T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU

EDİRNE İLİNDE ASEMPTOMATİK ERİŞKİNLERDE KOLELİTİAZİS SIKLIĞI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Betül SEZER

(EDİRNE-2016)

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde her zaman varlığını, anlayışını ve desteğini hissettiğim çok sevdiğim değerli hocam Prof. Dr. Ali Rıza Soylu'ya, Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Gülbin Ünsal'a, hastaların tanı ve tedavisinde bilgi, görgü ve tecrübeleriyle eğitimime destek olan tüm değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca en yakın destekçim olan eşime ve kızlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

SAFRA KESESİ ANATOMİSİ 3

SAFRA TAŞI HASTALIĞI 6

SAFRA TAŞI OLUŞUMUNDA RİSK FAKTÖRLERİ 7

KOLESTEROL TAŞLARI 11

PİGMENT TAŞLARI 12

SAFRA KESESİ TAŞLARININ KLİNİK BELİRTİLERİ 13

SAFRA KESESİ TAŞINDA ULTRASONOGRAFİNİN YERİ 14

GEREÇ VE YÖNTEMLER 16

BULGULAR 21

TARTIŞMA 32

SONUÇLAR 35

ÖZET 36

SUMMARY 38

KAYNAKLAR 40

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BMI: Body mass ındex

CCK: Kolesistokinin

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

GIS: Gastrointestinal Sistem

GGT: Gama glutamil transpeptidaz

OSD: Oddi sfinkter disfonksiyonu

TPN :Total parenteral nütrisyon

İBH: İnflamatuar barsak hastalığı

İBS: İrritabl barsak sendromu

OCP: Oral kontraseptif

NAYKH: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

USG: Ultrasonografi

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi hastalıklarının en büyük bölümünü oluşturan kolelitiazis hakkında en eski tarihi tıp bilgileri Mısır ve Babil kaynaklarına kadar gitmektedir. Vesalius ve daha sonra Paracelsus safra taşı hastalıkları ile ilgili ilk klinik tecrübeleri tıp camiası ile paylaşmışlardır (1). Zaman içinde safra taşı ile ilişkili akut kolesistit, tıkayıcı sarılık gibi hastalıklar birçok hekim tarafından tanımlanmaya çalışılmıştır. 17. yüzyılda Bormet'in tıkanma sarılığını, Shenk'in ise tıkanma sarılığının nedeninin safra taşı olduğunu göstermesi ile safra taşları bir hastalık olarak tıp literatüründe yerini almıştır (1,2).

Kolelitiazis özellikle sanayileşmiş ülkelerde daha sık görülen bir hastalıktır. Ülkemizde olduğu kadar Amerika Birleşik Devletleri ve pek çok batı ülkesinde sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir (3). ABD'de safra taşı hastalığının ekonomik maliyetinin 6,5 milyar Amerikan Doları olduğu tahmin edilmektedir. Kolesistektomi operasyonları dünyada apendektomiden sonra en fazla yapılan ameliyatlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 milyondan fazla insanda safra taşı bulunduğu tahmin edilmekle birlikte yılda 500.000 kolesistektomi operasyonu yapılmaktadır (2-6). Ülkemizde net bir veri olmamakla birlikte kolesistektomi operasyonları karın cerrahilerinin önde gelen sebepleri arasında yer almaktadır. Tüm bu veriler safra taşının cerrahi girişim harcamalarındaki ekonomik etkisinin ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

Safra taşı prevalansı toplumlara, beslenme alışkanlıklarına ve etkin risk faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir. Çeşitli kaynaklarda safra taşı prevalansı ile ilgili farklı veriler mevcuttur. %4 ile %64 gibi çok geniş bir aralıkta prevalans gösteren safra taşları

varlığı değişik toplumlardaki çeşitli faktörlerine göre farklılıklar göstermektedir. Batı toplumlarında sıklığı genellikle %10'un üzerinde bildirilmektedir. Zakaria ve ark.'larının (7) toplum bazlı prevalans çalışmasında kolelitiazis sıklığı erişkin popülasyonda ortalama %10–12 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde ise safra taşı prevalansına dair çalışmalar sınırlıdır. Yıldırım ve ark.'ları (8) Tokat ilinde sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmalarında safra taşı prevalansını %7.5 olarak bulmuşlardır.

Edirne ilinin coğrafi ve demografik yapısı toplum bazlı Güneydoğu Avrupa ülkelerine benzemekle beraber kolelitiazis prevalansı ile ilgili herhangi bir veri literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı Edirne ili merkezinde nüfus dağılımına uygun olarak gönüllülerde safra taşı prevalansının araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

SAFRA KESESİ ANATOMİSİ

Safra kesesi karaciğerin alt yüzünde, sağ ve sol lobu birleştiren anatomik çizgi üzerinde, fossa vesica fella denen oyuk içinde yerleşmiş hacmi 50 cc. olan armut şeklinde bir organdır. Ortalama 7-10 cm. uzunluğundadır (7, 9). Safra kesesinin üst yüzü areolar bağ dokusu ile sıkıca karaciğere yapışmıştır. Yine bu bağ dokusu içinde yer alan birçok küçük lenf ve venöz damarlarla karaciğer ile ilişki içindedir. Alt yüzü ise normalde periton ile sarılıdır (9-11). Safra kesesi, fundus, korpus, infundibulum ve kollum olmak üzere dört anatomik bölüme ayrılmaktadır (Şekil 1).

1) Fundus; Karaciğer sağ lobunun altında serbest olarak bulunan, 0.5-1.5 cm. uzunluğunda yuvarlak ve safra kesesinin en yoğun düz kas içeren bölgesidir. Tamamen periton ile kaplıdır. Fundusun izdüşümü sağ midklavikülar çizgi ile 9. kostanın kesişim yeri Murphy noktası olarak isimlendirilir ve safra kesesinin klinik muayenesinde önemli bir kısmı oluşturur. Safra yollarının obstrüksiyonu ve safra kesesinin distansiyonunda fundus bu noktada palpe edilebilir. Fundus bazen öne ve aşağıya doğru katlanabilir bu görünüme Frigyalı şapkası denir ve safra kesesinin en sık görülen konjenital varyasyonudur (12,13).

2) Korpus; Safra kesesinin en büyük ve daha çok elastik doku içeren depolama bölgesidir. Yukarı, arkaya ve sola bakar. İnfundibulum ile birlikte duodenumun 1. Kısmı *(pars superior)* ve 2. kısmının *(pars descendens)* üst segmenti ile komşuluk yapar.

Duodenum veya safra kesesine ait hastalıklarda inflamatuar yapışıklıklar bu bölgeler de meydana gelir (10-12).

3) İnfundibulum; Boyun ile gövde arasındaki parçadır. Boyun konkavitesi bir dilatasyon şeklinde görülmekte ve buna infundibulum denmektedir (9).

4) Kollum; Duktus sistikus ile birleşen ve genellikle S şeklinde olan son kısımdır (9).

Biliyer Sistem

Safranın oluştuğu, yoğunlaştığı ve karaciğerden duodenuma taşındığı organlar ve kanallar biliyer sistem olarak tanımlanır. İntrahepatik safra kanalikülleri, küçük, orta ve büyük intrahepatik safra kanalları, ana safra kanalı, safra kesesi, sistik kanal ve ampulla vateri bu sistemi oluşturur (14). Sağ ve sol hepatik kanal birleşerek ana hepatik kanalı oluşturur (Ductus Hepaticus Communis). Sistik kanal 3-4cm. uzunluğunda ve 3mm. genişliğinde bir kanal olup ana hepatik kanal ile birleşip ana safra kanalını (Ductus Choledocus) oluşturur (12). Ana safra kanalı sistik kanalla birleşim yerine göre uzunluğu 5-9cm., genişliği 4-6mm. arasında değişir. Ana safra kanalının son kısmı olan intraduodenal parça tek başına veya ana pankreatik kanal ile birleşip öyle de duodenuma açılabilir. Duodenuma açıldığı yere Papilla Duodeni Major denir (Papilla Vateri). Eğer açılmadan önce ana pankreatik kanal ile birleşirse bu iki kanalın birleşim yerinde bir genişleme meydana gelir buna da Ampulla Hepatopacreatica veya Ampulla Vateri denir ve sonrasında tek delik halinde duodenuma açılabilirler. İnsanların %80'inde iki kanal birleşir ve o şekilde duodenuma açılır (9,12). Koledok ve pankreatik kanalların birleşmesi ile bu kanalların distalinde bulunan sirküler kaslar (M. sphincter ductus choledocus ve m. sphincter ductus pancreatici) birleşerek Oddi sfinkterini (m. Sphincter ampullae, m. Sphincter choledochi) meydana getirir. Oddi sfinkteri esas olarak safranın ve pankreatik sekresyonun duodenuma akışında düzenleyici rolü olan bir organdır.

Safra kesesinin kanlanması genelllikle sağ hepatik arterden ayrılan tek bir dal olan sistik arterle sağlanır. Sistik arter sol hepatik, ana hepatik gastroduodenal veya superior mezenterik arterden de çıkabilir. Venleri de sistik arteri takip eden sistik ven ile posterior superıor pankreaticoduodenal vene veya portal vene açılır (9,11,15). Safra kesesi ve sistik kanal otonom sinir sistemi tarafından inerve olur. Sempatik sinirlerini splanknik sinirler parasempatik sinirleri ise vagustan gelir.

Safra Kesesinin Histolojik Yapısı

1) Mukoza Tabakası; Tek sıralı prizmatik epitel ve lamina propriadan meydana gelmiştir. Kese içerisinde plica mucosae denen kabartılar sayesinde safra kesesi genişleyebilir.
2) Muskularis Tabakası; İki katlı düz kas yapısından oluşmuştur. Bu kas dokusu organın kontraksiyonunu sağlar.
3) Seroza Tabakası; Kesenin karaciğere temas eden yüzü hariç her tarafını örter. GIS'in diğer bölümlerinden farklı olarak muskularis mukoza ve submukoza yoktur (9).

Fizyoloji

Karaciğerde hepatositler tarafından üretilen safra, safra kanaliküllerinin içine salgılanır ve terminal safra kanalından toplanarak hepatik kanala geçer. Buradan ya duedonuma boşalır ya da safra kesesine akar. Safra kesesi mukozasında su, elektrolit ve NaCl emilimi ile safra konsantre hale gelir ve kesede safra tuzları, kolestrol, lesitin ve bilirubin kalır. Safra tuzları ve lesitin safranın miktar olarak en önemli iki bileşiğidir (16,17). Safra tuzları, kuru safra ağırlığının %50'sini oluşturur (16,17). Karaciğer hücreleri tarafından kolesterolden sentezlenen safra asitleri dört formda bulunur. Safra asitlerinin %50'sini kolik asit, %30'unu kenodeoksikolik asit, %15'ini deoksikolik asit ve %5'ini litokolik asit oluşturur. Karaciğerde yapılan kolik asit ve kenodeoksikolik asit primer safra asidi adını alır ve kolonda bakteri etkisi ile sekonder safra asitleri olan deoksikolik aside ve litokolik aside dönüşür (16).

Safra asitleri karaciğerde glisin ve taurin ile birleşip (kolilglisin, kenodeoksikolilglisin, deoksikolilglisin, koliltaurin, kenodeoksikoliltaurin ve deoksikoliltaurin) konjuge safra asitlerini oluşturur. Barsak bakterileri tarafından safra asitlerinin bazısı dekonjuge edilir. Bu yüzden barsaklarda hem konjuge hem de dekonjuge safra asitleri bulunur. Gastrointestinal kanalda safra asitlerinin tamamına yakını sodyum ve potasyum katyonlarıyla safra tuzlarını oluşturur (17).

