edilen diyabet prevalansı ile karşılaştırıldı. Araştırmanın örnekleminde bulunan toplam diyabet

oranı (%12.9), Türkiye popülasyonunda görülme prevalansı %13 ile benzer düzeyde bulundu (Tablo 4).

Diyabet yılı birçok komplikasyon açısından önemlidir. Diyabet ilerledikçe pankreasta beta hücre fonksiyonları azalmaya başlar (13). Hastalığın temelinde genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur (13, 15, 36, 96, 164, 192). Diyabet hastalarında diyabet sürelerinin safra kesesi hastalıklarına etkisini ayrıca inceleyen çalışmalar da vardır (4, 8, 49, 166). Aldağal ve arkadaşları (8), safra kesesi taşı olan diyabetli hastaların diyabet sürelerini 9 ± 8.75 yıl olarak vermektedir. Chhabra ve arkadaşları (49) ise hastaları diyabet süreleri açısından karşılaştırıldığında, safra kesesi hastalığı olan diyabetlilerde diyabet süresini ortalama 7.77 ± 5.0 yıl, safra kesesi hastalığı olmayan diyabetlilerde 3.56 ± 3.08 yıl olarak bulmuştur. Çalışma sonucunda uzun diyabet süresinin safra kesesi hastalıkları için önemli olduğunu düşünmüşlerdir. Agunloye ve arkadaşları (4) safra taşı olan hastaların %74.3'ünde diyabet yaşını 4 yıldan fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise diyabet yılı uzadıkça safra kesesi hastalık riskinin otonom nöropatiye bağlı olarak arttığına dikkat çekilmiştir. Otonom nöropatisi olan hastalarda diyabet süresini 13.6 yıl bulunurken, otonom nöropatisi olmayan grupta ise 6.04 yıl bulunmuştur (179). Saxena ve arkadaşları (166) diyabet süresinin uzun olmasının safra taşı riskini arttırdığı bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise diyabet süresi, kan şekeri ve kolelitiazis sıklığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmediği bildirilmiştir (101). Bu çalışmada diyabet süreleri ortalaması kolesistit hastalarında 13.7 ± 8.0 , kolelitiazis hastalarında 9.9 ± 7.1 bulunmuştur.

Safra kesesi hastalıklarında diyabet tipinin etkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır (4, 8, 59, 72, 142). Ülkemizde yapılan bir çalışmada diyabet tipinin safra taşı sıklığına etkisinin fazla olmadığı bildirilmiştir. Tip 2 diyabette yaş ortalamasının daha yüksek olması ve çoğunluğunun obez olması safra taşı sıklığındaki artışta daha etkin olduğu vurgulanmış, safra taşı sıklığının tip 2 diyabette tip 1 diyabetten yaklaşık 5 kat daha sık görülmesini, uzun süreli diyabetlilerde diyabetin kontrol derecesi ile ilişkili olarak ortaya çıkan komplikasyonlara bağlanmıştır (59). Elmehdawi ve arkadaşları (72) diyabet ve tedavi türünün safra

kesesi taşları sıklığını etkilemediğine dikkat çekmişler ve diyabet tedavisinde kullanılan insülin ya da oral antidiyabetik almanın anlamlı bir fark yaratmadığını bildirmişlerdir. Nijerya’da yapılan bir çalışmada safra taşı olan diyabetli hastaların %7.5’i tip 1, %92.5’i tip 2 diyabetli olarak görülmüştür (4). Pagliarulo ve arkadaşları (142) çalışmalarında safra taşı olan hastaların %92’i tip 2 ve %8’i tip 1 diyabetli bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda tip 1 ve tip 2 diyabeti olan hastalarda safra taşı hastalığı prevalansının önemli ölçüde yaş, vücut kitle indeksi ve aile öyküsü ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Aldaçal ve arkadaşları (8) safra taşı görülen hastalarda diyabet özellikleri incelenmiş; 17 hastada tip 2 diyabet, 1 hastada tip 1 diyabet tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, diyabetli hastaların hepsinde tip 2 diyabet bulunmaktadır. Kolesistit hastalarının %74.3’ü oral antidiyabetik, %32.9’u insülin (Tablo 2), kolelitiazis hastalarının ise %79.4’ü oral antidiyabetik, %27’si ise insülin (Tablo 3) kullanmaktadır.

5.1.3. Hastaların Beden Kitle İndeksi Dağılımına Göre İncelenmesi

Yıllar içinde obezite prevalansı keskin bir artış göstermektedir. NHANES III’e (3.Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu) göre, Amerika Birleşik Devletleri’nde erişkinlerin %32’si aşırı kilolu ve %22.5’i obezdir (98). Afrika ve İspanyol kökenli erişkin Amerikalı kadınların yaklaşık %67’si aşırı kilolu ve obezdir. İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda bu oran %46’dır (97). Türkiye’de ise 20 yaş ve üzerinde 26499 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen TURDEP-II sonucunda %31.2’si obez %37.5’i fazla kiloludur (165).

Yapılan birçok çalışmaya göre obezite safra taşı için bir risktir ve bu risk kilo ile doğru orantılı olarak artmaktadır (53, 78, 90, 139, 141, 158, 185, 186). Aynı zamanda beden kitle indeksi (BKI) 30 kg/m²’den yüksek olan erişkinlerde ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (98). Literatür incelendiğinde obezite ve safra taşları arasında ilişki bulan çalışmalar çoğunluktadır. Pacchioni ve arkadaşlarının (141) 2000 yılında yaptığı bir çalışmada obezitenin safra kesesi taşı gelişiminde, tip 2 diyabetten daha fazla sorumlu olduğu yönünde görüş bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda tip 2 diyabetin safra kesesi taşı oluşumundaki rolünün vurgulandığını

belirten çalışma tip 2 diyabetli hastaların %60'ından fazlasının obez olduğundan, diyabet ile obezitenin birlikteliğinin rolünün hesaba katılmasını önermişlerdir. Çalışma diyabet ile obezitenin ilişkisini birlikte ve ayrı olarak incelemiş ve safra kesesi taşı için tip 2 diyabetin kendisinden ziyade, obezitenin daha güçlü ilişki gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Obez bireylerde kolesterol sekresyonunda bir artış olmaktadır ve bu da safra taşı oluşumunu kolaylaştırır. (4, 31, 139, 158). Yine obez bireylerde safra kolesterol ile aşırı derecede doymakta bu da safra taşı oluşumunu hızlandırmaktadır (31, 130, 139). Elmehdawi ve arkadaşları (72) safra taşı olan olgularda, özellikle diyabetlilerde, beden kitle indeksi yüksek olanlarda safra taşı prevalansını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Nedenini ise obezitenin kolesterol salınımı ve sekresyonunun artmasına bağlamışlardır. Liew ve arkadaşları (117) obezite ve safra kesesi hastalıklarını inceledikleri çalışmalarında obez kişilerde safra taşı hastalığını daha yüksek oranda bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise, kolesterol kökenli safra taşı nedeniyle opere edilen hastaların %36'sının obez olduğu bildirilmiştir (189).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle obez kadınlarda riskin arttığı görülmektedir. Östrojenin kolesterol taşlarının oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (48). Safra taşlarının büyük çoğunluğu da kolesterol taşlarından oluşmaktadır (6, 51, 74, 85, 122, 130). Jorgensen (99), obezitenin safra taşı hastalığı için bir risk faktörü olduğunu, ancak obezite ve safra taşı arasındaki ilişkinin kadınlarda daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Chen ve arkadaşları (48), yüksek beden kitle indeksi oranlarının (>25 kg/m) özellikle kadınlarda olmak üzere erkeklerde de safra taşı hastalığı ile ilişkisini göstermiştir. Başka bir çalışmada 50 yaş altındaki obez kadınlarda safra taşı oluşumu riskinin normal topluma göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (170). 2009 yılında yapılan çalışmada aynı şekilde kadınlar için obezite risk olarak kabul edilmiştir (187). Hou ve arkadaşları (92) ise beden kitle indeksi yüksek kadınlarda safra taşı riskinin 2.2 kat arttığını tespit etmişlerdir. İngiltere'de, safra taşı olan olgularda özellikle kadınlarda beden kitle indeksi kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur (104).

Festi ve arkadaşlarının (77) İtalya'da, Hou ve arkadaşlarının (93) Tayvan'da yaptıkları çalışmalarda yüksek beden kitle indeksi safra taşı için risk faktörü olarak

bildirilmiştir. Tayvan’da 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada aynı sonucu desteklemektedir (95). Agunloye ve arkadaşları (4) çalışmalarında diyabet ve safra taşı olan hastaların çoğunluğunun (%48.3) beden kitle indeksinin 25 kg/m^2 ’den büyük olarak tespit etmişlerdir. Romanya’ da 2008 yılında yapılan çalışmada safra taşı olanlarda beden kitle indeksi safra taşı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (194). 14228 katılımcı ile yapılan başka bir safra taşı olan hastalarda obez olan hasta oranı, safra taşı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur (161).

