

İnflamatuvar barsak hastalığında kolelitiazis sıklığı

The frequency of cholelithiasis in inflammatory bowel disease

Ayşe Kefeli^{1,*}, Feyyaz Onayrılı²

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi

²Hatay Devlet Hastanesi

Öz

Amaç: İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda (İBH) ekstraintestinal manifestasyonlardan (EİM) safra kesesi taşı sıklığı ile ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Kliniğimizde takip edilen inflamatuvar barsak hastalarında kolelitiazis (KL) sıklığını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: 1 Nisan 2016 ile 1 Aralık 2022 arasında takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 84'ü Ülseratif Kolit (ÜK), 111'i Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere 195 İBH tanılı hasta dahil edilmiştir. KL sıklığına bakıldığında tüm İBH grubunda ve ÜK grubunda sağlıklı kontrol (SK)'ye göre KL sıklığı istatistiksel olarak anlamlı artmıştı ancak CH grubunda SK'ye göre daha sık gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hem İBH grubunda hem de SK grubunda KL olan hastalar daha ileri yaşlı idi ancak cinsiyet farkı yoktu (p sırasıyla yaş için 0,04 ve 0,01, cinsiyet için 1 ve 0,7).

Sonuç: İBH'de KL sıkı EİM'dir. Bu çalışmada da sağlıklı kontrollere göre İBH'de KL sıklığı artmış olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Kolelitiazis, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı.

Abstract

Objective: The results of studies on the frequency of cholelithiasis (CL) in patients with İnflammatory Bowel Disease (IBD) are controversial. We evaluated the frequency of CL in patients with IBD followed in our clinic.

Material and Methods: Patients with IBD followed between April 1, 2016 and December 1, 2022 were evaluated retrospectively.

Results: 195 patients with IBD, 84 patients with Ulcerative Colitis (UC) and 111 with patients Crohn's Disease (CD), were included in the study. The frequency of CL increased statistically significantly compared to healthy control (HC) in the IBD group and in the UC group, but although it seemed to be more common than HC in the CD group, it was not statistically significant. Patients with CL in both the IBD group and the HC group were older, but there was no gender difference (p 0.04 and 0.01 for age, 1 and 0.7 for gender, respectively).

Conclusion: CL is a common EİM in patients with IBD. In this study, the frequency of CL was found to be increased in IBD compared to HCs.

Keywords: İnflammatory Bowel Disease, Cholelithiasis, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease.

Giriş

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH), gastrointestinal kanalın kronik, idyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıdır. Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik formu vardır. Bu iki majör alt grup patogeneze benzer özellikler gösterse de klinik ve histopatolojik özellikleri birbirinden oldukça farklıdır. Her iki hastalık tanısı klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile konulur. Makroskopik ve mikroskopik olarak her iki hastalığa ait özellikleri de içeren ve ayırımı net yapılamayan vakalar tüm olguların %10-15'ini oluşturur ve "indeterminate kolit" olarak tanımlanır (1).

İBH etiyojisi hala bilinmeyen, immun aracılı bir hastalıktır (2). Bu hastalık gastrointestinal sistem dışında eklem, cilt, göz, akciğer, böbrek ve hepatobiliyer sistem gibi diğer sistemleri de tutar. Bu sistemlerden biri tutulan hastada, diğer sistemlerden birinin tutulma riski de artar (3). İBH'ye eşlik eden ekstraintestinal manifestasyonlar (EİM) bazen primer hastalıktan daha şiddetli morbidite ve mortaliteye neden olabilirler (4).

Kolelitiazis (KL), İBH'de nadir olmayan bir EİM'dir (5,6). KL riski, ÜK için halen tartışmalı bir konu iken CH için sıklığının arttığına dair çalışmalar daha çoktur (6-11). Yine de KL insidansının İBH'de 2 kat artmış olduğu kabul edilmiştir ancak bunun nedeni açıkça ortaya konamamıştır. CH'de artan risk terminal ileumdan azalan safra asidi emilimine bağlanmıştır. Her iki hastalıkta artan riskin sebebinin ise barsak cerrahileri, azalmış kese hareketi ve inflamatuvar etkilerin olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışma ile İBH'de KL sıklığını ve buna etki eden yaş, cinsiyet ve hastalık tutulum yeri gibi risk faktörlerini faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 3. Basamak sağlık merkezi olan üniversite hastanemiz Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları /

Gastroenteroloji kliniğinde 1 Nisan 2016 ile 1 Aralık 2022 tarihleri arasında ÜK ve CH tanıları ile takipli hastalar dahil edildi. İBH tanısından önce safra kesesi hastalığı olanlar, İritabl Bağırsak Hastalığı, enfeksiyöz kolit, divertiküler kolit, laktoz intoleransı, Çölyak Hastalığı, kolon operasyonu ve daha önce kanser öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol (SK) olarak fonksiyonel dispepsi tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak tarandı. Yaş, cinsiyet ve İBH'nin tutulum yeri risk faktörü olarak değerlendirildi.