Kolesterol safranın %4 'ünü oluşturur. Safrayla günlük 1-2 gr. kolesterol salgılanır ve safra tuzu oluşumunda bir yan ürün olarak açığa çıktığı düşünülmektedir (18). Safra pigmentleri (bilirubin) safranın %2'sini oluşturur. Eritrositlerin 120 günlük yaşamları sonunda hücre membranları yırtılır ve serbestlenen hemoglobin doku makrofajları tarafından

fagosite edilir (19). Ortalama bir diyetle beslenen bir insanda karaciğer yaklaşık olarak 500-1000 ml. safra üretir. Safra kesesinin fonksiyonu safrayı konsantre etmek ve depolamaktır. Yemekten yaklaşık 30dk. sonra özellikle yağlı gıdaların duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalması hızlanır (15,20). Kolesistokinin safra kesesi kontraksiyonlarını başlatan en güçlü uyarandır (11). Vagal uyarı ve sekretin de kolesistokinin etkisini güçlendirirler. Duodenum duvarında peristaltik dalganın ilerlemesi sırasında Oddi sfinkterinde güçlü bir gevşeme açığa çıkar. Bundan daha az etkili olmak üzere kolesistokinin ve safra kesesi kontraksiyonları ile oluşan peristaltik dalgaların Oddi sfinkterine ulaşması da gevşemeye neden olur . Sindirimin ilk bir saati içerisinde safra kesesi, içindeki safranın 2/3'ünü boşaltır ve sindirim boyunca kasılı kalır. Böylece sindirim süresince karaciğer safrası safra kesesinde depolanmaz. Safra kesesi epitelinden salgılanan mukus ile safra kesesi safrasının viskozitesi artar (21-24).

SAFRA TAŞI HASTALIĞI

Safra taşı hastalıkları eski Mısır yapıtlarından anlaşıldığı üzere, çok eskiden bilinmesine rağmen ancak asepsinin cerrahide yer almasından sonra, yani 19. yüzyılın 2. yarısından itibaren cerrahi girişimle tedavi edilebilir hastalıklardan olmuştur. Safra yollarının cerrahi tedavisini ilk defa İbn-i Sina (980-1097) tanımlamıştır (25). Safra taşı hastalığı özellikle sanayileşmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Safra taşı olanların çok küçük bir kısmı semptomatik olmakta daha büyük orandakiler ise asemptomatik kalmaktadır. Bu nedenle gerçek prevalansı belirlemek güçleşmektedir. Safra taşı hastalığı prevalansının dağılımı ülkelere ve etnisiteye göre değişiklik göstermektedir (26). Safra taşları safra yollarının herhangi bir yerinde gelişebilmekle beraber, sıklıkla yerleşim yeri kesenin içidir (2). Safra taşları, bünyelerindeki baskın komponente göre kolesterol taşları ve pigment taşları olarak iki gruba ayrılırlar. Bunlar da kendi aralarında saf kolesterol taşları, mikst kolesterol taşları, siyah pigment taşları ve kahverengi pigment taşları olarak bölümlenirler. ABD ve Batı ülkelerinde en çok görülen taşlar kolesterol taşlarıdır. %75 oranında mikst kolesterol taşları sözkonusudur. Saf kolesterol taşları oldukça azdır (%10). Güneydoğu Asya'da ise daha çok pigment taşları hakimdir (27). Toplumlarda safra taşı prevalansı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çeşitli Toplumlarda Safra Taşı Prevalansı (26,30)

Toplum	Örneklem	Prevelans (%) Erkek	Kadın
Yüksek Prevalans			
Kuzey Amerika Yerlileri (Indians)		29.5	64.1
	Pima Yerlileri (Indians)		73
Güney Amerika Yerlileri (Indians)			
	Şile-Mapuche Yerlileri (Indians)	12.6	49.4
Meksika Yerlileri (Americans)		8.9	26.7
Beyaz Amerikalılar		8.6	16.6
Avrupa			
	İsveç, Stokholm	4-15	11-25
	İtalya, Sirmione	6.7	14.4
Orta Derecede Prevalans			
Asya			
	Hindistan, Chandigarh	6.2	21.6
	Tayvan, Taipei	10.7	11.5
Siyah Amerikalılar	Amerika Birleşik Devletleri	5.3	13.9
Düşük Prevalans			
Siyah Afrikalılar	Sudan	5.6	5.1

SAFRA TAŞI OLUŞUMUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

Safra taşı oluşumunda bilinen başlıca risk faktörleri şunlardır;

a) 5 F belirtisi "Female, Fatty, Fourty, Fair, Fertile" b) Oral kontraseptifler c) Obezite d) Hızlı kilo kaybı (gastrik bypass) e) Yağlı beslenme f) D. Mellitus g) Uzun süreli açlık h) Total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması ı) İleal rezeksiyon j) Hemolitik durumlar k) Karaciğer (KC) sirozu l) Safra kanalı stazı (biliyer striktür, konjenital kistler, pankreatit, sklerozan kolanjit) yapan durumlar m) İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) n) Vagotomi o) Hiperlipidemi ve ö) Hamileliktir (2,26).

1) Obezite : Obez bireylerde kolesterolün sentezi ve safra ile atılımı artmıştır. Kese boşalımında ise gecikme sözkonusudur. Safra kesesi motilite bozukluğu göstermektedir. Normal kilosunun üzerindeki insanların çoğunda kolesterolün hipersekresyonu sözkonusudur. Obez hastaların %25'inde, hızlı kilo kaybı sırasında 4 ay içinde kolesterol taşları oluşmaktadır. Yağ dokusundan kolesterol mobilizasyonunun artması nedeniyle safra

tuzu sekresyonu azalmaktadır. Scragg ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 50 yaş altındaki obez kadınlarda safra taşı oluşumu riskinin normal topluma göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (2,28). Erkeklerde ise obezite daha zayıf bir risk faktörüdür. Safra taşı için özellikle santral obezite daha önemli bir risk faktörüdür.

2) Diyet: Posalı yiyeceklerin litojenik bir etkisi gösterilememiştir. Uzakdoğu ülkelerinde daha sık görülen pigment taşlarının yerini kolesterol kökenli taşların alması, bu ülkelerdeki beslenme alışkanlıklarının değişmesinin bir sonucudur. Özellikle yüksek kalori ve rafine karbonhidratların alımı safra taşı oluşumunu etkilemektedir. Yüksek oranlarda poliunsatüre ve monounsatüre yağların enerji açısından dengeli bir diyette safra taşı oluşumunu tetiklediği bilinmektedir. Yüksek kolesterol içeren diyetlerle beslenilmesi durumunda safra asitlerinin ve fosfolipidlerin tutamayacağı kadar fazla kolesterol ortaya çıkmasının safra taşı oluşumunda mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Total Parenteral Beslenme (TPN) safra çamuru ve safra taşı oluşumunda olduğu kadar akalkülöz kolesistit için de önemli bir risk faktörüdür. Kritik derecede hasta olan bireylerde safra çamuru, açlık durumunu takip eden 5–10 gün içinde gerçekleşmektedir. TPN takip eden 3–4 ay sonrasında erişkin ve çocuklarda % 45' lik bir oranda safra taşı gelişmektedir (2,28).

3)Seks Hormonları ve Gebelik: Bugün bilinen bir gerçek oral kontraseptif hap (OCP) kullanan kadınlarda östrojenin safra içerisindeki kolesterolün doymuşluğunu arttırarak litojenik etki yaptığı ve taş oluşumuna neden olduğudur. OCP, safra asitlerinin yanı sıra kenodeoksikolik asit salgısında azalmaya da neden olmaktadır (29). Yapılan çalışmalar postmenapozal kadınlarda östrojen içeren ilaç alımının safra taşı hastalığı riskini 2,5 kat arttırdığını ortaya koymaktadır. Gebelik döneminde kadınlarda kolesterol kristalleri, kalsiyum bilirubinat ve müsinden oluşan safra çamuru oluşması riski %30 iken taş oluşum riski %1–3 arasındadır. Doğumu takip eden dönemde 10 mm. altındaki taşların %30' unun kaybolduğu gösterilmiştir (2,28).

4)Genetik: Ailesel ve toplum temelli çalışmalar kolesterol kökenli safra taşı hastalığının %30 kadarının genetik faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir (30). Ailevi çalışmalar ikiz veya ailesinde safra taşı olan bireylerde safra taşı sıklığının arttığını göstermektedir. Güncel çalışmalar biliyer lipid transportundan sorumlu kanalı ve apolipoprotein E4 gibi lipid metabolizmasında rol alan proteinleri kodlayan genlerde defektler olduğunu göstermiştir (2,30,31).

5)İleal hastalıklar ve rezeksiyon: İleal hastalıklar ve bunlar nedeniyle yapılan ileal rezeksiyonlar, safra tuzlarının emilim bozukluğuna sebep olarak enterohepatik dönüşümü sekteye uğratmaktadır. Freemann ve ark.(32) yapmış olduğu çalışmada, morbid obezite nedeniyle gastroenterostomi yapılan hastalarda, safra taşı oluşumu riski % 6,8 olarak bulunmuştur. Bu gruba giren hastalarda taş oluşumuna yol açan mekanizmalar obezite, morbid obezite sonrası aşırı kilo kaybı ve safra tuzlarının emiliminin yapıldığı ileumun mukoza yüzeyinin azalmasıdır (2,30,32). Crohn hastalığında safra taşı oluşma riski iki ila üç kat arasında artmaktadır (2,33). Bu durumun safra asitlerinin emiliminde olan bozulma sonrasında, karaciğerden daha fazla safranın salgılanması ve aşırı satüre olan safranın ise taş oluşumuna yol açması şeklinde açıklanmaktadır. İrritabl barsak hastalarının kolesistektomi operasyonu geçirmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Bu duruma sıklıkla safra taşı hastalığı ile IBS arasındaki tanısal karmaşanın yol açtığı düşünülmektedir (2,34) .

6)Diyabet: Son deneysel çalışmalarda insülin direncinin safraya kolesterol sekresyonunu arttırarak kolesterol safra taşı oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir (35,36). Böylece insülin direncinin non-obez ve non-diyabetik hastalarda da safra taşı oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (37). Yapılan birkaç çalışmada kolelitiazisin NAYKH ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiş olmakla beraber, 25 yaş üstü bireylerde diyabetik olanlarda diyabetik olmayanlara nispetle daha yüksek oranlarda (%50 ile %100 arası) safra taşı ile karşılaşıldığı gösterilmiştir (2,38,39). Tanno ve ark.(40) yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda safra taşı sıklığı %25 olarak saptanmışken, non diyabetik bireylerde safra taşı sıklığı otopsi çalışmalarında %8 olarak bulunmuştur. Diyabetik bireylerde tespit edilen safra taşlarının büyük çoğunluğu (%90) kolesterol taşıdır. Diyabette kolesterol safra taşlarının oluşumunda üç ana faktör rol almaktadır. Bunlar, safranın kolesterol ile aşırı doymuş olması, kolesterol monohidrat kristallerinin çekirdekleşmesi**,** safra kesenin fonksiyonel bozukluklarıdır.

Diyabetik bireylerin safra keseleri sıklıkla büyümüştür, bu da safra kesesinin motilitesinin azalmasına ve boşalmasının önemli oranda bozulmasına yol açmaktadır (41). Safra kesesi motilitesi bozulmuştur. Chaudhuri ve ark. (42) tarafından yapılan bir çalışmada, otonomik nöropatisi olan diyabetik hastaların endojen kolesistokinin (CCK) düzeyleri normalden daha yüksek saptanmasına karşın, safra kesesinin kasılmasının bozulmuş olduğu gösterilmiştir (43,44). Diyabetiklerde en sık gözlenen lipid bozuklukları, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliserid düzeylerinin yüksekliği ve yüksek yoğunluklu

lipoprotein kolesterol (HDL) düzeylerinin düşük olmasıdır. Diyabette plazma ve safranın lipid içeriği artmaktadır. Bu durum safranın kolesterol ile aşırı doymasına yol açmakta, bu da safra taşı oluşumuna zemin hazırlamaktadır (2).

7) Hiperlipidemi: Carell ve ark. (31), 250 safra taşı hastasında artmış kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile safra taşı oluşumu arasında bir ilişki göstermiştir. LDL kolesterol düzeyinin safra taşı ile zayıf bir ilişkisi mevcuttur. Düşük düzeydeki LDL kolesterol ve yüksek trigliserid düzeylerinin safra taşları ile pozitif olarak ilgileşim gösterdiği gösterilmiştir (45).