Ülkemizde ise Arık ve arkadaşlarının (18) safra kesesi ameliyatı olan hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığını inceledikleri araştırmada, obezitenin rolüne de bakılmış çalışma kapsamına alınan hastaların ortalama beden kitle indeksi $38,62 \pm 13,6$ olarak bulunmuş ve hastaların çoğunluğunun obez oldukları sonucuna varılmıştır. Şahin ve arkadaşları (188) safra taşı ve obezite arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Yıldırım ve arkadaşlarının (213) yaptıkları ve Tokat ili erişkinlerinde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri araştırdıkları çalışmalarında safra taşı saptanan katılımcılarda, beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı, taş bulunmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda ise obezite ve safra taşı arasında ilişki bulunamamıştır. Öner (139), safra taşı olan ve olmayan grup arasında beden kitle indeksi açısından anlamlı bir farklılık saptamamıştır. Bulduğu sonucun literatürle çelişmesini ise örneklem sayısının kısıtlılığına ve kontrol grubunun çoğunlukla kronik bir hastalığı olan kişilerden oluşmasına bağlamıştır. Chang ve arkadaşları (43) Kore erkeklerinde yaptıkları çalışmalarında diyabetle beraber obeziteyi de sorgulamış ve beden kitle indeksi ile safra taşı arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Bu çalışmada, kolesistit hastalarının %20.4’ü zayıf-normal, % 79.6’sı kilolu-obez (Tablo 5) ; kolelitiazis hastalarının ise % 20.9’u zayıf-normal, % 79.1’i kilolu-obez olarak tespit edilmiştir (Tablo 6). Çalışmada elde edilen beden kitle indeksi bulguları, TURDEP-II çalışması sonucunda elde edilen beden kitle indeksi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 7). Çalışma sonucunda hem kadınlarda hem de erkeklerde kolesistit ve kolelitiazis hastalarının beden kitle indeksi, literatürü destekler şekilde normal popülasyondan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

5.1.4. Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre İncelenmesi

Öner'in (139) "kadınlarda safra taşı sıklığının daha yüksek olduğu eski bir inanıştır. Angel ve Ronkari'nin 1978'de tıp literatürüne soktukları 4F kuralı (Fourty, Fat, Female, Fair) bu gerçeğin dile getirildiği bir kuraldır." ifadesi literatürdeki birçok çalışma tarafından da desteklenmektedir.

Kadın cinsiyette safra taşı erkeklere oranla daha çok görülmektedir (8, 18, 104, 131, 139, 153, 154, 161, 187, 194). Yapılan çalışmalar incelendiğinde obezite çoğunlukta risktir ama kadın olmak riski arttırmaktadır. İtalya'da yapılan çalışmada kadın cinsiyeti safra taşları için risk faktörlerinden biri olarak belirlenmiştir (126). Danimarka'da 2301 kadın hasta üzerinde yapılan çalışmada bu görüşü desteklemektedir (99). Sun ve arkadaşlarının (187) 2009 yılında yaptıkları ve safra taşlarında cinsiyetin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, erkeklerde safra taşı görülme oranını %9.9, kadınlarda %11.6 olarak tespit etmişlerdir. Her iki cinsi metabolik farklılıklar açısından da inceleyen çalışma erkekler için yüksek kan basıncı, açlık plazma glikozu ve trigliseridin yüksek olması, kadınlarda ise ilave olarak beden kitle indeksinin 25'ten yüksek olması, HDL'nin düşük olmasını büyük ölçüde safra taşı ile ilişkili faktörler olarak belirtmişlerdir.

İngiltere'de yapılan çalışmada ise safra taşının erkeklerde görülme oranı %19.1 bulunurken, kadınlarda bu oran %29 olarak tespit edilmiştir (104). Naeem ve arkadaşları (131) Pakistan'da safra taşını inceledikleri çalışmada hastaların %84.5'ini kadın olarak bulmuştur. Hindistan'da ise kadınlarda safra taşı sıklığı %17.6, erkeklerde %9 olarak bulunmuştur (154). 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada safra taşını kadın cinsiyette daha yüksek olarak bildirmişlerdir (161). 2013 yılında Aldağal ve arkadaşlarının (8) safra kesesi ameliyatına giren hastaları inceledikleri çalışmalarında ise hastaların %16'sı erkek, %83.9'u kadın olarak bulunmuştur. Nepal'de yapılan bir çalışmada 30-39 yaş aralığındaki kadınlarda safra taşı prevalansının aynı yaş grubundaki erkeklere oranla 3.2 kat fazla bulunmuştur (153). Tirziu ve arkadaşları (194) yaptıkları çalışmada safra taşı hastalarının %87'si kadın, %13'ünü erkek olarak tespit etmişlerdir. Tayvan'da Hung ve arkadaşları (95), kadın olmanın safra taşı riskini arttırdığı bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde safra taşı olan hastaların çoğunlukla kadın olduğu görülmektedir. Öner (139) safra taşı sıklığını kadınlarda %67,9 ve erkeklerde %32.1 olarak saptamıştır. 2011 yılında Nergiz ve arkadaşları (135) safra taşı nedeniyle ameliyat olan hastaları incelemiş, %65'ini kadın, %35'ini erkek olarak bulmuşlardır. Arık ve arkadaşları (18) safra kesesi ameliyatı olan hastaların %90'ını kadın olarak tespit etmişlerdir. Akut kolesistitli hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının incelendiği başka bir çalışmada hastaların %63.1'i kadın, %36.9'u erkek olarak tespit edilmiştir (146). Tekin ve arkadaşlarının (190) yaptığı çalışmada akut kolesistit hastaların %44.5'i erkek, %55.5'i kadın olarak bulunmuştur. 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada kolesistit hastalarının %74.3'ü kadın, %25.7'i erkek olarak tespit etmiştir (102). Yıldırım ve arkadaşlarının (213) yaptıkları çalışmada Tokat ilinde safra taşı kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Çetinküner ve arkadaşları (55), safra taşı olan hastaları inceledikleri çalışma sonunda hastaların %60.6'sı kadın, %43.4'ü erkek bulmuşlardır.

Literatürü incelediğimizde cinsiyetin safra taşı hastalığı için önemli risk olduğu görülmektedir. Yapılan başka birçok çalışmada safra taşları kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek görüldüğünü onaylamaktadır (95, 99, 126, 135, 146, 213, 214). Östrojenin kolesterol taşlarının oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (48). Yapılan bir çalışmada kadınlarda safra taşının yüksek olmasının nedeni ise hormonlara, oral kontraseptif kullanımına, obeziteye ve hipertrigliseridemiye bağlanmıştır (187). Östrojen, safra içerisindeki kolesterolün doymuşluğunu arttırarak taş oluşumuna neden olduğu da bilinmektedir (139, 158, 185). Yapılan bir çalışmada safra kesesi hastalığında östrojen tedavisinin etkisi araştırılmış östrojen tedavisi kullanan postmenopozal kadınlarda safra yolları hastalığı riskinde artış tespit edilmiştir (52).

Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda safra kesesi taşlarının çoğunu kolesterol taşları olduğu sonucuna varılmıştır. Kolesterol taşlarının obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklarda ve safranin kolesterol içeriğini artıran östrojen etkisine bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. Bu durumun batı

toplumlarında safra taşlarının neden kadınlarda sık görüldüğünü açıkladığı belirtilmiştir (48).

Bu çalışmada kolesistit hastalarının %57.8'si kadın, %42.2'si erkek (Tablo 8), kolelitiazis hastalarının %77.6'sı kadın, %22.4'ü erkek (Tablo 9) olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmaları incelediğimizde kadınlarda safra taşının yüksek olmasını büyük ölçüde; hormonlara, oral kontraseptif kullanımına, obeziteye ve hipertrigliseridemiye, beden kitle indeksinin 25'ten yüksek olmasına ve HDL'nin düşük olmasına bağlamışlardır. Bu çalışmada kolesistit/kolelitiazis nedeniyle cerrahi kliniklerde yatan hastaların çoğunluğu da kadın olarak bulunmuştur. Çalışmanın geriye dönük olması sebebiyle maruziyet, kontrol grubunun olmaması nedeniyle de risk sorgulanamamış sadece grup içinde değerlendirme yapılmıştır.

5.1.5. Hastaların Yaş Dağılımına Göre İncelenmesi

Yapılan birçok çalışmada yaş safra taşları için risk faktörü olarak bulunmuştur (28, 139, 151, 158, 183, 203). Charisi ve arkadaşları (47) acil servise başvuran akut kolesistit tanılı kadın hastaların yaş ortalamasını 67.3 ± 16.8 , erkek hastaların yaş ortalamalarını ise 60.7 ± 15.8 olarak tespit etmişlerdir. 1059 kişinin katıldığı ve kolesistit tanılı hastaların incelendiği başka bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 52.4 olarak bulunmuştur (50). Pakistan'da safra taşı özelliklerini araştırdıkları çalışmada hastaların yaş ortalamalarını 43.8 ± 9.59 olarak bulmuşlardır (131). 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada ise Aldağal ve arkadaşları (8) safra taşı ameliyatı olan hastaların yaş ortalamasını 41.23 ± 13.82 yıl olarak vermişlerdir. 20 ile 74 yaş arasındaki 14228 katılımcının incelendiği çalışmada safra taşı olan hastaların yaş ortalamaları 53.2 bulunmuştur (161). Kore erkeklerinde safra taşı olanların yaş ortalamasını 45.7 ± 9.2 olarak bulmuştur (43).

İtalya'da Festi ve arkadaşlarının safra taşı sıklığı ve risk faktörleri değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada yaş arttıkça safra taşı riskinin de arttığı görülmüştür (77). Pradhan ve arkadaşları (153) safra taşı prevalansını inceledikleri çalışmalarında safra taşlarının en sık görüldüğü yaş %32.5 oranla 30-39 yaş olarak tespit etmişlerdir. 2008 yılında Tirziu ve arkadaşları (194) safra taşı olanlarda yaş ortalamasını 54.36 ± 11.22 yıl olarak bulmuşlardır. Tayvan'da yapılan

bir çalışmada 50 yaş ve üzerinde safra taşı görülme oranı yüksek olarak bildirilmiştir (95). İngiltere’de Khan ve arkadaşları (104) on yıl süredeki otopsi inceleme ve safra taşı sıklığının yaşla beraber arttığını belirtmişlerdir. 2008 yılında yapılan çalışmada yine yaşın safra taşı hastalığı için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (117).

Ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde benzer sonuçları görmekteyiz. Öner ve arkadaşları (140) safra taşı tespit edilen hastaların yaş ortalamasını 52.6 ± 13 yıl bulmuş, 40 yaş üstü olmakla safra taşı hastalığı mevcudiyeti arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada safra kesesi ameliyatı hastalarının yaş ortalaması 45.4 ± 1.4 yıl olarak bulunmuştur (18). Konya bölgesinde yapılan bir çalışmada akut kolesistit nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaş ortalaması 51.2 ± 13.0 , kolelitiazis nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaş ortalaması ise 48.4 ± 13.1 yıl olarak hesaplanmıştır (147). Tokat ilinde yapılan çalışmada safra taşı saptanan katılımcılarda yaş oranını taş olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Her iki cins ayrı ayrı değerlendirildiğinde safra taşı bulunan erkek ve kadınlarda yaş anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (213). Tekin ve arkadaşları (190), kolesistit nedeniyle ameliyat olan hastaların yaş ortalamalarını erkeklerde 54.2 kadınlarda 49.6 bulmuşlardır. 2013 yılında Elazığ’da kolesistit tanılı vakanın incelendiği çalışmada hastaların yaş ortalaması 49.5 yıl bulunmuştur (102). Şahin ve arkadaşları (188) ultrasonografi ile safra taşı tespit edilen hastaların yaş ortalamalarını 45 ± 12 bulmuş, bunların %58’ini 40-60 yaş arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Çetinküner ve arkadaşları (55) safra taşı nedeniyle ameliyat olan 25 ile 76 yaş aralığındaki hastaların yaş ortalamasını 48.6 olarak tespit etmişlerdir.

Safra taşı riskinin yaşla beraber arttığına dikkat çeken başka bir çalışmada, çocuk ve ergenlerde safra taşının olmadığı, riskin maruziyet ve zamanla arttığı belirtilmiştir. Safra taşının kronik edinsel bir hastalık olduğunu vurgulayan çalışma çevresel faktörlerin yanı sıra, yaşla fiziksel aktivitenin azalması sonucu yaşlanmanın da etkisi olarak görmektedir (187). Yaşla birlikte hepatik safra sekresyonunun artış olur, safra asidi sentezi azalır ve sonucunda taş oluşumuna yol açar (139).

Bu çalışmada kolesistit hastalarının yaş ortalaması 55.2 ± 17.6 , (Tablo 10) kolelitiazis hastalarının yaş ortalaması ise 49.8 ± 14.5 (Tablo 11) bulunmuştur.

5.1.6. Hastaların Laboratuvar Bulgularına Göre İncelenmesi

Safra kesesi hastalıklarını laboratuvar değerlerine göre inceleyen çalışmalar bulunmaktaysa da çoğu çalışma lipid anormalliklerinin safra taşı oluşumunda primer faktör olabileceğine yönelik görüş bildirmişlerdir (112, 160). Hiperlipideminin 1970'li yılların ilk yarısına kadar safra taşı oluşumunda rol almadığına inanılmaktaydı. Ancak 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yapılan çalışmalarda lipid değerleri ve safra taşlarının pozitif ilişkisi ortaya çıkmıştır. LDL kolesterol düzeyinin safra taşları ile zayıf bir ilişkisi mevcutken, yüksek trigliserid düzeylerinin safra taşları ile ilgili olduğu anlaşılmıştır (140). Hipertrigliseridemi olan hastalar aynı zamanda obez olduğundan safra kesesi hastalığı için risk taşırlar (180).

Hipertrigliserideminin safra taşları oluşumunu nasıl tetiklediği henüz net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda safra taşı ve hipertrigliseridemi olan bireylerin artmış bir trigliserid sentezi olduğu veya trigliseridlerin plazmadan temizlenmesinde yetersizlik olduğu düşünülmüş ama net olarak gösterilememiştir (170). Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda safra kesesi taşlarının çoğunu kolesterol taşları oluşturmaktadır. Kolesterol taşlarının obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklarda ve safranin kolesterol içeriğini artıran östrojen etkisine bağlı olarak arttığı düşünülmektedir (48). Dislipidemi eğilimi ırklar arasında farklılık gösterebilir. Türk toplumunda HDL'nin erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (121).

Safra kesesi taşı ve lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Laakso ve arkadaşları (112) safra taşı hastalarında trigliserit düzeyini normal bireylerle benzer, fakat LDL ve HDL kolesterol düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda lipid anormalliklerinin safra taşı oluşumunda primer faktör olabileceğine yönelik görüş bildirilmiştir. Benzer görüş başka çalışmalarda da ileri sürülmüştür (38, 160). Tayvan'da yapılan bir çalışmada obez hastalar arasında safra taşı varlığı ile serum kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (118). Sun ve arkadaşlarının (187) safra taşlarında cinsiyet ve metabolik farklılıkları araştırdıkları çalışmalarında safra taşı tespit edilen hastalarda hipertrigliseridemi %46.4 hastada, safra taşı olmayanlarda %29.8 hastada görülmüştür. Safra taşı tespit edilen hastaların %6.8'inde HDL düşük,

%10.7'sinde kolesterol yüksek çıkmıştır. Safra taşı olmayan hastalarda ise HDL (%3.4) düşük, kolesterol (%6.6) yüksek bulunmuştur. 2011 yılında yayınlanan ve 14228 katılımcının oluşturduğu çalışmada, HDL kolesterolü düşük olan hastalarda safra taşının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (161).

Tayvan'da 2011 yılındaki çalışmada da hiperlipidemi risk faktörü olarak bildirilmiştir (95). Libya'da 2012 yılında yapılan çalışmada safra taşı ile serum lipid profili arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (157). İtalya'da ise trigliserid düzeyi safra taşı için risk faktörü olarak bulunmuştur (77). 2008 yılında yapılan çalışmada serum kolesterol seviyelerinin safra taşı hastalığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (117). Shebl ve arkadaşları (176) HDL kolesterolün %17 oranında safra kesesi hastalıkları ve taşları ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Scragg ve arkadaşları (170) her iki cinsiyet içinde HDL kolesterol seviyesinin safra taşı varlığı ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Nedenini HDL kolesterolün karaciğerde kolesterol sentezini durdurması olarak açıklamışlardır. Tirziu ve arkadaşları (194) safra taşı olanlarda olmayanlara oranla trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

İlişki bulamayan bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Öner'in (139) çalışmasında total kolesterol değerleri, HDL ve trigliserid değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır. Prasad ve arkadaşları (154) Hindistan'da safra taşı olanlarda kolesterolü yüksek hasta oranını %49.2 safra taşı olmayan grupta %53.1 bulmuşlardır. Trigliserid ve kolesterol seviyelerini düşürmenin safra taşlarını önlemek açısından gerekli olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (120).

Bu çalışmada, kolesistit hastalarının kolesterol değerine göre dağılımı yaklaşık %60 normal, %40 riskli olarak tespit edilmiştir. HDL bulgusuna göre hastaların dağılımı yaklaşık %21 normal, %79 riskli bulunmuştur. Trigliserit bulgusuna göre hastaların dağılımı yaklaşık %86 normal, %14 riskli görülmüştür. HbA1c düzeyi hastaların %48'inde normal, % 52'sinde yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Kolelitiazis hastaları incelendiğinde ise kolesterole göre hastaların dağılımı yaklaşık %53 normal, %47 riskli olarak tespit edilmiştir. HDL bulgusuna göre hastaların dağılımı yaklaşık %26 normal, %74 riskli bulunmuştur. Trigliserit

bulgusuna göre hastaların dağılımı yaklaşık %82 normal, %18 riskli görülmüştür. HbA1c düzeyi hastaların %58'inde normal, %42'sinde yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

Safra kesesi hastalıklarında lipid düzeyi dışında diğer kan parametrelerini inceleyen çalışmalar da vardır. Akat ve arkadaşları (5) 1000 vakada laparoskopik kolesistektomiye değerlendirmişler, preoperatif kan analizleri yapılan hastalarda SGOT, hastaların %89.6'sında normal, %10.4'ünde yüksek, SGPT %86.9'unda normal, %13.1'inde yüksek, total bilirubin %92.5'inde normal, %7.5'inde yüksek, alkalen fosfataz %89.7'sinde normal, %10.3'ünde yüksek bulunmuşlardır. Kanat ve arkadaşları 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında hastaların %84.6'sında lökositoz görmüşlerdir (102). Gruber ve arkadaşları (83) akut kolesistitli hastalarda kangreni olmayanların %39'unda, kangrenli olanların ise %27'sinde lökositoz bulunmadığını bildirmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise akut kolesistitli hastaların %41'inde lökositoz gözlenmediği rapor edilmiştir (144). Ülkemizde tek merkezde yapılan bir çalışmada ALT ve AST seviyesiyle safra taşı mevcudiyeti arasında ilişki saptanmamıştır. (213). Charisi ve arkadaşları (47) acil servise başvuran akut kolesistit tanılı hastaların %52.7'sinde lökosit ve LDH'yi yüksek bulmuşlardır. Lee ve arkadaşları (115) kolesistit olan hastalarda anlamlı olarak lökositoz tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada kolesistit hastalarında, bilirubin bulgusunun dağılımı hastaların %69'unda normal, %31'inde riskli bulunmuştur. Lökosit bulgusuna göre hastaların dağılımı %50'sinde normal, %50'sinde riskli tespit edilmiştir. ALT bulgusuna göre hastaların dağılımı %54'ünde normal %46'sında riskli görülmüştür. AST bulgusuna göre hastaların dağılımı %57'si normal, %43'ü riskli tespit edilmiştir. Serum alkalen fosfataz bulgusuna göre hastaların dağılımı %74'ü normal, %26'sı riskli bulunmuştur. Serum amilazı bulgusunun hastalara göre dağılımı %77'si normal, %23'ü riskli bulunmuştur.