İBH tanısı, klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak konulmuştu. KL tanısı için Ultrasonografi (USG) veya Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme kullanıldı. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastanemizde görev yapan birden fazla radyolog tarafından KL varlığı değerlendirilmiştir.

İBH ve SK arasındaki KL sıklığı karşılaştırıldı, risk faktörü olarak yaş, cinsiyet ve hastalık tutulum yeri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için "IBM SPSS Statistics for Windows version 26.0" (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, yüzde oranları ve medyan kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test kullanıldı. Hastalık tutulum yeri ile ilişkili bağımsız risk faktörleri araştırılırken çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 84'ü ÜK, 111'i CH olmak üzere 195 İBH dahil edilmiştir. SK olarak ise 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İBH grubu ile SK grubu arasında yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler açısından fark yoktu. Hem İBH grubunda hem de SK

grubunda KL olan hastalar daha ileri yaşlı idi (p sırasıyla 0,04 ve 0,01). Her iki grupta KL olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm gruplarda kolelitiazis için risk faktörü olarak yaş ve cinsiyet

	Cinsiyet (E%)	p	Yaş (y)	p
İBH (n: 195)	48,1	0,9	47±15,7	0,9
SK (n: 102)	52,2		47,4±14,9	
İBH+KL (+) (n:33)	46	1	50,4±16,1	0,04*
İBH+KL (-) (n:162)	48,4		46,2±15,6	
SK+KL (+) (n:7)	43,4	0,7	55,8±17,6	0,02*
SK+KL (-) (95)	52,8		46,8±14,6	

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; SK: Sağlıklı kontrol; KL: Kolelitiazis; *p değeri 0,05 altında anlamlıdır.

KL sıklığına bakıldığında tüm İBH grubunda ve ÜK grubunda SK'ye göre KL sıklığı istatistiksel olarak anlamlı artmıştı ancak CH grubunda SK'ye

göre daha sık gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2)

Tablo 2. Tüm gruplarda kolelitiazis sıklığı

	İBH (n:195)	ÜK (n:84)	CH (n:111)	SK (n: 102)	p
KL (+) (n/%)	33 (17)	17 (20)	16 (14)	7 (7)	0,027* ^a 0,28 ^b 0,007* ^c 0,07 ^d

a: İBH ile SK, b:ÜK ile CH, c:ÜK ile SK, d: CH ile SK İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; SK: Sağlıklı kontrol; ÜK: Ülseratif Kolit; CH: Crohn Hastalığı; KL: Kolelitiazis; *p değeri 0,05 altında anlamlıdır.

İBH'nin gastrointestinal sistem tutulum yerine göre KL açısından risk faktörü olması yönünden

incelendiğinde, tutulum yerine göre KL sıklığının artmadığı görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. İnflamatuvar Barsak hastalığında kolelitiazis için risk faktörü olarak hastalık tutulum yeri

	Proktit (n:26)	Sol Kolit (n: 34)	Backwash İleit (n: 2)	İleal (n: 26)	İleokolonik (n: 49)	Kolonik (n: 57)	İleokolonik+Peri Anal (n: 1)	p
KL (+)	7	8	0	4	8	6	0	0,6

KL: Kolelitiazis; İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; *p değeri 0,05 altında anlamlıdır.

Tartışma

Çalışmamızda İBH ve subgrup olarak ÜK ile SK arasında KL açısından İBH ve ÜK’de daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p: 0,027 ve 0,007). Ancak CH’de ve SK’ye göre 2 kat artmış KL sıklığı (%7’ye %14) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0,07). ÜK’de ise sıklık yaklaşık 3 kat artmıştı (%7’ye %20).

CH’de, ileumdaki inflamasyona bağlı safra asidi malabsorpsiyonu ve Th1 aracılı proinflatuar immün yanıtla kolesterol taşı oluşumuna neden olabileceği, ÜK hastalarında ise sıklıkla beraberinde bulunan PSK, intra hepatik ve ekstra hepatik safra yollarında kronik inflamasyon ve fibrozise neden olarak taş oluşturabileceği düşünülmektedir.

Çin’de 8186 İBH hastası ve aynı sayıda sağlıklı kontrol ile yapılan popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında CH’nin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz KL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ÜK’nin sadece komplikasyonsuz KL gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (9).