8) Total Parenteral Beslenme (TPN): Kritik durumda olan hastalarda sadece 5-10 gün açlıktan sonra bile safra çamuru oluşabilmektedir. TPN alanların %6' sında üç hafta sonra, %50' sinde 4-6 hafta sonra, %100' ünde altı hafta sonra safra çamuru görülmektedir. Burada sorumlu olan faktör, açlıkla birlikte değişen safra içeriği sonucu oluşan safra kesesi hipomotilitesidir. Ayrıca buradaki kritik hastalık, kilo kaybı, TPN, safra kesesi motilitesini bozan ilaçlar ve belki siklosporin gibi multifaktöriyel nedenler olabilir (26,30).

9) Siroz: Siroz, pigment safra taşları için iyi ortaya konulmuş bir risk faktörüdür. Prevalans %30' a kadar yükselmektedir ve Child skoru yüksek olanlarda daha sık olabilmektedir.Bu durum değişmiş pigment sekresyonu, artmış östrojen seviyeleri ve/veya anormal safra kesesi motilitesiyle ilişkili olabilir (26,30).

10)Lipid düşürücü ilaçlar: Klofibrat safra taşı oluşumu ile belirgin ilişkili bir lipid düşürücü ilaçtır. Klofibrat safradaki kolesterol süpersatürasyonunu artırır ve kolesterol 7α-hidroksilaz aktivitesini azaltarak safra tuzu konsantrasyonunu azaltır. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) biliyer kolesterol satürasyon indeksini azaltır ancak safra taşı hastalığının önlenmesi ve tedavisindeki rolleri hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Etkili bir kolesterol absorbsiyon inhibitörü olan ezetimib safra taşı hastalığı olanlarda güçlü bir kolesterol desatüre edici ajan olarak etki gösteriyor da olabilir. Kolestiramin ve nikotinik asit ile safra taşı oluşumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur (26,30).

11) Yaş: Yenidoğanlarda ve çocuklarda safra taşları sık değildir fakat bazen hemolize bağlı pigment taşları görülebilmektedir. Çocuklarda kolesistektomi sıklığı %5'ten az oranda yapılmaktadır (26,30). Yaşla birlikte safra taşı riski tüm etnik gruplarda artmaktadır. Yüksek ve nispeten düşük kolesistektomi oranı arasındaki eşik yaş, 40 gibi görünmektedir. Kolesterol taşı prevalansı her iki cinsiyet için yaşla birlikte doğrusal olarak

artmaktadır ve kadınlarda 70 yaşında %50'ye ulaşmaktadır. Yaşla birlikte kolesterol sekresyonu ve satürasyonu da artmaktadır (26,30).

12) Cinsiyet: Safra taşları için belirgin bir risk faktörüdür. Çoğu çalışmada, safra taşı hastalığı riski ve kolesistektomi operasyonu geçirme her yaş için kadınlarda erkeklerden fazladır. Özellikle genç kadınlarda (20-30 yaş) kadın/erkek oranı; Pima yerlilerinde 10/1, Avrupalılarda 2-3/1 aralığında değişmektedir. Cinsiyetler arasındaki bu fark yaşla birlikte ve özellikle menopozdan sonra azalmaktadır. Cinsiyetler arasında kadın baskınlığı Batı Avrupa ve Amerika'da kolesterol safra taşı ile ilişkili olarak belirginken, pigment taşlarının daha sık görüldüğü Asya'da daha nadirdir. Cinsiyetler arasındaki bu farkın kadın cinsiyet hormonlarına bağlı olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle parite (doğurganlık) de bir risk faktörüdür (30).

Tablo 2. Avrupa'da Kesitsel Ultrasonografi Çalışmalarına Göre Kadın Erkek Safra Kesesi Taşı Prevalansları (26,30).

Ülke	Şehir	Sayı	Erkek	Kadın	Genel
Norveç	Schwedt/Neuruppin	1371	20.3	23.3	21.9
Doğu Almanya	Neuruppin	3226	13.1	24.5	19.7
İsveç	Stockholm	556	11.0	18.0	15.0
Fransa	Vidauban	831	9.6	17.7	13.9
İtalya	MICOL	29.739	9.5	18.9	13.8
Polonya		10.133	8.2	6.7	18
İtalya	Sirmione	1911	6.7	14.6	11
Romanya	Timisoara	1323	6.2	12.8	10.9
İspanya	Guadalajara	536	7.8	11.5	9.7
İtalya	Castellana	2461	6.5	12.9	9.2
İtalya	Rome	2320	8.2	9.4	-
Danimarka	Copenhagen	3608	5.6	11.5	8.8
Almanya	Romerstein	2498	4.9	10.5	7.8
İngiltere	Bristol	1896	6.9	8.0	7.5
İtalya	Chianciano	1804	3.7	8.4	5.9

MICOL: İtalya'da yapılan çok merkezli, nüfusa dayalı çalışma.

Safra taşları başlıca 2 tiptir.

1)KOLESTEROL TAŞLARI

Kolesterol safra taşları %50-90 oranında kolesterol içermekte olup yağ ve proteinden zengin batı tipi diyetle beslenenlerde en yaygın görülen tiptir. Kolesterol safra taşı oluşumunda birkaç mekanizma sorumludur.

a) Safradaki kolesterolün süpersaturasyonu: Safradaki kolesterolün büyük kısmı (%70) veziküler formdadır. Kolesterol sekresyonundaki nispi bir artış, bu taşıyıcıların kapasitelerinin aşılmasına ve kolesterol süpersatürasyonuna yol açar. Kolesterol taşı oluşumu için süpersatüre safra varlığı şarttır. Nonobez hastalardaki temel sekretuar defekt safra tuzu ve fosfolipid (lesitin) sekresyonunun azalmış olmasıdır. Bunun aksine obez hastalarda ise fosfolipid ve safra tuzu sekresyonunda herhangi bir azalma olmadığı halde kolesterol sekresyonu aşırı düzeylerdedir.

b)Kolesterol kristallerinin anormal derecede artmış nükleasyonu: Solid kolesterol monohidrat kristallerinin teşekkül etmesi ve bunların biraraya gelip kümelenmeleri nükleasyon olarak tanımlanır. Safra, kolesterol ile aşırı doymuş hale geldiğinde artık nükleasyona hazır demektir. (46,47).

c) Safra kesesinde hipomotilite: Kristal mikrolitlerin oluşması ve büyümesi için, mikrolitlerin birleşip, safra taşı oluşturması için zamana ihtiyaç vardır. Safra kesesi stazı, buna katkıda bulunur (30,46,47).

d) İntestinal hipomotilite: İntestinal hipomotilite nedeniyle, intestinal mikro-organizmalara (bakteriler) daha uzun süre maruz kalma, daha hidrofobik sekonder safra tuzlarına göre, dekonjuge ve dehidroksile safra tuzlarının daha büyük oranda oluşmasını sağlar (30,46,47).

2) PİGMENT SAFRA TAŞLARI

Kimyasal bileşimlerindeki ve ilişkili klinik özelliklerdeki farklılıklar esas alınarak, siyah ve kahverengi taşlar olarak alt gruplara ayrılır (2,3,12,13). Her ikisi de kalsiyum bilirübinattan oluşur. Siyah taşlar, bilirübinat polimerleri içerir. Taş oluşumunda, kistik fibrozis, hemolitik anemiler, Crohn hastalığı, karaciğer sirozu ve Gilbert sendrom ile ilişkili UGTA1A1 mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Kistik fibrozis, Crohn hastalığı ve karaciğer sirozunda, safra tuzu kaybı oluşmakta, kolondan konjuge olmayan bilirübin artmakta, safrada bilirübin artışına ve safrada bilirübin çökmesine neden olmaktadır (7,9,30,46).

Kahverengi taşlar, kolesterol ve ve yağ asiti tuzları yanında, bilirübinat monomerleri içerir. Sıklıkla enfeksiyon ile birliktedir. Bakterilerden ve daha az olarak da biliyer mukozal kaynaklardan gelen, β-glikuronidaz bilirubin glikuronidleri dekonjuge eder. Safra kesesi stazı durumunda, konjuge olmayan bilirübin, Ca++ bilirübinat kristalleri şeklinde çöker ve daha sonra birleşerek pigment taşlarını oluştururlar (47). Kahverengi pigment taşları

Japonya'daki safra taşlarının %30'unu Çin'in kırsal bölgelerinde ise %90'ını oluşturur. Düşük kalorili ve çok sebze içeren diyetlerle ilişkilidir. Amerika'da bu taşlar kolesistektomi sonrasında gelişen kolelitiazislerde görülür, muhtemelen staz ve enfeksiyonla ilişkilidir. Bakteriyel enzimler bilirubini glukuronidden ayırır ve fosfolipidleri hidrolize ederek kalsiyum bilirubin ve serbest yağ asitlerinin presipitasyonuna neden olur. Genellikle yumuşak ve endoskopik olarak kolayca parçalanabilen bu taşlar endoskopik yolla çıkartılarak tedavi edilir (14).

SAFRA KESESİ TAŞLARININ KLİNİK BELİRTİLERİ

Asemptomatik Taşlar

Safra kesesi taşı olan çoğu hasta asemptomatiktir ve asemptomatik kalacaktır (48). Yapılan bir araştırmada 15 yıl izlenen safra taşlarında 5. 10. ve 15. yıllarda sırasıyla %10, %15 ve %18 oranında semptom geliştiği gösterilmiştir (46). Bu nedenle asemptomatik taşı olan herkese profilaktik olarak kolesistektomi önerilmemektedir. Birçok araştırmadan çıkan sonuçlar, bu taşların, semptomlar gelişinceye kadar izlenmesi yönündedir. Safra taşlı olguların %20-30'luk bir bölümünde yaşamlarının bir döneminden itibaren semptom ve komplikasyonlar ortaya çıkmaya başlar. Klinikte karşılaştığımız sorunların başlıcaları, akut kolesistit, kronik kolesistit, koledok taşı, kolanjit ve akut pankreatit'tir (27).

Semptomatik Taşlar

Doğal öykünün araştırıldığı çalışmalarda ciddi komplikasyonlardan önceki birkaç aylık dönemde olguların %90'ında kolelitiyazis spesifik semptomu olan biliyer koliğin geliştiği saptanmıştır (46). Doğru tanıya varabilmek için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene şarttır. Biliyer kolik; sistik kanalın ya da koledokun obstrüksiyonu ile meydana gelir. Biliyer kolik ağrısı 5-15 dakikalık periyod boyunca şiddetini artırıp, 15 dakika-birkaç saat sabit şiddette kaldıktan sonra, 15 dakika ile 2 saatte ağrının şiddetinin azalarak kaybolduğu bir ağrı tipidir (46). Sağ üst kadran veya epigastriumda lokalize ağrı olarak tanımlanır, sağ omuza yayılabilir (46). Ağrıya bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve retrosternal yanma gibi nonspesifik semptomlar eşlik edebilir.

Safra sistemi hastalıklarının tanı ve tedavisinde özellikle yapılması gerekenler testler; kan sayımı, ALT, AST, GGT, ALP, bilirubinler, amilaz ve idrar tetkikidir. Laboratuvar olarak polimorfların artışıyla birlikte lökositoz da akut kolesistiti düşündürür, transaminaz

ve alkalen fosfataz yüksekliği sistik kanal obstrüksiyonundan ziyade taşa bağlı akut koledok obstrüksiyonunu gösterir (46).