Kolelitiazis hastalarında, bilirubin bulgusunun dağılımı hastaların %89'unda normal, %11'inde riskli bulunmuştur. Lökosit bulgusuna göre hastaların dağılımı %76'sında normal, %24'ünde riskli tespit edilmiştir. ALT bulgusuna göre hastaların dağılımı %77'sinde normal %23'ünde riskli görülmüştür. AST bulgusuna göre

hastaların dağılımı %81'i normal, %19'u riskli tespit edilmiştir. Serum alkalin fosfataz bulgusuna göre hastaların dağılımı %88'i normal, %12'si riskli bulunmuştur. Serum amilazı bulgusunun hastalara göre dağılımı %84'ü normal, %16'sı riskli bulunmuştur.

Bu çalışmada kolesistit ve kolelitiazis tanısı ile cerrahi kliniklerde yatan hastaların ameliyat öncesi kan tablosu sunulmuştur. Kontrol grubu olmadığından risk değerlendirilememiştir.

5.2. Sonuç ve Öneriler

Yaygınlığı, tedavi masrafları ve oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle safra kesesi hastalıkları önemli bir toplum sağlığı problemidir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde Türkiye'deki sıklığı batı toplumlarındaki sıklığa yakın olduğu söylenilebilir. Birçok değişkenin safra taşı oluşumunda rol aldığı ileri sürülse de hala net bir faktör tanımlanabilmiş değildir. Literatür incelendiğinde safra taşı hastalığının obez, kırk yaş üstü kadınlarda daha fazla görüldüğü öne sürülmektedir. Özellikle diyabet ve obezitenin safra taşları açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir.

Diyabet ve obezitede hedefe ulaşmanın anahtarı eğitimidir. Sağlık ekibinin önemli bir parçası olan hemşire, eğitimin verilmesi ve takibinde önemli bir görev üstlenir. Safra kesesinde taşı erken tespit etmek, risk altındaki bireyleri bilinçlendirmek ve yaşam değişikliği sağlamak çok önemlidir. Özellikle obez olan diyabet hastaları safra kesesi açısından rutin olarak izlem birçok ülkede önerilmektedir.

Bu çalışmada kolesistit/kolelitiazis hastalarında diyabet ve ilişkili faktörler değerlendirilmiş diyabet görülme oranı normal popülasyonla eşit düzeyde, beden kitle indeksi ise literatürü destekler şekilde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma kapsamına alınan hastalarımızın çoğunluğu da kadın olarak tespit edilmiştir. Obez olan hastaların özellikle kadınların safra kesesi hastalıkları açısından bilgilendirilmesi ve eğitilmesini önermekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Abbasoğlu O. Hepatobiliyer Sistemin Cerrahi İnfeksiyon Hastalıkları. İçinde Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları 1. Uzun , nal S, Ankara, Bilimsel Tıp Yaynevi: 2002, ss.549-552.
2. Acalovschi M. Reviews: Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. Postgrad Med J 2001; 77:221-9.
3. Aggarwal S, Tonpay PS, Trikha S, Bansal A. Prevalence of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Current Neurobiology 2011; 2(2):101-105.
4. Agunloye AM, Adebakin AM, Adeleye JO, Ogunseyinde AO. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria. Nigerian Journal of Clinical Practice 2013; 16(1):71-75.
5. Akat AZ, Doğanay M, Koloğlu M, Gzalan U, Dağlar G, Kama NA. Tek Merkezde Yapılan 1000 Vakada Laparoskopik Kolesistektominin Değerlendirilmesi. T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:133-141.
6. Akdur A. Komplike kolesistit olgularında erken laparoskopik kolesistektomi ile perkütan kolesistostomi sonrası interval kolesistektomi sonuçlarının karşılaştırılması. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009 (Danışman: Prof. Dr. Hamdi Karakayalı, Yrd. Doç. Dr. Feza Karakayalı).
7. Al B, Yıldırım C. Biliyer Sistem Hastalıkları. Klinik Gelişim. Acil Tıp zel Sayısı 2008; 21(4):130-136.
8. Aldaqal SM, Albaghdadi AT, Tashkandi HM, El-deek BS, Al-Malki GA, Turki AM, Makki AM. Effect of diabetes mellitus on patients undergoing

laparoscopic cholecystectomy: a comparative cross-sectional study. Life Science Journal 2012; 9(1):431-439.

9. Alp R. Diyabetik nöropatide sınıflandırma ve klinik özellikler. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2008; XIX(1):48-56.
10. Altaie AH. Association between Gallstones and Diabetics Type 2 Iraqi Patients. Iraqi J Pharm Sci 2011; 20(2):38-43.
11. Altınova AE, Yetkin İ. Review/Derleme Tip 1 diabetes mellitus'a yatkınlıkta rolü olabilecek genetik faktörler. Marmara Medical Journal 2011; 24(2):126-130.
12. Altunkeser A, Kacar M, Demirbaş B, Özkaya M, Koçali S, Bağcı M, Koşar U. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Safrakesesi Taşı ve Hepatosteatoz Sıklığı. T Klin J Gastroenterohepatol 2004; 15:38-44.
13. American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE). Medical Guidelines For Clinical Practice For The Management Of Diabetes Mellitus. Endocrine Practice 2007; 13(Suppl 1):1-68.
14. American Diabetes Association. Diabetic Neuropathies. Diabetes Care 2005; 28(4):956-962
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012; 35:64-71.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1):S11-S63.
17. Angel A, Roncari DAK. Medical complications of obesity. CMA Journal 1978; 119:1408-1411.

18. Arık MK, Türk N, Süner A. Safra kesesi ameliyatı olan hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı. Göztepe Tıp Dergisi 2010; 25(4):158-163.
19. Ateşkan Ü, Mas MR, Dinç A, Nalbant S, Baykal Y, Erikçi S, Ünal T, Kocabalkan F. Otonom Nöropati Gelişmiş Diabetik Hastalarda Eritromisinin Safra Kesesi Fonksiyonları Üzerine Etkileri. Endoskopi Dergisi 1996; 2:80-82.
20. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, Ascending Cholangitis, and Gallstone Pancreatitis. Med Clin N Am 2008; 92:925-960.
21. Attili AF. Diabetes and gallstones. Digestive and Liver Disease 2011; 43:672-673.
22. Attili AF, De Santis A, Attili F, Roda E, Festi D, Carulli N. Prevalence of gallstone disease in first-degree relatives of patients with cholelithiasis. World J Gastroenterol 2005; 11(41):6508-6511.
23. Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almogy G. Conservative treatment for acute cholecystitis: Clinical and radiographic predictors of failure. Isr Med Assoc J. 2009; 11(12):739-43.
24. Başaran S, Özsüt H. Safra Kesesi ve Safra Yolları İnfeksiyonlarına İnfeksiyolojik Yaklaşım. Klimik Dergisi 2006; 19(3):98-103.
25. Baykara M, Karahan Öİ. Safra kesesi karsinomunu taklit eden ksantogranüloamatöz kolesistit. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji (2004); 10:56-58.
26. Bellows CF, Berger DH, Crass RA. Management of gallstones. American Family Physician 2005; 72(4):637-642.

27. Bjelakovic G, Nagorni A, Stamenkovic I, Benedoto-Stojanov D, Bjelakovic M, Petrovic B, Antic S. Diabetes mellitus and digestive disorders. Review article. ACTA FAC. MED. NAISS. 2005; 22(1):43-50.
28. Bloom A, Amin Z, Anand B. Cholecystitis 2011: [Electronic Journal] <http://emedicine.medscape.com/article/171886>.
29. Bloom AA, Pachter HL, Parikh M, Remy P. Emphysematous cholecystitis 2011: [Electronic Journal] <http://emedicine.medscape.com/article/173885>.
30. Bodmer M, Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Diabetes mellitus and the risk of cholecystectomy. Digestive and Liver Disease 2011; 43:742-747.
31. Bray GA. Medical Consequences of Obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89(6):2583-2589.
32. Breitenstein S, Kraus A, Clavien PA. Acute and chronic cholecys. In Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts Diagnosis and Treatment. Clavien PA, Baillie J, 2nd ed, India Blackwell Publishing Ltd: 2006, pp.229-238.
33. Bucceri AM, Calogero AE, Brogna A. Gallbladder and gastric emptying: relationship to cholecystokinemia in diabetics. European Journal of Internal Medicine 2002; 13:123-128.
34. Büyükbeşe MA, Bakar B. Diabetes where continents meet: turkey. European Journal of General Medicine 2012; 9(3):214-215.
35. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15000 adults. Arch Intern Med 2001; 161(16):1989-1996.

36. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Executive Summary. Kanada 2009.
37. Canadian Journal of Diabetes. Canadian Diabetes Association 2008 clinical guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada, 2008; 32(Suppl 1).
38. Carolli A, Favero GD, Mario FD. Lipid pattern and plasma insulin in diabetics with gall stones. Gut 1991; 32(3):339-340.
39. Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR. Clinical images emphysematous cholecystitis. Canadian Medical Association Journal 2012; 184(1).
40. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab 2012; 16(Suppl1):S27-S36.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increasing prevalence of diagnosed diabetes - United States and puerto rico, 1995-2010. Morbidity and mortality weekly report. 2012; 61(45):918-921.
42. Chandra R, Liddle RA. Kolesistokinin. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity Turkish Eddition 2007; 2(2):84-90.
43. Chang Y, Sung E, Ryu S, Park YW, Jang YM, Park M. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. J Korean Med Sci 2008; 23(4):644-650.
44. Chapman BA, Chapman TM, Frampton CM, Chisholm RJ, Allan RB, Wilson IR, Burt MJ. Gallbladder volume: Comparison of diabetics and controls. Digestive Diseasas and Sciences 1998; 43(2):344-348.

45. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm FJ, Stewart NR, Eagar GM, Allan RB. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Gigestive Diseases and Sciences* 1996; 41(11):2222-2228.
46. Chari RS, Shimul SA. Biliary System. In Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Townsend CM, Beauchamp DR, Evers BM, Mattox KL, 18th ed, Canada, Saunders Elsevier: 2008, pp.1547-1588.
47. Charisi E, Marneras CH, Ifantis A, Arvanitis G. Acute Cholecystitis: From ER to Surgery. *Hellenic Journal of Nursing Science* 2011; 3(4):85-89.
48. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Etheredge GD, Yang CC, Yeh YH, Wu HS, Chou DA, Yueh SK. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *Hepatology* 2006; 21:1737-1743.
49. Chhabra A, Grover S, Vij A, Singh AP. Research Article: Gallbladder Disease In Type-2 Diabetes Mellitus Patients. *IJMDS* 2013; 2(1):7-15
50. Cho JY, Han HS, Yoon YS, Ahn KS. Risk Factors for Acute Cholecystitis and a Complicated Clinical Course in Patients With Symptomatic Cholelithiasis. *Arch Surg* 2010; 145(4):329-333.
51. Chowdhury AH, Lobo DN. Gallstones. *Surgery(Oxford)* 2011; 29(12):610-617.
52. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. Effect of Estrogen Therapy on Gallbladder Disease. *Journal of American Medical Association* 2005; 293(3):330-339.
53. Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zanlungo S, Nervi F. Review diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23(3):187-196.

54. Çelikbaş A. Diyabet Seyrinde Gelişen İnfeksiyonlarda İmmünopatogenez. *Klimik Dergisi* 2005; 18(1):17-20.
55. Çetinküner S, Tokgöz S, Tokaç M, Bilgin T, Celep B, Hasdemir O, Atlı M. Asemptomatik Safra Kesesi Taşı Olan Hastalarda Laparoskopik Kolesistektominin Gastrointestinal Hayat Kalitesi Üzerine Etkisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 12(2):5-10.
56. Çiftçi Örmeci A. Tıp 2 diyabetik hastalarda pioglitazon tedavisinin kemik yıkım yapım markerları üzerine etkilerinin irdelenmesi. *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği*, İstanbul, 2008.
57. Çolpan A. Diyabetik hastalarda üriner sistem, solunum sistemi ve karıniçi infeksiyonları. *Klimik Dergisi* 2005; 18(1):14-16.
58. Delgado-Plasencia L, González-García I, Rodríguez-González D, Torres-Monzón E. Pneumomediastinum as a complication of emphysemaus cholecystitis: Case report. *BMC Gastroenterology* 2010; 10(99):1-4.
59. Demir M, Dede F, Eskioğlu E, Köş M, Üner E, Doğan E. Diyabetik Hastalarda Safra Kesesi Taş Sıklığı, Normal Popülasyondan Daha mı Sık Görülüyor? *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2004; 15:1-8.
60. De Santis A, Attili AF, Corradini SG, Scafato E, Cantagalli A, De Luca C, Pinto G, Lisi D, Capocaccia L. Gallstones and Diabetes: A Case-Control Study in a Free-Living Population Sample. *Hepatology* 1997; 25(4):787-90.
61. Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler. Türkiye'de diyabet profili: Diyabet bakım, izleme ve tedavisinde mevcut durum değerlendirmesi çalıştay raporu 2009. *Türkiye Diyabet Vakfı* 2009.
62. Diyabet Eğitimi Danışma Kurulu. Diyabet sağlık profesyonelleri için uluslararası eğitim rehberi. *Brüksel Uluslararası Diyabet Federasyonu* 2008.

63. Diabetes Mellitus Çalışma ve eğitim Grubu. Tip 1 diyabet. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2011.
64. Durgun AV. Safra taşları. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi 2002; 28:129-140.
65. Durgun AV, Aytaç E, Perek A. Kolesistostomi ile tedavi edilen ksantogranulomatöz kolesistit. Fırat Tıp Dergisi 2012; 17(3):170-172.
66. Durukan P, Çevik Y, Yıldız M. Acil Servise Karın Ağrısıyla Başvuran Yaşlı Hastaların Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Geriatrics 2005; 8(3):111-114.
67. Eastman RC. Neuropathy in Diabetes. In Diabetes in America. National Diabetes Data Group, 2nd ed: 1995, pp.339-348.
68. Ebert EC. Gastrointestinal Complications of Diabetes Mellitus. Dis Mon 2005; 51:620-663.
69. Eisele HE. Results of gallbladder surgery in diabetes mellitus. Ann Surg 1943; 118(1):107-115.
70. Ekecik A, Topçu S, Aksu M, Gültekin F. Frequency of gallstones in diabetes mellitus. Türk J Med Res 1994; 12(2):87-90.
71. Ekecik AH, Topçu S, Gültekin F. Asemptomatik Safrataşları ve Diabetes Mellitus. T Klin Tıp Bilimleri 1992; 12:384-386.
72. Elmehdawi RR, Elmajberi SJ, Behieh A, Elramli A. Prevalence of Gall Bladder Stones among Type 2 Diabetic Patients in Benghazi Libya: A Case-control Study. Libyan J Med 2009; 4(1):27-30.
73. Elverdi F, Andsoy II, Ozyaral O. Educational overview on importance and treatment of obesity. ICIE'11. The 6th International Conference on

Interdisciplinarity in Education; 2011 April 14-16; Safranbolu, Türkiye; 2011. ss.55-62.

74. Elwood DR. Cholecystitis. *Surgical Clinics Of North America* 2008; 88(6):1241-1252.
75. Erbil MK. Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı. Ankara: GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü, 2007-10.
76. Feldman M, Feldman M. The incidence of cholelithiasis cholesterosis and liver disease in diabetes mellitus An autopsy study. *Diabetes* 1954; 3(4):305-307.
77. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Mazzella G, Sama C, Roda E, Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008 September 14; 14(34): 5282-5289.
78. Fraquelli M, Pagliarulo M, Colucci A, Spaggi S, Conte D. Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. *Digestive and Liver Disease* 2003; 35 (Suppl 3):S12-S16.
79. Friedman LS, Roberts MS, Brett AS, Marton KI. Management of asymptomatic gallstones in the diabetic patient. A decision analysis. *Ann Intern Med* 1988; 109(11):913-919.
80. Gariballa S, Afandi B, Haltem MA, Yasin J, Alessa A. Effect of Antioxidants and B-Group Vitamins on Risk of Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2013; 5:711-724.
81. Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Review article: Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: Current status and new achievements for everyday clinical practice. *European Journal of Internal Medicine* 2012; 23:499-505.

82. Gitelson S, Schwartz A, Fraenkel M, Chowens I. Gall-bladder Dysfunction in Diabetes Mellitus The Diabetic Neurogenic Gall Bladder. *Diabetes* 1963; 12(4):308-312.
83. Gruber PJ, Silverman RA, Gottesfeld S, Flaster E. Presence of fever and leukocytosis in acute cholecystitis. *Ann Emerg Med.* 1996; 28(3):273-277.
84. Güdücüoğlu H, Bozkurt H, Bayram Y, Yaman G, Berktaş M. Kolesistektomi yapılan hastaların safra örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Genel Tıp Derg* 2004; 14(1):13-17.
85. Gl G. Laparoskopik kolesistektomide preoperatif deksamatozon uygulamasının postoperatif hasta konforu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
86. Güzey FA. İnsulin direnci ile serum gama glutamil transpeptidaz ve glutatyon düzeyleri arasındaki ilişki. Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
87. Halaçoğlu A, Suher M. Diyabetes mellitus reglasyonunun osteoporoz ile ilişkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2012; 29(4):206-209.
88. Halpin V, Gupta A. Acute cholecystitis. *Clinical Evidence* 2011; 12(411):1-24.
89. Hamilton EJ, Martin N, Makepeace A, Sillars BA, Davis WA. Incidence and Predictors of Hospitalization for Bacterial Infection in Community-Based Patients with Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *PLOS One* 2013; 8(3):1-8.
90. Heim MH. Epidemiology of diseases of the bile ducts and gallbladder. In *Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts Diagnosis and Treatment*. Clavien PA, Baillie J, 2nd ed, India Blackwell Publishing Ltd: 2006, pp.58-67.

91. Hickman MS, Schwesinger WH, Page CP. Acute Cholecystitis in the Diabetic A Case-Control Study of Outcome. *Arch Surg* 1988; 123:409-411.
92. Hou L, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Weiss JM, Yang G, Li HL, Blair A, Zheng W, Chow WH. Anthropometric Measurements, Physical Activity, and the Risk of Symptomatic Gallstone Disease in Chinese Women. *Ann Epidemiol* 2009; 19(5):344-350.
93. Hou WY, Tung TH, Shen HJ, Chang TY, Chou P, Liu JH. Community-Based Epidemiologic Study on Gallstone Disease among Elderly Patients with Type 2 Diabetes in Kinmen, Taiwan. *International Journal of Gerontology* 2012; (6):38-41.
94. Huffman JL, Schenker S. Acute Acalculous Cholecystitis: A Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010; 8(1):15-22.
95. Hung SC, Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Risk factors associated with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population-based study. *BMC Gastroenterology* 2011; 11(111):1-7.
96. Hussain A, Hydrie MZI, Claussen B, Asghar S. Review Article. Type 2 diabetes and obesity: A review. *Journal of Diabetology* 2010; 2(1):1-7.
97. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Derleme: Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2008; 6(3):168-174.
98. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: Evidence in support of current National Institutes of Health Guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162:2074-2079.
99. Jorgensen T. Gall stones in a Danish population: Fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 1988; 29:433-439.

100. Jorgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut* 1989; 30:528-534.
101. Kadıköylü G, Camcı C, Sönmez HM, Öge A, Bolaman AZ, Şentürk T. Tip II diyabette asemptomatik kolelitiiazis sıklığı. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 1(1):17-20.
102. Kanat BH, Yur M, Girgin M, Erol F, Bozan MB, Emir S, Yazar MF, Özkan Z. Akut Kolesistitte Erken Kolesistektomi Sonuçlarımız. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2013; 1:21-24.
103. Keighley MRB, Razay G, Fitzgerald MG. Influence of diabetes an mortality and morbidity following operations for obstructive jaundice. *Ann R Coll Sur Engl* 1984; 66:49-51.
104. Khan HN, Harrison M, Bassett EE, Bates T. A 10-Year Follow-up of a Longitudinal Study of Gallstone Prevalence at Necropsy in South East England. *Dig Dis Sci* 2009; 54:2736-2741.
105. Khoshbaten M, Madad L, Baladast M, Mohammadi M, Aliasgarzadeh A. Gastrointestinal signs and symptoms among persons with diabetes mellitus. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench* 2011; 4(4):219-223.
106. Kim SK, Lee KJ, Hahm JR, Lee SM, Jung TS, Jung JH, Kim S, Kim DR, Ahn SK, Choi WH, Chung SI. Clinical Significance of the Presence of Autonomic and Vestibular Dysfunction in Diabetic Patients with Peripheral Neuropathy. *Diabetes Metab J* 2012; 36:64-69.
107. Kim JH, Park HS, Ko SY, Hong SN, Sung IK, Shim CS, Song KH, Kim DL, Kim SK, Oh J. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2010; 16(14):1782-1787.

108. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, Yoshida M, Mayumi T, Wada K, Miura F, Yasuda H, Yamashita Y, Nagino M, Hirota M, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Strasberg, Gadacz TR. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:15-26.
109. Ko CW, Beresford SAA, Schulte SJ, Lee SP. Insulin Resistance and Incident Gallbladder Disease in Pregnancy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6:76-81.
110. Kumar S. Review Understanding gall stone and its management. *Basic Research Journal of Medicine and Clinical Sciences* 2012; 1(1):1-4.
111. Laakso M. Lipid disorders in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(Suppl 4):43-45.
112. Laakso M, Suhonen M, Julkunen R, Pyorala K. Plasma insulin, serum lipids and lipoproteins in gall stone disease in non-insulin dependent diabetic subjects: a case control study. *Gut* 1990; 31:344-347.
113. Lallemand B, De Keuleneer R, Maassarani F. Emphysematous Cholecystitis. *Acta chir belg.* 2003; 103:230-232.
114. Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis, *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3):563-569.
115. Lee HK, Han HS, Min SK. The association between body mass index and the severity of cholecystitis. *The American Journal of Surgery* 2009; 197:455-458.
116. Lieber MM. The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. *Ann Surg* 1952; 135(3):394-405.

117. Liew PL, Lee WJ, Wang W, Lee YC, Chen WY, Fang CL, Huang MT. Fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obesity Surgery* 2008; 18(7):847-853.
118. Liew PL, Wang W, Lee YC, Huang MT, Lin YC, Lee WJ. Gallbladder disease among obese patients in Taiwan. *Obesity Surgery* 2007; 17:383-90.
119. Little TJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Obesity reviews: Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obesity Reviews* 2005; 6(4):297-306.
120. Liu CM, Hsu CT, L, CY, Chen CC, Liu ML, Liu JH. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(14):1652-1659.
121. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pepin GM, Palaoğlu KE. Review: The Turkish Lipid Problem: Low Level of High Density Lipoproteins. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2002; 1:1-12.
122. Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 2007; 261:529-542.
123. Masui Y, Sako A, Tsuda N, Nishimura S, Seyama Y, Nishida M, Shindo J, Sakamoto T, Kaneko H, Yanai H. A difficult differential diagnosis of acute cholecystitis in a patient with steroid-induced diabetes. *Journal of Clinical Medicine Research* 2011; 3(6):331-333.
124. Mazlum M. Arşivimizde bulunan Kolesistektomi meteryallerinin histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Afyonkarahisar, 2008.

125. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985; 202(1):59-63.
126. Misciagna G, Guerra V, Di Leo A, Correale M, Trevisan M. Insulin and gall stones: a population case control study in southern Italy. *Gut* 2000; 47:144-147.
127. Miyahara H, Shida D, Matsunaga H, Takahama Y, Miyamoto S. Emphysematous cholecystitis with massive gas in the abdominal cavity. *World J Gastroenterol* 2013; 19(4): 604-606.
128. Morris-Stiff GJ, O'Donohue P, Ogunbiyi S, Sheridan WG. Microbiological assessment of bile during cholecystectomy: is all bile infected? *HPB (Oxford)* 2007; 9(3):225-228.
129. Morrison JFB. Review: Diabetic Autonomic Neuropathy. *Int J Diabetes & Metabolism* 2001; 9:10-23.
130. Müllhaupt B. Natural history and pathogenesis of gallstones. In *Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts Diagnosis and Treatment*. Clavien PA, Baillie J, 2nd ed, India Blackwell Publishing Ltd: 2006, pp.219-228.
131. Naeem M, Rahimnajjad NA, Rahimnajjad MK, Khurshid M, Ahmed QJ, Shahid SM, Khawar F, Najjar MM. Assessment of characteristics of patients with cholelithiasis from economically deprived rural Karachi, Pakistan. *BMC Research Notes* 2012; 5(334):1-8.
132. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, Pitt HA. Gallstones Genetics Versus Environment. *Annals of Surgery* 2002; 235(6):842-849.

133. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). Diabetic neuropathies: The nerve damage of diabetes (NIH Publication No. 09–3185). Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services 2009.
134. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC). Gallstones (NIH Publication No. 07–2897). Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services 2003.
135. Nergiz Ş, Akpolat N, Gül K. Kolesistektomi Yapılan Hastaların Safra Örneklerinin Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi* 2011; 25(4):227-231.
136. NHS Diabetes. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards. İngiltere 2011.
137. Nikfarjam M, Niumsawatt V, Sethu A, Fink MA, Muralidharan V, Starkey G, Jones RM, Christophi C. Outcomes of contemporary management of gangrenous and non-gangrenous acute cholecystitis. *HPB (Oxford)* 2011; 13(8):551-558.
138. Olokoba AB, Yusuf M, Adekeye KA, Aderibigbe SA. Gastrointestinal Symptoms in Patients with Diabetes Mellitus. *Nigerian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 1(1):15-19.
139. Öner C. Kolelitiazis ile insülin direnci ve lipid profilleri arasında ilişki var mıdır? Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009 (Danışman: Doç. Dr. M Sargın).
140. Öner C, Güneri MC. Safra taşı olan olgularda lipid profilleri. *Türk Aile Hek Derg* 2012; 16(3):123-126.

141. Pacchioni M, Nicolletti C, Caminiti M, Calori G, Curci V, Camisasca R, Pontiroli AE. Association of obesity and type 2 diabetes mellitus as a risk factor for gallstones. *Digestive Diseases and Sciences* 2000; 45(10):2002-2006.
142. Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F, Grigolon A, Peracchi M, Conte D. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Digestive and Liver Disease* 2004; 36:130-134.
143. Papavramidis T, Michalopoulos A, Papadopoulos VN, Paramythiotis D, Karadimou V, Kokkinakis H, Fahantidis E. Emphysematous cholecystitis: a case report. *Cases Journal* 2008; 1(73):1-4.
144. Parker LJ, Vukov LF, Wollan PC. Emergency department evaluation of geriatric patients with acute cholecystitis. *Acad Emerg Med* 1997; 4(1):51-55.
145. Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S, Pezzoli A. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(Suppl 2):62-65.
146. Pehlivan T, Çevik AA, Ateş E. Akut kolesistitli hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının ultrasonografik bulgularla ilişkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2005; 11(2):134-140.
147. Pekcici MR, İnceköy M, Torun V, Canlı AB. SSK Konya Bölge Hastanesinde laparoskopik kolesistektomi deneyimi ve açık ameliyata geçme nedenleri. *Genel Tıp Derg* 2005; 15(1):11-18.
148. Perusicová J. Gastrointestinal complications in diabetes mellitus. *Vnitr Lek* 2004; 50(5):338-343.
149. Poanta L, Pais R, Rusu F, Dumitrascu DL. Clinical aspects of the digestive autonomic neuropathy in diabetes mellitus: A review. *Clujul Medical* 2010; 83(2):226-233.

150. Poretsky L. Principles of diabetes mellitus 2nd edition. New York: Springer Science+Business Media, 2010: pp.3-16.
151. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; 368:230-39.
152. Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012; 3(2):7-20.
153. Pradhan SB, Joshi MR, Vaidya A. Prevalence of different types of gallstone in the patients with cholelithiasis at Kathmandu Medical College, Nepal. *Kathmandu University Medical Journal* 2009; 7(3):268-271.
154. Prasad A, Sahni T, Lyall A, Chandra S, Goenka P. Prevalence of Gall Stone Disease and Its Relation to Hypercholesterolemia, Hypertension and Diabetes in affluent north Indians: population Based Study. *Apollo Medicine* 2004; (1):39-43.
155. Premkumar M, Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence. *Rural Remote Health* 2012; 12(2186):1-9.
156. Rabinowitch IM. On the mortality resulting from surgical treatment of chronic gall-bladder disease in diabetes mellitus. *Ann Surg* 1932; 96(1):70-74.
157. Rao PJ, Jarari A, Awami HE, Patil TN, El Saiety SO. Lipid Profile in Bile and Serum of Cholelithiasis Patients– A Comparative Study. *Journal of Basic Medical and Allied Sciences* 2012; 1(2):1-12.
158. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. Review. *World Journal of Hepatology* 2012; 4(2):18-34.

159. Rubens DJ. Ultrasound Imaging of the biliary tract. *Ultrasound Clin* 2007; 2:391-413.
160. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin and c-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31(2):299-303.
161. Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone Disease is Associated with Increased Mortality in the United States. *Gastroenterology* 2011; 140(2):508-516.
162. Sağlam H. Diyabet ve Enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2004; 2:44-52.
163. Salmanzade Ş, Yönem Ö, Bayraktar Y. Safra taşı hastalığı, Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37(2):65-71.
164. Samreen R. Diabetes mellitus. *Scientific Research and Essay* 2009; 4(5):367-373.
165. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2):169-180.
166. Saxena R, Sharma S, Dubey DC. Gallbladder disorder in type 2 diabetes mellitus cases. *Journal of Human Ecology* 2005; 18(3):169-171.
167. Sayek İ. Biliyer Sepsis: Fizyopatoloji ve Tedavi İlkeleri. *Ankem Dergisi* 2005; 19(Ek 2):46-47.
168. Sayek İ, Coker A, Sökmen S. Cerrahi İnfeksiyon. İçinde Safra Kesesi ve Safra Yolları İnfeksiyonları. Kaynaroğlu ZV, Yorgancı K, İstanbul, Güneş Kitapevi: 2001, ss. 386-404.
169. Schirmer BD, Winters K, Edlich R. Cholelithiasis and cholecystitis. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* 2005; 15(3):329-338.

170. Scragg RKR, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case control study. *British Medical Journal* 1984; 289:521-525.
171. Selvi RT, Sinha P, Subramaniam PM, Konapur PG, Prabha CV. A clinicopathological study of cholecystitis with special reference to analysis of cholelithiasis. *International Journal of Basic Medical Science* 2011; 2(2):68-72.
172. Shaffer EA, Romagnuolo J. The Biliary System. In *First Principles of Gastroenterology*. Thomson ABR, Shaffer EA, 5th edition. Toronto, The Medicine Group: 2005, pp.460-491.
173. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, Russo MW, Sandler RS. Clinical Reviews. The Burden of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2006. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2128-2138.
174. Shakher J, Stevens MJ. Review: Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011; 4:289-305.
175. Shaw SJ, Hajnal F, Lebovitz Y, Ralls P, Bauer M, Valenzuela J, Zeidler A. Gallbladder Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Digestive Diseases and Sciences* 1993; 38(3):490-496.
176. Shebl FM, Andreotti G, Rashid A, Gao YT, Yu K, Shen MC, Wang BS, Li Q, Han TQ, Zhang BH, Fraumeni JF Jr, Hsing AW. Diabetes in relation to biliary tract cancer and stones: a population-based study in Shanghai, China. *British Journal of Cancer* 2010; 103(1):115-119.
177. Shpitz B, Sigal A, Kaufman Z, Dinbar A. Acute cholecystitis in diabetic patients. *The American Surgeon* 1995; 61(11):964-967.
178. Shreiner DP, Sarva RP, Van Thiel D, Yingvorapant N. Gallbladder function in diabetic patients. *J Nucl Med* 1986; 27(3):357-60.

179. Singh S, Chander R, Singh S, Mann S. Ultrasonographic evaluation of gall bladder diseases in diabetes mellitus type 2. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 2006; 16(4):505-508.
180. Smelt AHM. Triglycerides and gallstone formation. Invited critical review. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411:1625-1631.
181. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Gallbladder And Biliary Tract Anatomy. *J Surg Arts* 2009; 2(2):12-19.
182. Strasberg SM. Acute Calculous Cholecystitis. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358:2804-2811.
183. Steel P, Sharma R. Cholecystitis and biliary colic in emergency medicine 2011: [Electronic Journal] <http://emedicine.medscape.com/article/1950020>.
184. Stefanidis D, Bingener J, Richards M, Schwesinger W, Dorman J, Sirinek K. Gangrenous cholecystitis in the decade before and after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2005; 9:169-173.
185. Stinton LM, Shaffer EA. Review. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver*. 2012; 6(2):172-187.
186. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of Gallstones. *Gastroenterol Clin N Am* 2010; 39:157-169.
187. Sun H, Tang H, Jiang S, Zeng L, Chen EO, Zhou TY, Wang YJ. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(15):1886-1891.

188. Şahin M, Erbilien M, Hasonoğlu A, Ertuş E, B lb loğlu E, Őehitođlu M, Kalı K. Safra Taşları ve Risk Faktörleri. Turgut  zal Tıp Merkezi Dergisi 1997; 4(1):72-75.
189. Tanno N, Koizumi M, Goto Y. The relationship between cholelithiasis and diabetes mellitus: Discussion of age, obesity, hiperlipidemia and neuropathy. Tohoku J Exp Med 1988; 154:11-20.
190. Tekin A, K  kkartallar T, Belviranlı M, Vatansev C, Aksoy F, Tekin Ő, Kartal A. Akut kolesistit için erken laparoskopik kolesistektomi. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2009; 15(1):62-66.
191. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye obezite (Şişmanlık) ile mücadele ve kontrol programı (2010-2014). Ankara, Sağlık Bakanlığı 2010.
192. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye diyabet  nleme ve kontrol programı eylem planı (2011-2014). Ankara, Sağlık Bakanlığı 2011.
193. Terzi M, Cengiz N, Onar MK. Diyabetik Nöropati. O.M. . Tıp Dergisi 2004; 21(1):39-49.
194. Tirziu S, Bel S, Bondor CI, Acalovschi M. Risk Factors for Gallstone Disease in Patients with Gallstones Having Gallstone Heredity. A Case-Control Study. Rom J Intern Med 2008; 46(3):223-228.
195. Toouli J, Bhandari M. Anatomy and physiology of the biliary tree and gallbladder. In Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts Diagnosis and Treatment. Clavien PA, Baillie J, 2nd ed, India Blackwell Publishing Ltd: 2006, pp.3-20.
196. Torchio P, Corrao G, Gentile S, Castellano L, Sio I, Calandra M, Del Vecchio Blanco C. Prevalence of gallstone disease and related risk factors in 889

- diabetic subjects of Southern Italy. *Digestive and Liver Disease* 2004; 36:698-700.
197. Tracy JA, Dyck PJB. The Spectrum of Diabetic Neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19(1):1-26.
198. Turan S. Glisemik kontrolün diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati üzerine etkisi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
199. Turrill FL, McCarron MM, Mikkelsen WP. Gallstones and diabetes: an ominous association. *Am J Surg* 1961; 102:184-190.
200. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Ankara, 2011:147-151.
201. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı 2011.
202. Üçok K, Mollaoğlu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü. Safra Sistemi Fizyolojisi. *Journal of Surgical Arts* 2010; 3(1):1-8.
203. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterology Clinics of North America* 2010; 39(2):171-183.
204. Vınık AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. Review. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*. 2001; 68(11):928-944.
205. Vınık AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Technical Reviews Diabetes Care*. 2003; 26(5):1553-1579.
206. Vogt DP. Gallbladder disease: An update on diagnosis and treatment. *Cleveland clinic journal of medicine* 2002; 69(12):977-984.

207. Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche A, Bergmann MM, Willich SN, Boeing H. Presence of Gallstones or Kidney Stones and Risk of Type 2 Diabetes. *Am J Epidemiol* 2010; 171:447-454.
208. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047-1053.
209. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, Wagenknecht LE, Haffner SM, Sniderman AD. Diabetes, Abdominal Adiposity, and Atherogenic Dyslipoproteinemia in Women Compared With Men. *Diabetes*, 2008; 57(12): 3289-3296.
210. Wilson E, Gurusamy K, Gluud C, Davidson BR. Cost-utility and value-of-information analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *British Journal of Surgery* 2010; 97(2):210-219.
211. Yang CC, Sun SS, Lin CC, Kao A, Lee CC. Evidence of impaired gallbladder function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus by quantitative cholescintigraphy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2002; 16:347-351.
212. Yazar A, Apaydın D, Hafta A, Pata C, Polat G. Kadınlarda oluşan Kolelitiaziste Demir Eksikliğinin Rolü Var mı? *Endoskopi* 2000; 11(2):4-8.
213. Yıldırım B, Aktürk Y, Fırat MM, Öztürk B, Özüğurlu F, Şahin İ, Çetin İ, Etikan İ, Akbaş A, Atış Ö, Seyfikli Z. Özgün Araştırma: Tokat ili erişkinleri'nde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008; 7(2):83-86.
214. Yoo EH, Lee SY. Review: The prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(7):795-807.

215. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. *Gastroenterol Clin N Am.* 2003; 32:1145-1168.
216. Yüksel M, Tuğrul A, Gümüşer FG, Tuncer D, Berkarda Ş. Diyabetes Mellituslu Hastalarda Safra Kesesi Motor Fonksiyonlarının Kolesintigrafik Yöntemle İncelenmesi. *Turk J Nucl Med* 2000; 9(2):55-62.
217. Zhu J, Han TQ, Chen S, Jiang Y, Zhang SD. Gallbladder motor function, plasma cholecystokinin and cholecystokinin receptor of gallbladder in cholesterol stone patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11(11):1685-1689.

EKLER

Ek-1 Bilgi Formu

Yaş

Cinsiyet

Kadın 0 Erkek 0

Kilo.....

Boy.....