Ocak 1980 ile Şubat 2015 tarihleri arasında konu ile ilgili yayınlanan makaleler ile yapılan bir başka meta-analizde, CH’de KL prevalansının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu (p < 0,0001) tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ÜK ile SK arasında KL yönünden fark saptanmamıştır (p: 0,585)(10). Başka bir meta-analizde toplam 53500 İBH ile 1140360 SK karşılaştırıldığında hem CH hem ÜK’de artmış sıklık bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda ise tüm İBH grubunda ve subgrup

olarak ÜK’de istatistiksel olarak KL sıklığı artmıştı.

Yaş ile İBH’de EIM olarak KL sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında yine farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Hutchinson ve arkadaşları ve Lorusso ve arkadaşları ileri yaşta daha fazla KL tespit ederken Kartzer ve arkadaşları yaş CH’de KL için bir risk faktörü olduğunu ÜK’de ise KL için bir risk faktörü olmadığını bulmuşlardır (7,12,13). Bizim çalışmamızda ise tüm İBH grubunda yaş KL için bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Sağlıklı toplumda KL için kadın cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilirken İBH’de KL için risk faktörü olduğu kesinleşmemiştir, çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Kratzer ve arkadaşları kadın cinsiyeti bir risk faktörü olarak bulmuşken diğer birçok çalışmada cinsiyet risk faktörü olarak bulunmamıştır (5,6,7,13,14,15). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde cinsiyet risk faktörü olarak bulunmamıştır.

İBH tulum yeri ile ilgili yapılan çalışmalarda tutulum yeri ile KL arasında ilişki bulunsa da halen sonuçlar tartışmalıdır. Özellikle terminal ileum tutulumu ve safra asidi geri emilimi bozulmasının KL gelişimi için bir risk faktörü olabileceği düşünülürken, ilginç olarak Fraqueli ve arkadaşları kolonik tutulumda KL sıklığını daha fazla bulmuşlardır (6). Parente ve arkadaşları ise ileokolonik tutulum ve duodenojejunal tutulumda KL sıklığının arttığını göstermişlerdir (14). Bizim çalışmamızda ise tutulum yeri ile ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda tüm İBH tanılı

hastalarda topluma göre kolelitiazis sıklığı artmış olarak bulunmuştur. İBH'de özellikle ÜK tanılı hastalarda kolelitiazis akılda tutulmalı, her karın ağrısı biliyer ağrı yönünden değerlendirilmeli, biliyer ağrı ile uyumlu ise kolelitiazis açısından ileri tetkik yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, bu çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışmasının bulunmadığını beyan etmektedir.

Etik Beyanı: Bu çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.11.2022 tarihinde 22-KAEK-261 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır..

Finansman: Bu çalışmada, herhangi bir kamu, ticari ya da kar amacı gütmeyen kuruluştan finansal destek veya fon alınmamıştır.

Yazarların katkıları: Araştırma fikri: AK; Çalışmanın tasarımı: AK,FO Verilerin toplanması: FO.; Verilerin analiz edilmesi: FO .; Çalışma için verilerin yorumlanması: AK; Taslak makalenin yazılması: FO.; Makalenin eleştirel gözle incelenmesi: AK.; Makale son halinin onaylanması: AK .

Kaynaça

1. Konduk BT, Hülagü S. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanı. Türkiye Klinik J Int Med Sci 2005; 1: 16-53.
2. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol. 2000;35(3):154-67.
3. Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2007;53(3):233-48.
4. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. Dig Dis Sci. 1999;(1):1-13.
5. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. J Clin Gastroenterol. 2003; 36(5):417-20.
6. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, Cesana BM, Pometta

R, Colli A, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. Arch Intern Med. 2001; 161(18):2201-4.

7. Lorusso D, Leo S, Mossa A, Misciagna G, Guerra V. Cholelithiasis in inflammatory bowel disease. A case-control study. Dis Colon Rectum. 1990;33(9):791-4.
8. Kangas E, Lehmusto P, Matikainen M. Gallstones in Crohn's disease. Hepatogastroenterology 1990; 37: 83-84
9. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between inflammatory bowel disease and cholelithiasis: a nationwide population-based cohort study. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(3):513.
10. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. J Dig Dis. 2015;16(11):634-641.
11. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. J Dig Dis. 2015;16(11):634-41.
12. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, Dunn JA, Li JK, Allan RN. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. Gut. 1994;35(1):94-7.
13. Kratzer W, Haenle MM, Mason RA, von Tirpitz C, Kaechele V. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2005;11(39):6170-5.
14. Schölmerich J, Braun G, Volk BA, Spamer C, Hoppe-Seyler P, Gerok W. Detection of extraintestinal and intestinal abnormalities in inflammatory bowel disease by ultrasound. Dig Surg 1987: 82-87.
15. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. Hepatology. 2007;45(5):1267-74.