SAFRA KESESİ TAŞINDA ULTRASONOGRAFİNİN YERİ

Ultrasonografi (USG) safra taşı hastalıklarının noninvaziv tanısında altın standarttır (51). Kesede ve safra yollarında taşı varlığı, safra yollarının genişliği, kese duvarının kalınlığı, perikolesistik sıvı mevcudiyeti, USG ile gösterilebilir. Taşlar, ultrasonik dalgayı yansıtırlar ve ürettikleri akustik gölge ile farkedilirler. USG'nin, safra taşları için hem özgüllüğü hem de özgünlüğü % 95'tir. Ultrasonografinin safra taşları tanısındaki etkinliğini azaltan bazı durumlar da vardır. Küçük taşlar akustik gölge oluşturmazlar. Küçük bir taşın duktus sistikusta impaksiyonu, safra kesesinin tamamen taşla dolu olması, skleroatrofik kese varlığı gibi durumlarda USG ile tanı konması güçleşir. Safra taşlarının tanısı yönünden USG'de yanlış negatiflik oranı %5'tir (27). Hasta yatağı başında uygulanabilen ve iyonizan radyasyona maruz bırakmayan bir testtir. Safra taşı tanısı konulabilmesi için 3 ana kriter yerine getirilmiş olmalıdır. Bunlar, ekojen odak olarak görülmeleri, akustik gölge vermeleri ve yer çekimine bağlı hareketli olmalarıdır. 5 mm.'nin üzerindeki taşlar, bu üç kriterle kolaylıkla tanı alır. Bu boyuttan küçük olan taşlarda ise gölgelenme izlenmeyebilir, ancak yine de ekojenik görülürler (52). Safra kese taşları üç gölgelenme deseni oluşturur. İlki tek bir taştan kaynaklanan ayrık bir gölgedir. İkincisi, multipl yan yana gelmiş taşlardan kaynaklanan konfluent gölgelenmedir. Sonuncusu ise, kontrakte bir kesenin tamamen taşlarla dolu olduğunda gözlenen duvar-eko gölge kompleksidir. Taşlar, arada ince hipoekoik bir mesafe ile ayrılan iki adet kavis şeklinde ekojenite ve posteriorda akustik gölgelenme oluşturur. Proba yakın olan eko, safra kese duvar ekojenitesidir, arkadaki eko taşlara aittir. Aradaki hipoekoik alan ise, duvar ile taşlar arasında kalan ince safrayı veya duvarın hipoekoik kısmını yansıtır. Duvar-eko gölge kompleksi kısmen kollabe olmuş duodenal bulbus, porselen kese, amfizematöz kolesistit, ksantogranulomatöz kolesistit veya kalsifiye hepatik arter anevrizması ile karıştırılmamalıdır (53,54).

Hasta sırt üstü yatarken sağ subkostal oblik ve transvers kesitler ile başlanan muayeneye, interkostal alanlardan yapılan inceleme ile devam edilir. İncelemeye başlanıp safra kesesi bulunduğunda boynundan fundusa kadar her yeri incelenmeli sonra prob 90 derece çevrilerek kese tekrar tümüyle değerlendirilmelidir (53,54). Derin inspiryum yaptırılıp tutturulduğunda karaciğer ve safra kesesi sağ kosta kenarından aşağı kayıp kosta gölgeleri ve kolon gazının olumsuz etkisi ortadan kalktığında safra kesesi daha iyi

görülebilir. Prob epigastrik medyan vücudun uzun eksenine paralel konduğunda safra kesesi longitüdinal görülür. Bazen hastayı sağ üst oblik veya yan yatırmak gerekebilir. Bu pozisyon değişiklikleri kese boynunda gizlenmiş taşların saptanmasında da yardımcı olabilir. Safra kesesi incelenirken; şekli, büyüklüğü, duvar kalınlığı ve yapısı ve lümende ilave patoloji olup olmadığına bakılmalıdır (53,54).

Safra Kesesinin Radyolojik Görünümü

Kişiler arasında çok farklılık göstermekle birlikte fundus, gövde, boyun olmak üzere, boyundan fundus'a doğru genişleyen armut biçiminde ve içerdiği safra (sıvı) nedeniyle anekoik görülen bir oluşumdur. Kese boynu ile gövdesi arasında olağan bir katlantı vardır. Siyah görülen safra kesesi içinde ilave yansıma veren oluşumlar yoktur. Safra kesesinin uzun aksı 10 cm, transvers çapı 5 cm'yi geçmez. Geçiyorsa safra kesesi hidropsu var demektir. Normalden küçük olma durumu (mikrokese) erişkin toplumda pek karşılaşılmayan daha çok kistik fibroziste görülebilen bir durumdur. Safra kesesi duvarı ince, düzgün ekojen yapıda olup kalınlığı 3 mm'den azdır. Eğer kese duvarı ≥3 mm. ise duvar kalınlığı artmış kabul edilir. Kese duvar kalınlığını artıran pek çok sebep vardır. Açlık kese hacminin yağlı yemekten yarım saat sonra en az %50 azalması beklenir. Bu bize safra kesesinin boşalma fonksiyonu hakkında fikir verir. Kese boynu sistik kanal olarak duktus hepatikus kommünis ile birleşip koledok kanalını oluşturur. Normalde intrahepatik safra kanalları görülmez. Portal ven dallarına paralel ve bunların önünde 2 mm'yi geçmeyen ince, düzgün kanalcıklar olarak seçilebilir. İntrahepatik kanalların portal triad içinde portal ven ile ilişkisi sabit değildir. Kanallar portal venin önünde, arkasında, hatta tortuöz olabilir . Kanallardan hepatik arteri ayırmada Doppler yararlı olabilir. Ama safra akışında bir engel varsa o zaman intra ve ekstrahepatik safra kanalları portal ven dalları ile komşu genişlemiş anekoik kıvrıntılı kanallar şeklinde görülür. Koledok portal venin önünde seyreder. Safra kesesi duran kişilerde koledoğun 5 mm'yi geçmesi kolesistektomililerde ise 10 mm'yi geçmesi patolojiktir. Yalnız ilerleyen yaşla birlikte her dekatta 1 mm. olacak şekilde kısmen normal kabul edilen bir dilatasyon olabilir. Koledok en iyi hasta sağ üst yan yatıp derin nefes tuttuğunda boylu boyunca görülebilir. Bu pozisyonda portal ven ile arasından hepatik arter görülür. Safra kesesinin bulbus duodeniyle yakın komşuluğu olup bazen bulbus gazı koledok veya distalinin görülmesini engelleyebilir (53,54). Sonuçta günümüzde safra taşlarının saptanmasında kullanılan altın standart USG'dir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 18.02.2016-01.05.2016 tarihleri arasında, Edirne ili merkezinde yaşayan safra yolları ile ilgili hastalık öyküsü olmayan, 20 yaş üstü 865 gönüllü birey üzerinde safra taşı sıklığını saptamak amacıyla yapıldı. Çalışma için T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onam alındı (Karar No:02/12 tarih: 27 Ocak 2016).

Çalışma dört fazda tasarlandı.

Faz 1: Örneklem büyüklüğünün hesaplanması: Örneklem büyüklüğünü hesaplamak amacı ile dünyada ve ülkemizdeki safra taşı prevalans değerleri referans alındı. Yapılan litaratür taramasında Edirne ili için safra kesesi taşı sıklığını bildiren bir çalışma bulunmadığından, Türkiye'de Yıldırım ve ark.'larının (8) ve Edirne'nin aynı kuşağında bulunan Avrupa verilerinden örneklem alındı. Bu veriler dahilinde safra taşı prevelansı %10 olarak baz alındığında, %2 hata payı ve %95 güven aralığında örneklem sayısı n=865 olarak hesaplandı. Edirne ili 2014 TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre yaş ve cinsiyete göre tabakalandırılarak örneklem planı aşağıdaki şekilde oluşturuldu (Tablo 3).

Tablo 3. Edirne İli 2014 TÜİK Verilerine Göre Çalışma Örneklem Planı.

	Edirne 2014 nüfusu			Nüfustaki % ağırlığı			Örneklem sayısı		
Yaş grubu	**Toplam**	**Erkek**	**Kadın**	**Toplam**	**Erkek**	**Kadın**	**Toplam**	**Erkek**	**Kadın**
20-34	92.850	50.795	42.055	0.29	0.32	0.27	258	86	172
35-44	56.081	28.519	27.562	0.18	0.18	0.18	157	53	104
45-54	59.190	29.493	29.697	0.19	0.19	0.19	165	55	110
55-64	52.257	26.473	25.784	0.16	0.17	0.16	146	49	97
65+	49.914	21.890	28.024	0.16	0.14	0.18	139	47	92
	310.292	157.170	153.122	1	1	1	865	290	575

FAZ 2: Her dekaddaki gönüllülerin demografik özelliklerine göre sık bulunabilecekleri kafe, kahvehane, tiyatro, alışveriş merkezi gibi toplu yaşam alanlarında çalışmanın amacını açıklayan broşürler (Ek 1) verildi ve gönüllüler hastaneye davet edildi. Çalışmaya katılmak isteyen gönüllülere tarafımızca oluşturulan mini anket düzenlendi. Anket yanıtlarına göre kişilerin demografik verileri toplandı. Çalışma kriterlerine uygun olan gönüllüler çalışma hakkında gerekli bilgilendirilmeler yapılıp çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya uygun olmayan kişiler ise yine gerekli bilgilendirmeler yapılarak çalışmaya katılmadılar.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1) Çalışma protokolünü okuyup onam vermiş olmak
2) 20 yaş ve üstü olmak
3) Edirne ilinde 10 yıl ve üzerinde bir süredir yaşıyor olmak
4) Klinik olarak safra yolları ile ilişkili herhangi bir şikayeti ve hastalığı olmamak
5) Safra kesesi ve hepatobiliyer sistemle ilgili cerrahi geçirmemiş olmak
6) Başka bir çalışmaya dahil olmamak
7) Çalışmaya onam verebilecek düzeyde akli durumun yerinde olması olarak belirlendi.

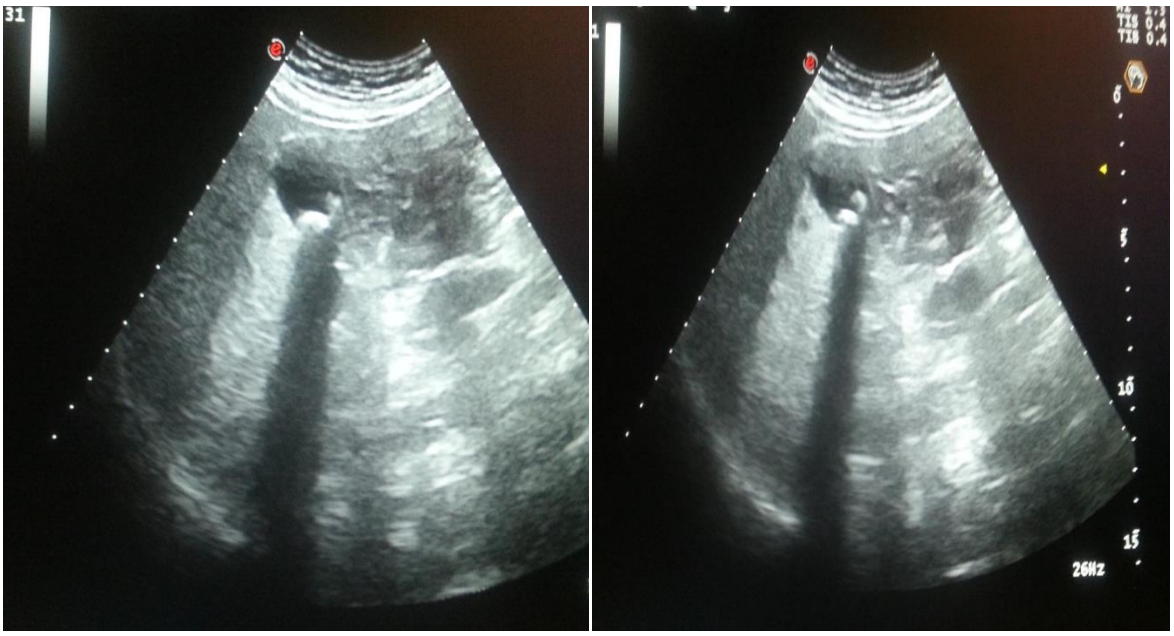
Safra yolları hastalığı öyküsü olan ya da safra taşı olduğunu bilen, çalışmaya alındığı esnada klinik olarak şikayeti olanlar, safra yolları ile ilgili cerrahi girişim öyküsü olanlar, başka bir çalışmaya dahil olanlar çalışmaya alınmadı.

FAZ 3: Trakya Üniversitesi tıp fakültesi İç Hastalıklarında hastaların demografik verileri "hasta kayıt formu" na işlendi (Ek 2). Hastalar dahiliye hekimi tarafından değerlendirildi. Tüm katılımcıların fizik muayeneleri yapıldı. Katılımcıların yaş, boy, kilo, yaşadıkları yer, kronik hastalıkları olup olmadığı, ilaç kullanımları sorgulandı. Tüm hastaların 8 saatlik açlık sonrasında safra kesesinde taş olup olmadığı İç Hastalıkları anabilim dalında bulunan USG ile (GEHealthcare, LOGIQ P5 version 4) üst karın ultrasonografi yapıldı. Ultrasonografi esnasında kolelitiazis, safra çamuru varlığı kayıt edildi. Şekil 1 ve 2'de çalışmamızdan USG görüntüleri verilmiştir.