BKİ:

Diyabet tanısı

Var 0 Yok (ise 10. Soruya geç) 0

Diyabet tipi

Tip 1 0 Tip 2 0

Diyabet yaşı: ...

OAD kullanımı

Var 0 Yok 0

İnsülin kullanımı

Var 0 Yok 0

HBA1C:

Serum kolesterol düzeyi:

LDH:

HDL:

Trigliserit:

Lökosit:

Bilürubin:

ALT :

AST:

Serum alkale fosfataz:

Serum amilazı:

Ek-2 Etik Kurul Onayı

PROTOKOL

Taraflar:

Madde 1-

Bu protokol TC Sağlık Bakanlığı *İstanbul Sağlık Müdürlüğü* ile Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dahiliye Hemşireliği Tezli Yüksek Lisans öğrencisi Nurcan KÖSECİK arasında düzenlenmiştir.

Çalışmanın gerçekleştirileceği kurum/kuruluşlar: *Şişli Etfal E.A.H.*

Çalışmanın adı: "Cerrahi Kliniklerine Yatan Kolesistit Hastalarında Diyabet Varlığının Değerlendirilmesi"

Bu çalışmayı yürütecek kişi/kişiler: *Nurcan KÖSECİK*

Konusu:

Madde 2-

a) Bu protokol ilimiz sınırları içinde İstanbul İl Sağlık Müdürlüğüne bağlı kurum ve kuruluşlarda verilen hizmetleri, yapılan koruyucu sağlık hizmeti çalışmalarını ya da yapılan kayıtlar sonucu elde edilen istatistik verileri içeren ve kurum personeli ve/veya kuruma başvuran kişilerle yapılacak anket çalışmalarını kurula bağlamak amacı ile düzenlenmiştir.

b)Yapılacak bilimsel çalışma proje aşamasında iken İl Sağlık Müdürlüğü tarafından değerlendirilecektir.

c)Çalışma uygulanırken kapsam dışı hiçbir veri toplanmayacaktır.

d)Veri toplama sırasında Sağlık Bakanlığı Personelinden de yararlanılacaksa ayrıca Sağlık Müdürlüğünden onay alınacaktır.

Sözleşme şartlarında aykırılık:

Protokol süresince yapılacak çalışmalar sırasında, yapılan çalışmayı devam ettiren kişi ya da kişiler aynı olacaktır. Saha çalışmasına katılan ve protokolle tesbit edilen kişide değişiklik yapılması ya da yeni kişinin çalışmaya dahil edilmesi ancak Sağlık Müdürlüğünün onayı olursa olacaktır. Ya da protokol iptal edilecektir.

Protokolün süresi:

a) Bu çalışmanın yürütücüsü kurumlarımızdasüre ile çalışmasını yürütecektir.

b) **Başlangıç:** *06.09.2012* / **Bitiş:** *06.09.2012*

c) Protokol, çalışmanın taraflarca planlanan ve kabul edilen süresi ile sınırlıdır. Uzatılması ancak yeni bir protokole bağlıdır.

d)Şartlarda oluşabilecek değişikliklere bağlı olarak Sağlık Müdürlüğü protokolü daha önce de sonlandırabilir.

İhtilafların çözümü:

Protokolün uygulanması ile ilgili çıkabilecek sorunlar tarafların yetkili temsilcileri tarafından görüşülerek çözülecektir.

Yürürlük:

a) Çalışma yayın/tez haline getirilmeden önce Sağlık Müdürlüğünün ilgili şubesi tarafından verilerin analizi değerlendirilecektir. Toplum sağlığı açısından sakıncalı verilerin yayınlanması kısıtlanabilecektir.

b) Çalışma Üniversite ya da kurum tarafından kabul edildikten sonra bir nüshası kitapçık halinde İstanbul Sağlık Müdürlüğü Eğitim Şubesine teslim edilecektir.

c)Yürürlük bölümündeki a ve b maddelerinin yerine getirilmediği takdirde kurumumuza ait veriler yayın/proje/tezvs gibi bilimsel bir çalışmada kullanılmayacaktır.

d)Çalışmayı gerçekleştiren kişi ya da kişiler kurumda görevlendirileceklerse ayrıca vilayet oluru da alınacaktır.

e) Her çalışmanın biri Sağlık Müdürlüğü personeli olmak üzere en az iki yürütücüsü olacaktır.

f)Yapılacak çalışmalarda Protokole ek olarak vilayet oluru da alınacaktır.

g)Çalışma esnasında her tür ilaç uygulaması veya girişim için gerek hastanın kendisi ya da yasal vasisinden gerekse etik kuruldan onay alınacaktır.

h)Araştırma verileri, sözel ya da yazılı olarak kullanıldığında ilgili kurum/kurumların(Hastane, Sağlık Grup Başkanlığı, Sağlık Ocağı vs.) ismi zikredilmeyecektir. Aksi takdirde cezai müeyyide uygulanacaktır.

Ek Bilgi:

Taraflar:

06.09/2012

Adı-Soyadı

Nurcan KÖSECİK

06.09/2012

Uzm.Dr.Fetin Rüştü YILDIZ
Sağlık Müdür Yardımcısı

OLUR

06.09/2012

Yalı a.

Prof. Dr. Ali İzzet DOKUCU
Sağlık Müdürü

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nurcan	Soyadı	KÖSECİK
Doğum Yeri	Zonguldak	Doğum Tarihi	29 Mart 1978
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	62629372838
E-mail	sila.kosecik@gmail.com	Tel	(532) 643 0960

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü	2011
Lise	Zonguldak Sağlık Meslek Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Hemşire	Şişli Etfal Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği	2007 -
2. Sorumlu Hemşire	Sante Onkoloji Merkezi	2008 - 2011
3. Hemşire	Koşuyolu Onkoloji Merkezi (ONKOM)	2003 - 2008
4. Hemşire	Şişli Etfal Hastanesi Hemotoloji, Onkoloji ve Dahiliye Kliniği	2003 - 2008
5. Yoğun Bakım Hemşiresi	Acıbadem Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım	1999 - 2003
6. Hemşire	Acıbadem Hastanesi Karma Servis	1997 - 1999

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS:

International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	59.7	61.1	61.2
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bildiriler

“Açık Kalp Cerrahi Sonrası Yoğun Bakımda Kan Gazı Örneklemesi Hangi Sıklıkla Yapılmalı”;

“Kan Gazı Örneklenmesinde Lityum Heparin mi Sodyum Heparin mi Yoksa Hiçbiri mi?”;

“Kan Gazı Analizinde Cihaz Verimliliğinin Değerlendirilmesi”, S. Serbest, P. Geçken., N. Kösecik, R. Gül, S. Keleş, E. Demirkan, T. Özkel, L. Kabaoğlu, Z. Özel, 1. Ulusal Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, Eylül 2002

“Kalp Cerrahisinde Ekstübasyon Sonrası Susuzluk Hissinin Giderilmesinde Buz Emilimi ve Çiklet Çiğnemenin Yeri”, N. Kösecik, P. Geçken, Ş. Serbest, N. Sökmen, T. Özkel, Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 7. Ulusal Kongresi, Ekim 2002

“Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Isıtıcı Battaniye (Bair Hugger) Kullanımının Titreme Üstüne Etkisi”, N. Kösecik, P. Geçken, N. Sökmen, 1. Uluslararası ve 5. Ulusal Hemşirelik Eğitimi Kongresi, Eylül 2001

“Kan Gazı Örneklemesinde Na-Heparin Kullanımı ile Pıhtı tutucu Aparat Kullanımının Karşılaştırılması”, N. Özçelik, P. Geçken, D. Altınada, N. Sökmen, N. Kösecik, E. Özer, 1. Uluslararası ve 5. Ulusal Hemşirelik Eğitimi Kongresi, Eylül 2001

Kongreler

- Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 7. Ulusal Kongresi, Ekim 2002
- 1. Uluslararası ve 5. Ulusal Hemşirelik Eğitimi Kongresi, Eylül 2001
- 1. Ulusal Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, Eylül 2002
- 3. Tıbbi Onkoloji Kongresi, Mart 2010

Sertifikalar

“Evidence Crash Course: Infection Prevention in Critically Ill Patients”, 21 Mart 2012, The European Society of Intensive Care Medicine

Kurslar/Sempozyumlar

“Sağlıkta Yürekten Hizmet Semineri”, 17-18 Ekim 2002, Baltaş Yönetim Eğitim Danışmanlık

“İnsanı Tanımak ve Kazanmak Semineri”, 21-22 Eylül 1999, Baransel Eğitim ve Yönetim Danışmanlık

“Hasta Bakımında Hasta Tanılamasının Önemi”, 20 Nisan 2002, Acıbadem Sağlık Grubu Hemşirelik Hizmetleri Bölümü Bilimsel Toplantıları

“Kolorektal Kansere Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Pratik Uygulamalar Kursu”, 11-12 Şubat 2005, 9 Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Kansere Araştırmaları Derneği

“2. Amifostine Yan Etki Kontrolü /Yönetimi Sempozyumu”, 7 Şubat 2009, Erkim İlaç

“Celsius TCS Hipertermi Sistemi Kullanım ve İşletim Eğitimi”, 4 Mayıs 2010, Celcius 42+

“Küresel Bakım”, 4 Nisan 2013, Geleneksel Bilgi Güncelleme Sempozyumu, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü

“Temel Epidemiyoloji Kursu”, 25 Şubat 2012, Amerikan Hastanesi

“Obezite”, 4 Mayıs 2012, Geleneksel Bilgi Güncelleme Sempozyumu, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü

“Hemşireler İçin Diyabetik Ayak Bakım Kursu”, 24-26 Mayıs 2012, 2.Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Sempozyumu.

Ödüller

Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2012 yılı “Yılın Hemşiresi” ödülü.