Şekil 1. Çalışmamızdan USG Görüntüleri



Şekil 2. Çalışmamızdan USG Görüntüleri

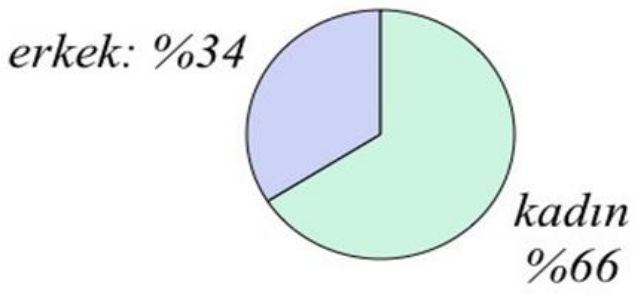


FAZ 4: Toplanan veriler analiz edildi, sıklık ve demografik özelliklerine göre risk faktörleri belirlendi. İstatistiksel analizde sonuçlar Ortalama ± Standart Sapma, sayı (%) olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Safra taşı prevalansı % olarak belirlendi. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Safra taşı varlığı üzerine yaş, cinsiyetin, BMI, yandaş hastalıklar (DM) ve alkol kullanımının etkisi univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi ile incelenerek odds ratio ve %95 güven aralığı değerleri hesaplandı. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışma 18.02.2016-01.05.2016 tarihleri arasında, Edirne İli merkezinde yaşayan safra yolları ile ilgili hastalık öyküsü olmayan, 20 yaş üstü 865 gönüllü birey üzerinde safra taşı sıklığını saptamak amacıyla yapıldı. Örneklem büyüklüğü TÜİK 2014 verilerine göre yapılan yansıma ile Edirne ili nüfus sayımı esas alınarak yapıldı. Çalışmanın deneklerinin 575'i kadın (%66,5) ve 290'ı (%33,5) erkek idi (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma Grubunun Cinsiyet Oranları



Gönüllülerin yaş ortalaması 46,1± 16,4(20-88), boy ortalaması 165,1±7,5 cm. (150-188), kilo ortalaması 62,4±10,4 kg. (43-96) olarak bulundu. Tüm gönüllülerin boy ve kilo

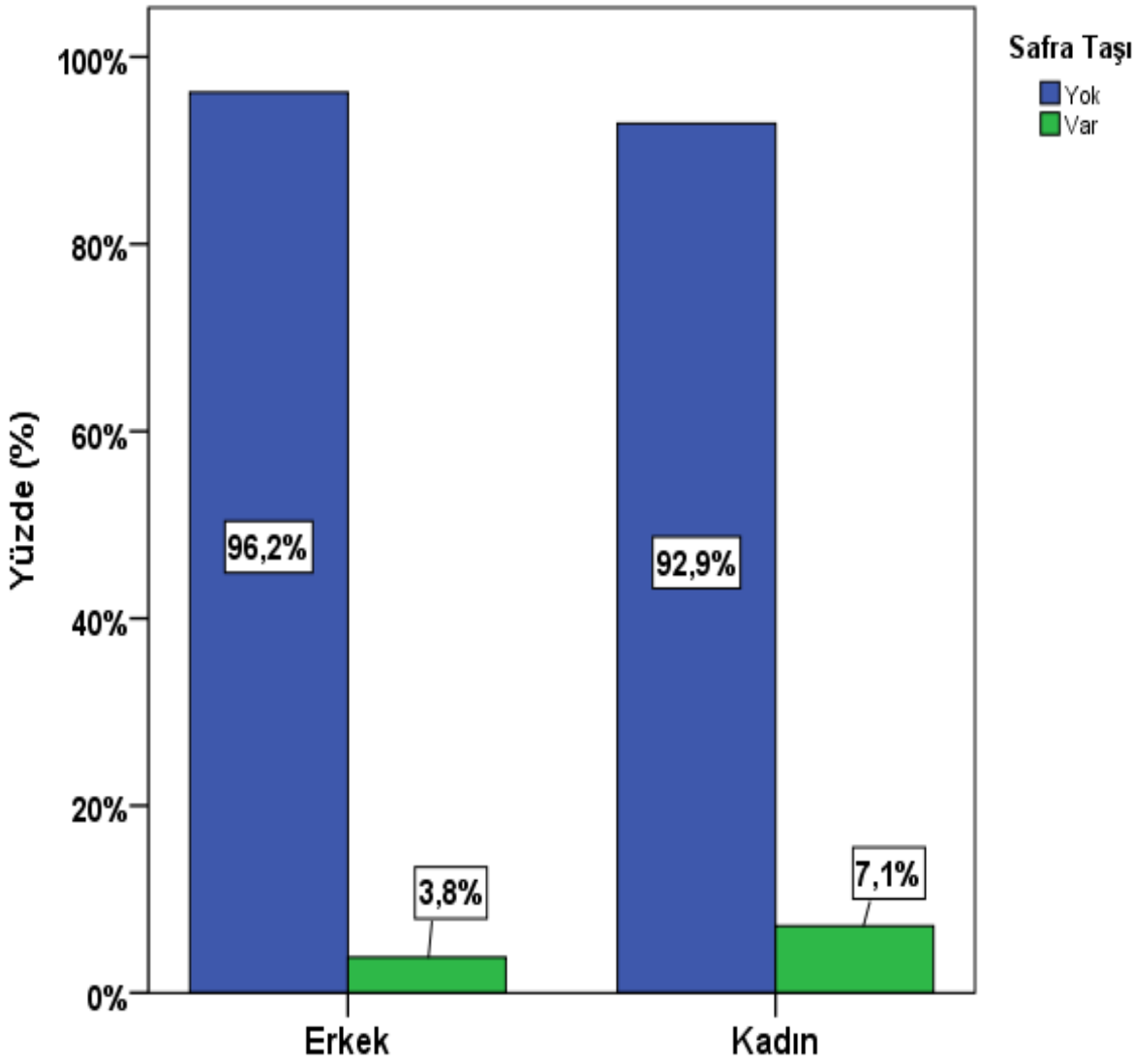
değerlerine göre BMI'leri (kilo/boy2) hesaplandı. BMI ortalaması 22,8±2,9 olarak bulundu. Gönüllülerin yaş, boy, kilo ve BMI'lerine göre ortalamaları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Gönüllülerin Yaş, Kilo, Boy, BMI Ortalamaları

	Ortalama	**Standart sapma**	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**
Yaş	46,1	16,4	46,0	18,0	88,0
Boy	165,1	7,5	164,0	150,0	188,0
Kilo	62,4	10,4	60,0	43,0	96,0
BMI	22,8	2,9	22,4	14,7	34,8

865 gönüllünün 52'sinde safra kesesinde taş tespit edildi. (%6,0). Safra taşı olan 52 gönüllü incelendiğinde bu kişilerin 41 tanesinin kadın (%78,8), 11 tanesinin erkek olduğu saptandı (%21,2). Kadınlardaki sıklık %7,1 erkeklerdeki sıklık %3,8 olarak tespit edildi. Kadın olanlarda safra kesesi taşının 1.9 kat daha fazla olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Kadın ve Erkekler Arasında Safra Taşı Sıklığı (%)



TÜİK 2014 verilerine göre yaş ve cinsiyete göre tabakalandırılarak örneklem planı aşağıdaki şekilde oluşturuldu. Bu çerçevede kişiler yaşlarına göre 5 gruba ayrıldı (Tablo 7)

Tablo 7. TÜİK 2014 Verilerine Göre Gönüllülerin Gruplandırılması.

	Edirne 2014 nüfusu			Nüfustaki % ağırlığı			Örneklem sayısı		
Yaş grubu	**Toplam**	**Erkek**	**Kadın**	**Toplam**	**Erkek**	**Kadın**	**Toplam**	**Erkek**	**Kadın**
20-34 Grup 1	92.850	50.595	42.855	0.29	0.32	0.27	258	86	172
35-44 Grup 2	56.081	28.519	27.562	0.18	0.18	0.18	157	53	104
45-54 Grup 3	59.190	29.493	29.697	0.19	0.19	0.19	165	55	110
55-64 Grup 4	52.262	26.473	25.784	0.16	0.17	0.16	146	49	97
65+ Grup 5	48.978	21.594	27.456	0.16	0.14	0.18	139	47	92
	865	296	568	1	1	1	865	290	575

Grup 1; 20-34 yaş aralığında olan 172 kadın ve 86 erkekten oluşan 258 gönüllü mevcuttu. Bu grup %29 ile nüfus yoğunluğunun en büyük oranını kapsamakta idi. Grubun boy ortalaması 167±7,9cm. kilo ortalaması 60,6±11,1kg., BMI ortalaması 21,6±2,7 olarak saptandı. 258 gönüllünün 5 tanesinde safra kesesinde taş saptandı (%1,9). Bu 5 kişiden 4'ü kadın, 1 tanesi erkek idi. 5 gönüllüden 1 kadında D.Mellitus tespit edildi. Taş olan diğer 4 gönüllüde herhangi bir kronik hastalık yoktu.

Grup 2; 35-44 yaş aralığını kapsıyordu. Toplamda 157 gönüllünün oluşturduğu bu grupta 53 erkek ve 104 kadın bulunuyordu. Nüfus yoğunluğunun %18'ini oluşturuyordu. Grubun boy ortalaması 166,1±7,3cm., kilo ortalaması 62±10,6kg., BMI ortalaması 22,4±2,5 olarak saptandı. 157 gönüllünün 9 tanesinde safra kesesinde taş saptandı (%5,7). Bunların 6 tanesi kadın , 3 tanesi erkekti. Bu 9 kişiden 1 tanesinde D. Mellitus, 1 tanesinde hipertansiyon, 1 tanesinde dispeptik yakınmalar, 2 tanesinde de tiroid rahatsızlığı vardı.

Grup 3; 45-54 yaş aralığındaki 165 kişiden oluşuyordu. Bu kişilerin 110'u kadın, 55'i erkekti. Nüfusun %19,1'lik kısmını oluşturuyordu. Grubun boy ortalaması 164,4±7,5cm., kilo ortalaması 63,2±11,1kg., BMI ortalaması 23,3±3,1 idi. Bu grupta toplam 12 kişide safra taşı saptandı (%7,3). 12 gönüllünün tümü de kadındı. Bu 12 kadının 4 tanesinde D. Mellitus ve 1 gönüllüde dispeptik yakınmalar mevcuttu.

Grup 4; 55-64 yaş aralığındaki 146 kişiden oluşuyordu. Bu kişilerin 97 si kadın, 49'u erkekti. Nüfusun %16,9'luk kısmını bu grup oluşturuyordu. Grubun boy ortalaması 163,7±7,1cm., kilo ortalaması 63,5±9,8kg., BMI ortalaması 23,6±2,6 idi. Bu kişilerin 14 tanesinde safra taşı saptandı ve tüm gruplar içinde safra taşı en fazla saptanan grup bu grup oldu. (%9,6). Bu 14 kişinin 6 tanesinde D.Mellitus, 1 gönüllüde ise tiroid hastalığı tespit edildi.

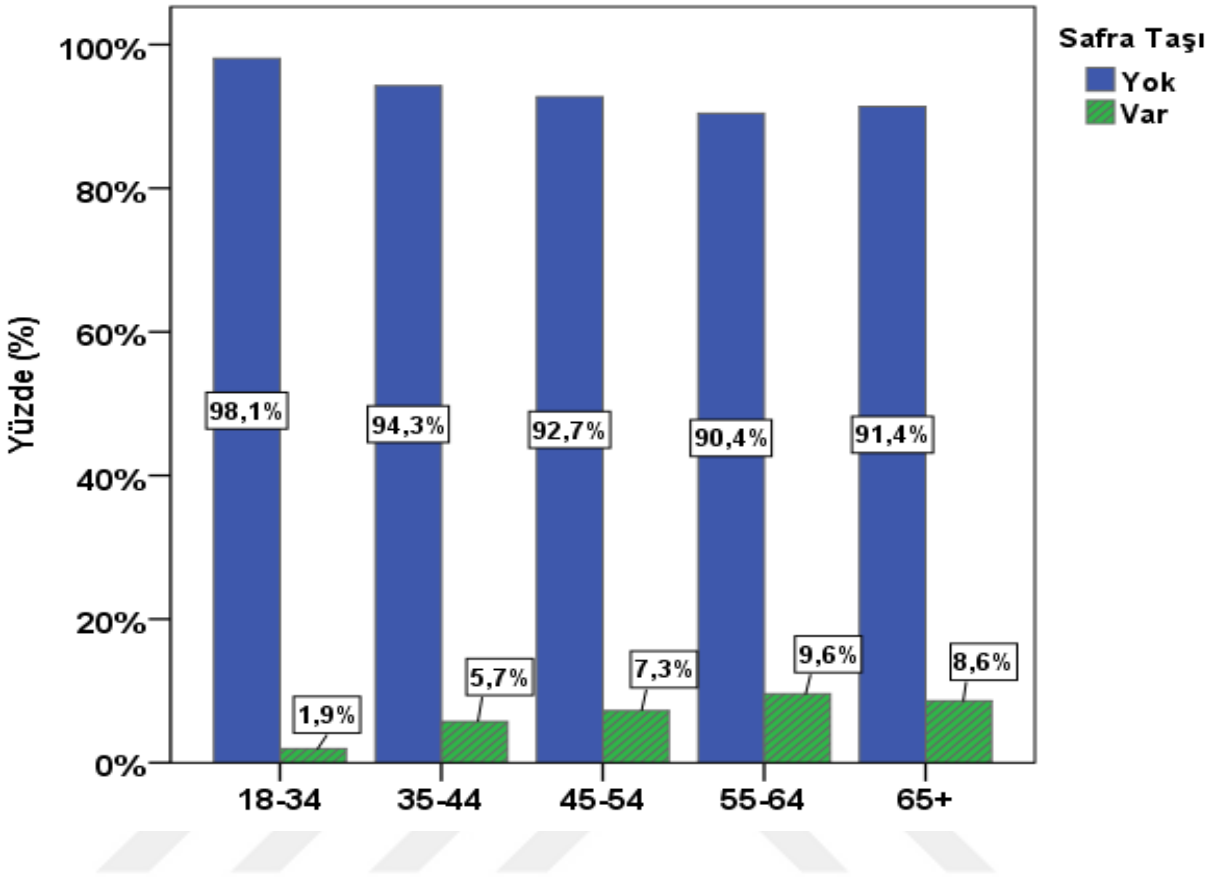
Grup 5; 65 yaş üstü olan bu grupta toplam 139 kişi vardı. Bunların 47'si erkek , 92'si kadındı. Nüfusun %16,1'lik kısmını oluşturuyordu. Grubun boy ortalaması 162±5,6cm., kilo ortalaması 63,6±8,3kg., BMI ortalaması 24,2±2,5 olarak saptandı. Bu grupta toplam 12 kişide safra taşı saptandı (%8,6). Taş olan 12 kişinin 3 tanesinde D. Mellitus, 4 tanesinde hipertansiyon tespit edildi. (Tablo 8,9).

Tablo 8. Grupların Boy, Kilo, BMI Ortalamaları.

	18-34 (n=258)	**35-44 (n=157)**	**45-54 (n=165)**	**55-64 (n=146)**	**65+ (n=139)**	**Toplam (n=865)**
Boy (cm.)	167,2±7,9	166,1±7,3	164,4±7,5	163,7±7,1	162±5,9	165,1±7,5
Kilo(kg.)	60,6±11,1	62±10,6	63,2±11,1	63,5±9,8	63,6±8,3	62,4±10,4
BMI(kilo/boy2)	21,6±2,7	22,4±2,5	23,3±3,1	23,6±2,6	24,2±2,5	22,8±2,9

Ortalama ± standart sapma

Tablo 9. Yaş Aralıklarına Göre Belirlenen Gruplarda Safra Taşı Sıklığı



Çalışmamızda 18-34 yaş arasındaki grup (Grup 1)'deki safra taşı sıklığı referans olarak alındığında, grup 2'de safra taşının 3,077 kat daha fazla görüldüğü, grup 3'te 3,969 kat , grup 4 'te 5,367 kat ve grup 5 'te 4,781 kat daha fazla safra taşı görüldüğünü ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık (Tablo 10).

Tablo 10. Gönüllülere İlişkin Demografik Veriler

	Safra Taşı		P
	Yok (n=813)	**Var (n=52)**	
Yaş			
18-34	253 (%98,1)	5 (%1,9)	**0,011***
35-44	148 (%94,3)	9 (%5,7)	
45-54	153 (%92,7)	12 (%7,3)	
55-64	132 (%90,4)	14 (%9,6)	
65+	127 (%91,4)	12 (%8,6)	
Cins			
Erkek	279 (%96,2)	11 (%3,8)	**0,072***
Kadın	534 (%92,9)	41 (%7,1)	
BMI	22,6 ± 2,8	24,5 ±2,9	**<0,001 ****
DM			
Yok	770 (%95,4)	37 (%4,6)	**<0,001***
Var	43 (%74,1)	15 (%25,9)	
HT			
Yok	751 (%94,1)	47 (%5,9)	**0,590***
Var	62 (%92,5)	5 (%7,5)	
Dispepsi			
Yok	776 (%93,9)	50 (%6,1)	**1,000***
Var	37 (%94,9)	2 (%5,1)	
Alkol			
Yok	746 (%93,8)	49 (%6,2)	**0,792***
Var	67 (%95,7)	3 (%4,3)	

*** Ki-kare testi ** Student t testi**

Gönüllülerin kronik hastalıklarına bakıldığında 28 farklı yandaş hastalık tespit edildi. Bunlar içinde en sık görülen 3 tanesi sırayla hipertansiyon, D.Mellitus ve dispeptik yakınmalar (gastrit, reflü, ülser) idi. 865 gönüllünün 67'sinde hipertansiyon tanısı ve bu tanı nedeniyle ilaç kullanımı mevcuttu. 58 gönüllüde D. Mellitus tanısı mevcuttu. D. Mellitus

ikinci sıklıkta tespit edilen kronik hastalıktı. Safra taşı saptanan 52 gönüllünün kronik hastalıklarına bakıldığında 15 gönüllüde D.Mellitus tespit edildi. Hipertansiyon 865 kişide en sık görülen kronik hastalık olmasına rağmen taş olan gönüllüler içinde sadece 4 tanesinde hipertansiyon tanısı olduğu görüldü. 3. sırada saptanan kronik hastalık dispeptik yakınmalar idi (gastrit, ülser, reflü). 39 gönüllüde gastrik yakınmalar ve ilaç kullanımı mevcuttu. Bu 39 kişinin 2 tanesinde safra taşı saptandı. D.Mellitus pozitif olanlarda safra taşı varlığı riski D.Mellitus negatif olanlara göre 7,2 kat (%95 güven aralığı: 3,7 – 14,2) daha fazla olduğu bulundu ($p<0,001$). Ancak hipertansiyon ve diğer kronik hastalıkların safra taşı varlığı açısından anlamlı risk saptanmadı ($p>0,5$). Tablo 11'te 865 gönüllünün var olan kronik hastalıkları gösterilmiştir.

Tablo 11 . Gönüllülerin Kronik Hastalıkları

Numaralandırma	Hastalıklar	Grup İçindeki sayısı	Safra taşı olanların sayısı
0	Yok	551	26
1	D.Mellitus	58	15
2	Hipertansiyon	67	4
3	Gastrik yakınmalar	39	2
4	KBH	10	1
5	Tiroid	33	1
6	Hiperlipidemi	2	0
7	Anemi	22	1
8	Hepatit B	17	1
9	Kalp hast.	10	1
10	KOAH	10	0
11	Vertigo	7	0

12	Alzheimer	2	0
13	IBH	2	0
14	Migren	1	0
15	Deri hast.	2	0
16	Depresyon ruhsal hast.	1	0
17	P. Emboli	4	0
18	SVH	2	0
19	Demans	1	0
20	SLE	3	0
21	Prostat	1	0
22	Nefrolitiazis	5	0
23	Astım	3	0
24	Epilepsi	1	0
25	R. Artrit	8	0
26	Sarkoidoz	1	0
27	Crohn	1	0
28	Hepatit C	1	0

Çalışma grubundaki 865 kişinin 70 tanesinde alkol kullanımı mevcuttu. Bu 70 kişinin 3 tanesinde safra kesesinde taş tespit edildi. Alkol kullanımı ile safra taşı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0.5$).

Çalışmamızda safra taşı varlığı ile BMI arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). BMI 'teki her birim artışın safra kesesi taşı varlığını artırdığı görüldü.

Boy ile taş varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,5$). Ancak yaş, kilo, BMI ile safra taşı varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. (sırasıyla $p<0.020$, $p<0,012$, $p<0,00$).

TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmalar safra kesesi taşı sıklığının toplumlar arasında değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Günümüzde ultrasonografinin kullanımıyla toplumlarda kesitsel taramalar yapmak mümkün hale gelmiştir.

Bu çalışmada Edirne ilinde yaşayan 20 yaş üstü asemptomatik erişkinlerde safra kesesi taşı sıklığı araştırılmıştır. Planlama aşamasında TÜTF Halk Sağlığı ve Biyoistatistik Anabilim Dallarının görüşleri alınarak olabildiğince ilin özelliklerine uygun bir dağılım hedeflendi.

Epidemiyolojik çalışmalar kolelitiazis sıklığının toplumlar arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. İsveç , Norveç , Danimarka gibi ülkelerde sıklık %10-30 arasında iken Çin , Rusya 'da bu oran %10 'un altında bulunmuştur. Ülkemizde safra taşı prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bunlar içinde en eski çalışma Beyler ve ark.(55) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada safra kesesi taşı sıklığı kadınlarda %7 erkeklerde %3,5 olarak bulunmuştur. Yine Beyler ve ark. (56) dispeptik yakınmalarla başvuran 3846 olguda safra taşı sıklığını %10,5 olarak bulmuşlardır. Özütemiz ve ark. (57) Ege bölgesinde asemptomatik safra kesesi taşı sıklığını %7,79 bulmuşlardır. Yine 2008 yılında Tokat ili erişkinlerinde yapılan bir çalışmada kolelitiazis sıklığı %7.5 olarak saptanmıştır (8). Çalışmamızda Edirne İli'nde safra kesesi taşı sıklığını %6 olarak saptadık.

Kadınlardaki prevalansın erkeklerdeki prevalanstan yaklaşık olarak 1.7-4 kat fazla saptandığı çalışmalar mevcuttur (58,59). Bizim çalışmamızda 865 gönüllünün 52 sinde safra taşı mevcuttu. Safra taşı olan bu 52 gönüllünün 41 tanesi kadın idi. Danimarka'da 2301 kadın

hasta ile yapılan bir çalışmada kadın cinsiyetin safra taşı oluşumu için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (60). Çalışmamızda kadınlarda safra taşı sıklığının 1,9 kat daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p<0,5$).

Onodera ve ark. (61) yaptıkları çalışmada safra taşı sıklığını kırklı yaşlarda %2.1, ellili yaşlarda %4,4 ve altmış yaş ve üstünde %6,1 olarak saptanmıştır. Bu oran kadınlarda ise %3,7, 6,4 ve 10,3 olarak saptanmıştır . Çalışmamızda safra taşı sıklığını ,20-34 yaş arası %1,9, 35-44 yaş arası %5,7, 45-54 yaş arası %7,3, 55-64 yaş arası %9,6, 65 yaş üstünde ise %8,6 olarak saptadık. Çalışmamızda yaş artışı ile birlikte safra taşı sıklığında anlamlı bir artış olduğunu saptadık ($p<0.5$).

Obez bireylerde kolesterolün sentezi ve safra ile atılımı artmıştır. Kese boşalımında ise gecikme sözkonusudur. Safra kesesi motilite bozukluğu göstermektedir. Normal kilosunun üzerindeki insanların çoğunda kolesterolün hipersekresyonu sözkonusudur. Bu da obez bireylerde safra taşı prevalansının normal kilolulara göre iki kat fazla oluşunu izah eder (27). Scragg ve ark.(28) yaptıkları bir çalışmada 50 yaş altındaki obez kadınlarda safra taşı oluşumu riskinin normal topluma göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Safra taşı için özellikle santral obezite daha önemli bir risk faktörüdür (30). Çalışmamızda tüm gönüllülerin boy, kilo ölçümleri yapılarak BMI'leri hesaplanmıştır. Çalışmamızda safra taşı varlığı ile yüksek BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Tayvan'da yapılmış bir çalışmada yüksek BMI oranlarının (25kg/m) özellikle kadınlarda olmak üzere erkeklerde de safra taşı hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (62). Tanno ve ark.(40) yapmış olduğu çalışmada kolesterol kökenli safra taşı nedeniyle opere edilen hastaların %36'sı obezdir.

Diyabetli hastalardaki kolelitiazis araştırmaları nekropsilerde başlamıştır. Lieber 29779 nekropside diyabetlilerde safra kesesi taşının istatistiksel olarak daha sık olduğunu tespit etmiştir (63). Diyabetik hastalarda otonomik disfonksiyon nedeniyle safra kesesi atonisi sıktır. Bu ise safra taşı oluşumunu kolaylaştırabilir. İnsülin ve safra taşı oluşumu arasındaki ilişki ilk defa 1984 yılında Scragg ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Scragg ve ark.(28) yaptıkları hastane temelli vaka kontrol çalışmasında, safra taşı olgularında her iki cinsiyette de trigliserid düzeyleri ne olursa olsun açlık insülin düzeylerini daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Diyabetli hastalarda safra kesesi taşı sıklığının toplumdan farklılık göstermediğini savunan çalışmalarda mevcuttur. Kadıköylü ve ark.(64) çalışmasında Tip 2 diyabetli 138 hastada kolelitiazis sıklığı bakılmış ve elde edilen

sonuçların sağlıklı bireylerden farkı olmadığı tespit edilmiştir. Persson (65) ve Janatuinen(66) yaptıkları çalışmalarda diyabetik hastalarda safra kesesi taşı sıklığının kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini savunmuşlardır .

Çalışmamızda tüm gönüllülerin kronik hastalıkları ve ilaç kullanımları sorgulanmıştır. Bu kronik hastalıklar içinde en fazla görülen 3 tanesi sırasıyla hipertansiyon, D. Mellitus ve dispeptik yakınmalar idi. Taş saptanan 52 hastanın 15 tanesinde diyabet tanısı ve bu tanı ile ilaç kullanımı sözkonusu idi. Taş saptanan kişilerde kronik hastalık olarak en fazla görülenin D. Mellitus olduğu görüldü. D.Mellitus pozitif olanlarda safra taşı varlığı riski, D. Mellitus negative olanlara göre 7,2 kat (%95 güven aralığı: 3,7 – 14,2) daha fazla olduğu bulundu ($p<0,001$). Hipertansiyon ve dispeptik yakınmalar ile safra taşı sıklığı arasında anlamlı ilişki saptamadık $p(>0,5)$.

Çalışma grubundaki 865 kişinin 70 tanesinde alkol kullanımı mevcuttu. Bu 70 kişinin 3 tanesinde safra kesesinde taş tespit edildi. Alkol kullanımı ile safra taşı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0.5$). Şahin ve ark. (67) yaptıkları çalışmalarında alkol kullanımı ile safra taşı sıklığı arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır.

SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda;

1) Edirne ilinde sağlıklı gönüllülerde safra taşı sıklığını %6 olarak bulduk.
2) Safra taşı sıklığı kadınlarda %7,1 erkeklerde %3,8 olarak saptandı.
3) Kadın cinsiyete sahip olmanın safra taşı sıklığını 1.9 kat artırdığı görüldü ($p<0,5$).
4) BMI'teki her 1 birimlik artışın safra taşı varlığı riskini anlamlı olarak artırdığı görüldü ($p<0,01$)
5) Yaş ile birlikte safra taşı varlığı sıklığının arttığı saptandı ($p<0,011$). Yaş aralıklarına bakıldığında safra taşı sıklığının en fazla 55-64 yaş arasında olduğu saptandı.
6) Alkol kullanımı ile safra taşı varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,5$)
7) Safra taşı olan sağlıklı gönüllülerde en sık rastlanan kronik hastalığın D. Mellitus olduğu görüldü. Diyabetik olmanın, diyabetik olmamaya göre safra taşı sıklığını 7.2 kat artırdığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,01$) tespit edildi.

ÖZET

Safra kesesi taşı hastalığı hem ülkemiz hem de dünya genelinde sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Literatür taramasında Edirne iline ait safra taşı prevalansına ait veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda Edirne ilinde yaşayan sağlıklı bireylerde safra taşı prevalansını belirlemek ve safra taşı riskini artıran faktörleri ortaya koymayı amaçladık. Gönüllüler yaş ve cinsiyet aralıklarına göre tabakalandırıldı. TÜİK 2014 nüfus verilerine göre gönüllülelerin ait olduğu grupların örneklem büyüklüğü hesaplandı. Bu plan dahilinde çalışmaya 865 gönüllü alındı. Gönüllülerin 575'i kadın (%66,5) ve 290'ı (%33,5) erkek idi. Gönüllülerin yaş ortalaması 46,1± 16,4 (20-88), boy ortalaması 165,1±7,5 cm. (150-188), kilo ortalaması 62,4±10,4 kg. (43-96) olarak bulundu olarak bulundu. Sağlıklı gönüllülerde safra taşı sıklığını %6, kadınlarda %7,1 erkeklerde %3,8 olarak saptandı. Kadın cinsiyete sahip olmanın safra taşı sıklığını 1.9 kat artırdığı görüldü ($p<0,5$) . BMI'teki her 1 birimlik artışın safra taşı varlığı riskini anlamlı olarak artırdığı ($p<0,01$), yaş ile birlikte safra taşı varlığı sıklığının arttığı saptandı ($p<0,01$). Safra taşı sıklığının en fazla 55-64 yaş arasında olduğu görüldü. Alkol kullanımı ile safra taşı varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,5$). Safra taşı olan sağlıklı gönüllülerde en sık rastlanan kronik hastalığın D. Mellitus olduğu görüldü. Diyabetik olmanın, diyabetik olmamaya göre safra taşı sıklığını 7.2 kat artırdığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,01$) tespit edildi.

Safra taşı oluşumunda pekçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar içinde özellikle obezite, yaş ve kadın cinsiyetin ön planda olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabet ve obezitenin safra taşları, özellikle kolesterol nedenli safra taşları açısından bir risk faktörü olduğu çoğu çalışmada gösterilmiştir.

Risk faktörlerinin çoğu belirlenmiş olsa da safra taşı hastalığı sıklığı bölgesel farklılılar gösterebilmektedir. Bu çalışma ile Edirne ilinde sağlıklı gönüllülerde safra taşı sıklığını ve etki eden faktörleri tespit etmeyi amaçladık

Anahtar kelimeler: Kolelitiazis, prevalans, Edirne İli

GALLSTONE PREVALENCE IN ASYMPTOMATIC ADULTS IN EDIRNE

SUMMARY

Gallstone disease is a frequently observed health problem in both our country and though out the world. There is no data about the prevalence of cholelithiasis in Edirne. The aim of our study is to investigate the frequency of gallstone disease and the risk factor in healthy volunteers in Edirne. The volunteers were stratified according to age and gender. The sample size of the groups were calculated according to the population data of Turkish Statistic Institute. 865 volunteers were enrolled to the study. There were 575 female (66.5%) and 290 male (33.5%) individual in the study. The mean age was 46,1± 16,4 years (20-88), mean height was length 165,1±7,5 cm (150-188), and the mean weight was found as 62,4±10,4 kg. (43-96). The frequency of cholelithiasis was 6% in all groups and was 7.1% in females, and 3.8% in males. Every 1 unit increase in BMI showed a significant increase of cholelithiasis presence ($p < 0.01$), and the frequency of gallstones increased with the age ($p < 0.01$) cholelithiasis was observed most frequent between 55-64 ages. There were no correlation with alcohol assumption and cholelithiasis. D.Mellitus was the common chronic disease observed in healthy individuals with cholelithiasis. Compared to healty individuals frequency of cholelithiasis increased 7.2 fold in diabetic volunteers and this statistical data was found significant ($p<0,01$). Many factors play a role in the formation of gallstones. These are in particular, obesity, age and female gender is at the forefront of studies. Diabetes Mellitus and obesity-induced, especially cholesterol gallstones.

Although most of the risk factors determined the frequency of gallstone disease regional differences may occur. The aim of our trial is to identify the factors that affect the frequency and the risk factors of gallstones in the province of Edirne in healthy volunteers.

Key Words : Cholelithiasis, prevalence study, Edirne province.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. Am J Surg 1993;165(4): 390-8.

2. Öner C. *Kolelitiazis ile insülin direnci ve lipid profilleri arasında ilişki var mıd*ır? (Uzmanlık tezi) İstanbul. Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.

3. De Leon MP, Ferenderes R, Carulli N. Bile lipid composition and bile acid pool size in diabetes. Am J Dig Dis 1978;23(8):710-6.

4. Aerts R, Pennınckx F. The burden of gallstone disease in Europe. Aliment Pharamacol Ther 2003;18(3):49-53.

5. Schaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: Has paradigm changed in the 21st century?.Cur. Gastroenterol. Rep. 2005; 7(2): pp 132-140 .

6. Sampliner RE, Bennet PH, Comess LJ. Gallbladder disease in Pima Indians: demonstration of hıgh prevalance and early onset by cholecystography N Engl J Med 1970;283(25):1358-6.

7. Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment gallstone disease. Practitioner . 2015: 259(1783):15-9.

8. Yıldırım B, Aktürk Y, Fırat M. Tokat İli erişkinlerinde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2008; 7 (2): 83-6.

9. Snell RS. *Gastrointestinal kanalın eklenti organları, Klinik Anatomi.* Nobel Kitapevi. İstanbul. 1998. 216-24.

10. Moore KL, Dalley AF. Biliary ducts and gallstone. Clinical oriented anatomy 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins. 1999. USA. 272-77.

11. Barley(Ed) NR. Hepatobiliary System. In:William PL Gray's Anatomy, 39th Ed, Churchill-Livingstone. London. 2005. 1227-30.

12. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi. J Surg Arts, 2009;2(2):12-9.

13. Daştan E. *Safra Taşlı Hastaların Klinik Prezentasyonları*. (Uzmanlık tezi). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2010.

14. Afdhal NH. *Biliary Tract*. In Goldman L, Ausıello D. Cecil Essentials of Medicine 5th Ed. Philadelpia: WB Saunders Company 2001; 1152-60.

15. Evers BM, Beauchamp RD, Biliary Tract. In Townsend CM et al editors. Sabiston Textbook of Surgery. The Biologıcal Basis of Modern Surgical Practice. 17 th edition. Elsevier Saunders; 2004;1597-639.

16. Üçok K, Mollaoğlu H, Genç A. Bılıary System Physıology. J Surg Arts, 2010;1:1-8.

17. Moffett D, Moffett S, Schauf C. Human Physiology, Mosby – Year Book Inc, USA, 1993:543-6.

18. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, WB Saunders Comp, USA, 2000:634-9.

19. Pocock G, Richards CD. Human Physiology - The Basis of Medicine, Oxford University Pres, London, 2004:356-87.

20. Önür, N.D, Beyler AR. (2001). Safra Asitleri Metabolizması. Ank Ünv. Tıp Fakültesi Mecmuası, Cilt 54, Sayı 1.

21. Geenen JE, Hogan WJ, Doods WJ. Sfincter of Oddi. In: Gastroenterologic endoscopy. Ed: Sivak M. WB Saunders Company. Philadelphia 1987:735- 51.

22. Smout AJPM, Althermans LMA, The gallbladder and bile ducts. In: Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. Wrightson biomed pub. Ltd. Petershfield 1995;130-56.

23. İliçin, G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal, S. İç Hastalıklar, Güneş Kitabevi, 2005: Cilt-1(2).1771-2.

24. Kozan BR. *Biliyer sistemin anatomik varyasyonlarında manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi bulguları*. (Uzmanlık Tezi). İstanbul. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2006.

25. Sayek, İ. *Temel Cerrahi.* 4. Baskı. Güneş Kitabevi. Hacettepe Ünv Tıp Fak. 2004. 942-81.

26. Çavuş B, Karaca Ç, Safra Taşı Hastalığı. İç Hastalıkları Dergisi. 2013;20: 151-160.

27. Durgun V. Safra Taşları. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28. Ocak 2002; 129-40.

28. Scragg RKT, Calvert GD, Oliver RJ. Plasma Lıpıd and insulın in gallstone disease: a case control study. B. Med J 1984;289(6444):521-5.

29. Jorgensen T. Gallstones in a Daniah population; Relation to weight, physical activity, smoking,cofee consumption and diabetes mellitus. Gut 1989;30(4):528-34.

30. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(6):981-96.

31. Juvonen T, Kreninen K, Kairaluoma MI et al. Gallstone cholestrol content is related to apolipoprotein E4 polymorphism. Gastoenterology 1993;104(6):1806-13 .

32. Fremann JN, et al. Analyses of gallbladder in morbid obesity. Am J Surg. 1975;129(2):163-6.

33. Rutgeerts P, Ghoos Y, Vantrappen G. Et al. Biliary lipid composition in patients with nonoperated Crohn's disease. Dig Dis Sci 1986;31(1):27-32.

34. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. Br J Surg 2000;87(12):1658-63.

35. Tsai C-J, Leitzmann MF, Willett WC et al. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men. Ann Intern Med 2004; 141(7):514-22.

36. Xie Y, Newberry EP, Kennedy SM, Luo J, Davidson NO. Increased susceptibility to diet-induced gallstones in liver fatty acid binding protein knockout mice. L Lipid Res. 2009;50(5):977-87.

37. Chang Y, Sung E, Ryu S, Park YW, Jang YM, Park M.Insulın resistance in associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. Korean Med Sci. 2008;23(4):644-50.

38. Mundth MD, Eldred D. Cholecystitis and Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1962;267:642-6.

39. Menteş NK. Klinik Gastroenteroloji. İzmir. 1983. Sanem Matbaası. 2(57):810-8.

40. Tanno N, Koizumi M, Goto Y. The relationship between cholelithiasis and diabetes mellitus: Discussion of age , obesity, hyperlipidemia and neuropathy. Tohoku J Exp Med 1988;154(1):11-20.

41. Bloom AA, Stachenfeld R. Diabetic Cholecystomegaly. JAMA. 1969;208(2):357-9.

42. Chaudhuri TK, Fink S, Palmer JDK. Clues to gallbladder dysfunction in patients with diabetic neuropathy. Am J. Gastroenterol. 1988;83(5):587.

43. Ikard RW. Gallstones, cholecystitis and diabetes. Surgery 1990;171(6):528-32.

44. Paumgartner T, Saverbruch T. Gallstones:Pathogenesis. The Lancet 1991;338(8777):1117-21.

45. Carel T. Serum lipids and gallstones: A case control study. Gastroenterol 1990:99(3);843-49.

46. Salmanzade Ş, Yönem Ö, Bayraktar Y. Safra taşı hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006;37:65-71.

47. Görel V. Safra taşı etyopatogenezi, LITH ve MUCIN genleri ve tedavi. Güncel Gastroenteroloji 19/4;285-94.

48. Anjelico F, Del Ben M, Barbatao A et al. Ten year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy : The Rome group fort he epidemiology and prevention of cholelithiasis. Ital J Gastroenterol 1997;29(3):249-54.

49. Gupta SK, Shukla VK, Silent gallstones:a therapeutic dilemma. Trop Gastroenterol 2004;25(2):65-8.

50. Atilli AF, De Sanitis A, Capri R, et al. The natural hystory of gallstones The GREPCO group. Hepatology 1995;21(3):655-60.

51. Laing FC. The gallbladder and bile ducts. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. (Eds). *Diagnostic ultrasound.* Vol. 1.Second Edition. St Louis: Mosby-Year Book; 1998: 175-223.

52. Bennett GL, Balthazar EJ. Ultrasound and CT evaluation of emergent gallbladder pathology. Radiol Clin North Am 2003; 41(6): 1203-16.

53. Sezgin O. Safra Kesesi ve Yollarının Ultrasonografisi. Mersin. Güncel Gastroenteroloji. 16/1:91-4.

54. Özel A, Ertürk MŞ. Safra Kesesi Hastalıkları.Türk Radyoloji Seminerleri Trd Sem 2015; 3: 483-94.

55. Beyler AR, Uzunalimoğlu Ö, Gören. Türkiye'de normal populasyonda safra kesesi taşı prevalansı. Türk J Gastroenteroloji 1993;4(1):434-7.

56. Beyler AR. Dispepsili hastalarda safra taşı sıklığı ve operasyon oranı. Turk Journal Gastroenterol. 1998; 9(3): 257-8.

57. Özütemiz Y, Batur T, Özgüven Ö. Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı prevalansı. Klinik Gelişim 1992;5:1737-41.

58. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: medical and epidemiological aspects. Am J Dig Dis 1978;20(8):735-40.

59. Van der Linden W, Nakayama F. Gallstone disease in Sweden versus Japan. Clinical and etiologic aspects. Am J Surg 1973;125(3):267-72.

60. Jorgensen, T. Gall stones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. Gut 1988; 29:433-9.

61. Onodera H, Chida N, Abe M. Ultrasonic mass survey for liver, biliary tract and pancreatic diseases: A detection of gallbladder diseases. J Gastroent Mass Survey 1987; 74:41-7.

62. Chen C, Huang H, Yang J, Nien, C. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. Hepatology 2006;21(11):1737-43.

63. Lieber MM. The incidence of gallstones of their correlation with other disease. Am Surg 1952:135(3):394-409.

64. Kadıköylü G, Camcı C, Sönmez HM. Tip 2 Diyabette Asemptomatik Kolelitiazis Sıklığı. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000;1(1):17-20.

65. Persson GE, Thulin JC. Prevalence of gallstone disease in patients with diabetes mellitus. Eur J Surg 1991;157(10):579-82.

66. Janatuinen E, Pikkaurainen P, Laaksom M, Pyorala K. Gastrointestinal symptoms in middle aged diabetic patients. Scand J Gastroenterology 1993;28(5):427-32.

67. Şahin M, Erbilen M, Hasanoğlu A. Safra taşları ve risk faktörleri. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(1):72-5.

EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ **AD-SOYAD:**
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAFRA TAŞI SIKLIĞI TARAMASI
HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümünce Prof. Dr. Ali Rıza Soylu tarafından yürütülen '' Edirne İli'nde sağlıklı gönüllülerde safra taşı sıklığı '' konulu tezin yapılması amacıyla Edirne İli merkezinde yaşayan 865 gönüllüye ulaşmamız gereklidir. Bu çalışmada yer almak isteyen kişilere tarafımızca ultrasonografi ile safra kesesine bakılarak taş olup olmadığı saptanacaktır. Çalışmamıza katılmak isteyen gönüllülerde aranılan şartlar şunlardır.

20 yaş üzerinde olmak, safra yolları ile ilgili herhangi bir hastalığı ve geçirilmiş ameliyat öyküsü olmamak, 10 yıl ve üstünde bir süredir Edirne merkezde yaşıyor olmak, akli dengesi yerinde olmak ve başka bir çalışmanın içinde olmamak. Bu şartları taşıyan ve çalışmamızda gönüllü olarak yer almak isteyen kişiler aşağıda telefonu bulunan Dr. Betül Sezer' e ulaşıp saat ve gün konusunda randevu almaları gerekmektedir. Kişilerin hastaneye ulaşım ücretleri kendileri tarafından sağlanacaktır. Çalışmaya katılacak kişilere herhangi bir can yakıcı girişim yapılmayacaktır. Çalışmada kişilerin kimlik bilgileri saklı tutulacaktır. Kişinin isteği doğrultusunda safra kesesi taşı tespit edilenlere konu ile ilgili risk ve bilgiler verilecektir

Dr. Betül SEZER Telefon; 05325609704

TARİH :

EK-2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAFRA TAŞI SIKLIĞI TARAMASI HASTA KAYIT FORMU

AD, SOYAD:

DOĞUM YERİ /YAŞADIĞI YER:

YAŞ:

CİNSİYET:

BOY:

KİLO:

BMI:

KRONİK HASTALIK VARMI VARSA NEDİR:

ALKOL KULLANIMI:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.02.2016 tarih ve 02/12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Edirne İlinde Yaşayan Asemptomatik Erişkinlerde Kolelitiazis Sıklığı
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Edirne İlinde Yaşayan 20 Yaş Üstü Sağlıklı Kişilerde Ultrasonografik inceleme ile Safra Taşı Sıklığının Tespit Edilmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri**: Prof. Dr. Ali Rıza Soylu, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji Bölümü.
- **Araştırmanın amacı:** Edirne ilinde yaşayan, 20 yaş üstünde sağlıklı kişilerde safra kesesinde taş olup olmadığına ultrasonografi ile bakmak, safra taşı sıklığını belirlemektir.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Araştırmamız bir tez çalışmasıdır.
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 18/02/2016- 30/05/2016 (5 ay)

- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 865 kişi
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Gönüllü olan kişilerden yaş, boy, kilo bilgileri alınacak, herhangi bir hastalığı olup olmadığı, ilaç kullanım öyküsü sorulacak ve non invaziv bir tanı aracı olan ultrasonografi ile safra kesesine bakılacaktır. Kişilere herhangi bir can yakıcı girişim yapılmayacaktır.
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırmamızın deneysel bir kısmı yoktur.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Safra taşı varlığı bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonanas görüntüleme yöntemleri ile incelenebilir. Fakat çalışmamızda bu yöntemler kullanılmayacaktır.
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Edirne ilinde yaşayan ve çalışmanın yapıldığı anda safra yollarına ait herhangi bir hastalığı olmayan, çalışmaya katılmaya onam veren, başka bir klinik çalışmaya katılmamış, 20 yaş üstü Edirne ilinde yaşayan gönüllüler dahil edilecektir.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Belirti vermemiş safra kesesi taşı olan kişiler tespit edilince bu bilgi gönüllülere verilecek ve istekleri doğrultusunda konu ile ilgili risk ve bilgiler verilecektir. Bu durum yapılan tarama ile gönüllülerin hastalıkla ilgili bilgi almalarını sağlayarak yarar sağlayacaktır.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Gönüllülere ait çalışma ile ilgili bir sorumluluk yoktur. Gönüllülerin ultrasonografi için aç karnına gelmeleri istenmektedir.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Çalışmamıza gebeler ve emziren anneler dahil edilmemiştir.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Ultrasonografi acı vermeyen veya vücut bütünlüğüne bir zarar vermeyen girişimsel olmayan bir inceleme ve görüntüleme yöntemi olduğu için çalışmanın herhangi bir risk yoktur.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Safra kesesi taşlarının tespitinde ultrasonografi en değerli tanı yöntemidir. Bazen ultrasonografi ile tespit edilemeyen taşlarda tanısal amaçlı bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi tanı yöntemleri de kullanılmaktadır. Çalışmamızda sadece ultrasonografi ile safra kesesinde taş olup olmadığına bakılacaktır. Diğer tanı yöntemlerini kullanılmayacaktır.

- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Araştırmamız için girişimsel olmayan bir tanı yöntemi

olan ultrasonografi kullanılacaktır. Ultrasonografi herhangi bir zararı olmayan tanı yöntemidir.

- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Çalışmamız gönüllülük usulüne göre yapılacağı için gönüllüler oluşabilecek masraflarını kendileri karşılayacaklardır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllünün çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi, klinik olarak karın ve safra yolları ile ilgili bir rahatsızlığının olması, Edirne il dışında ikamet ediyor olması, 20 yaş altında olması araştırmaya katılımın sona erdirilmesini gerektirecek durumlardır.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonunda gönüllülere safra taşı olup olmadığı konusunda bilgi verilecek eğer safra taşı var ise bunun yol açabileceği durumlar anlatılacaktır.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:**

  Dr. Betül Sezer cep tel: 05325609704

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Gönüllülerden herhangi bir kan, idrar gibi inceleme yapılmayacaktır.
- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**

  "……(Araştırmanın açık adı)" araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb…);

  ☐ **Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: