

Safra Taşı Oluşumunda Demir Eksikliği Bir Risk Faktörü müdür?

Aziz YAZAR*, Tahsin ÇOLAK**, Cengiz PATA*, Tamer AKÇA**, Engin ALTINTAŞ*, Ahmet DAĞ***

ÖZET

Amaç: Kolesterol safra taşları sıklıkla multipar kadınlarda olmakta ancak bu durumun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Aynı hasta popülasyonu kronik demir eksikliği anemisine maruzdur. Bu çalışmanın amacı safra kesesinde taş bulunan kadınların serum demir düzeylerinde değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Safra kesesinde taş olan 45 kadın hasta ve 41 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm bireylerden glukoz, kolesterol, trigliserid, tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin için serum analizi yapıldı.

Bulgular: İki grup arasında hemoglobin, kolesterol ve trigliserid açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Safra taşı olan hastalarda serum demiri kontrollere göre daha düşük olsa da bu istatistiksel bir anlam taşımamaktaydı ($71,2\pm 24,4$ mg/dl ve $79,1\pm 18,5$ mg/dl; $p=0,096$). Safra taşı olanlarda kontrollere göre total demir bağlama kapasitesi anlamlı olarak daha yüksek ($272,5\pm 77,9$ mg/dl ve $220,1\pm 38,1$ mg/dl; $p<0,001$) ve ferritin anlamlı olarak daha düşüktü ($36,4\pm 14,4$ ng/ml ve $44,6\pm 11,1$ ng/ml; $p=0,004$).

Sonuç: Safra taşı olan hastalarda demir eksikliği saptandı ve demir eksikliği safra taşı oluşumundaki risk faktörlerinden birisi olabilir.

Anahtar kelimeler: Safra taşları, demir eksikliği.

SUMMARY

Is Iron Deficiency A Risk Factor For The Formation of Gallstone?

Objective: Cholesterol gallstones occur most commonly in multiparous women, but the causes for this phenomenon remain unclear. This same patient population is prone to chronic iron deficiency anemia. The aim of this study was to investigate if there was any change in serum iron levels of patients with gallstone.

Methods: Forty-five women with gallstone and 41 female controls were enrolled in this study. For all subjects the serum was analyzed for glucose, cholesterol, triglyceride, total blood count, iron, total iron binding capacity and ferritin.

Results: There was no difference between the two groups with respect to hemoglobin, glucose, cholesterol and triglyceride ($p>0,05$). Although serum iron levels of patients with gallstone were lower than controls it didn't reach to a statistically difference ($71,2\pm 24,4$ mg/dl vs. $79,1\pm 18,5$ mg/dl; $p=0,096$). Total iron binding capacity was significantly higher ($272,5\pm 77,9$ mg/dl vs. $220,1\pm 38,1$ mg/dl; $p<0,001$) and ferritin was significantly lower ($36,4\pm 14,4$ ng/ml vs. $44,6\pm 11,1$ ng/ml; $p=0,004$) in patients with gallstone.

Conclusion: There was iron deficiency in patients with gallstone when compared with controls and iron deficiency may be one of the risk factors of gallstone formation in women.

Key words: Gallstones, iron deficiency.

GİRİŞ

Safra kesesi taşı hastalığı tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir. Safra kesesi taşı sıklığı toplumdan topluma farklılıklar göstermesine rağmen insidansı %10 civarındadır (1). Safra kesesi taşlarının %75'i kolesterol taşlarıdır ve kadınlardaki safra kesesi taşı sıklığı erkeklerden iki-üç kat daha fazladır (2).

Kadınlarda safra kesesi taşı sıklığının daha fazla olmasının nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Safra taşı oluşumunu arttırdığı kabul edilen klasik risk faktörlerinin (obezite, doğurganlık, kadın cinsiyeti ve yaş) yanında sigara içimi, kafein tüketimi, egzersiz, demir eksikliğinin safra taşı oluşumu üzerine etkileri olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (3-7).

Demir birçok organdaki enzim sisteminin normal fonksiyonu için gerekmektedir. Demir eksikliğinin hepatic enzim fonksiyonlarını, bilier motiliteyi, kolesterol kristal nükleasyonunu değiştirerek kolesterol safra taşı formasyonunu kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (5). Demir ek-

(* Yrd. Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.

(** Yrd. Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.

(*** Arş. Gör. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.

sıklığı olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda hem kolesterol hem de pigment safra taşlarının sıklığının arttığı gösterilmiştir (5,6). Ancak demir eksikliğinin insanlarda safra taşı oluşumunu arttırdığı yönünde henüz bir çalışma yayınlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı kolelitiazisi olan hastaların serum demir düzeylerinde bir değişikliğin olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi AD.'nda safra kesesinde taş saptanan 45 kadın hasta alındı. Kontrol grubuna ise safra kesesi taşı olmayan ve ciddi bir sağlık problemi olmayan 41 kadın alındı.

Çalışmaya vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olanlar, zayıflama diyeti uygulayanlar, hipolipidemik ilaç alanlar, östrojen içeren preparat alanlar, diyabetes mellitusu olanlar ve bilinen organik gastrointestinal sistem rahatsızlığı bulunan hastalar alınmadılar.

Safra kesesi taşları ultrasonografi ile tespit edildi. Ultrasonografi incelemeleri Siemens Versa Plus cihazına ait 3,5 mHz'lik transdüser ile gece açlığını takiben supin, sol lateral dekübit ve bazı olgularda alternatif pozisyonlarda gerçekleştirildi.

Tablo 1. Kolelitiazisli kadın hastalar ile kontrollerin laboratuvar değerleri.

	Kolelitiazisli grup (n=45)	Kontrol grubu (n=41)
Glukoz (mg/dl)	95,8±10	94,2±5,3
Kolesterol (mg/dl)	207,1±45,4	199,1±33,4
Trigliserid (mg/dl)	126,5±48,1	137,4±54,7
Hemoglobin (gr/dl)	11,9±0,8	12,1±0,6
Demir (mg/dl)	71,2±24,4	79,1±18,5
STDBK (mg/dl)	272,5±77,9	220,1±38,1
Ferritin (ng/ml)	36,4±14,4	44,6±11,1

STDBK: Serum total demir bağlama kapasitesi

Tüm hastalardan hemogram elektronik impedans ve lazer akım sitometrisi (Abbott CellDyne 3500 cihazı) ve ferritin düzeylerine elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) metodu (Roche Elecsys 2010 cihazı) ile bakıldı. Roche Diagnostics, Cobas Integra 700 cihazı ile aşağıda belirtilen metodlarla şu testler de yapıldı: Açlık kan glukozu enzimatik-hekzokinaz metodu, ko-

lesterol enzimatik-kolorimetrik (CHOD-PAP), trigliserid enzimatik-kolorimetrik (GPO-PAP), serum demiri guanidin/ferozin ve serum total demir bağlama kapasitesi direkt ferozin metodu ile bakıldı.

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırılması student t testi ile yapıldı. P'nin .05'ten küçük olması durumunda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Yaş ortalaması kolelitiazisli grupta 52,2 ± 11,7 yıl ve kontrol grubunda 50,1 ± 13,4 yıl idi (p>0,05).

İki grup arasında açlık glukozu, total kolesterol, trigliserid ve hemoglobin açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05; Tablo 1). İstatistiksel bir anlam taşımada kolelitiazisli grupta demir düzeyleri kontrollere göre daha düşüktü (p=0,096). Kolelitiazisli grupta kontrollere göre serum total demir bağlama kapasitesi anlamlı olarak daha yüksek ve ferritin düzeyleri de anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla p<0,001 ve p=0,004; Tablo 1).

Kolelitiazisli gruptaki kadınların 11'i (%24,4) ve kontrol grubundaki kadınların yedisinin (%17,1) hemoglobin düzeyleri 12 gr/dl'nin altındaydı (p=0,43, Fisher kesin ki-kare testi).

TARTIŞMA

Önemli ve yaygın bir sağlık problemi olan kolelitiaziste risk faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayvan çalışmalarında demir eksikliğinin safra taşı oluşumu için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamız

insanlarda pek araştırılmamış bir konuyu ele almış olması açısından önem taşımaktadır.

Demir vücuttaki bir çok sistemi etkilemektedir. Demirin bilier sistemdeki rolünü araştıran kısıtlı sayıda araştırma bulunmakta ve bu konudaki bilgiler daha çok hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Johnston SM ve ark. (5)'nin yaptıkları

çalışmada demirden fakir diyetle beslenen köpeklerde safra kesesinde kolesterol kristallerinin kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada demirden fakir diyetle beslenen köpeklerin 3/10'u, demirden fakir ve kolesterolden zengin diyetle beslenen hayvanların 10/10'unda safra taşı saptanırken kontrollerin sadece 1/10'unda taş saptanmıştır. Roslyn JJ ve ark. (6)'nın yine köpeklerde karbonhidrattan zengin ve demirden fakir diyetle beslenmenin safra kesesi pigment taşlarının oluşumunu arttırdığı ve bu diyetle demirin eklenmesi ile pigment taşları oluşumu riskinin azalabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarını desteklemekle birlikte daha önce kliniğimizde demir eksikliği anemisi olan kadın hastalarda ultrasonografi ile safra kesesinde taş oranını %7,5 (6/80) ve kontrollerde %4 (4/100; p>0,05) oranında saptamıştık (8).

Kolesterol safra taşları oluşumuna yol açan üç temel faktör vardır. Birincisi kolesterolün safrada süpersatürasyona uğramasıdır. Normalde safrada kolesterol konsantrasyonu arttığı zaman kolesterol ile safra asitleri arasındaki dengenin korunabilmesi için kolesterolden 7-a hidroksilaz enzimi ile safra asidi sentezi artmaktadır. 7-a hidroksilaz aktivitesi NADPH sitokrom c redüktaz ve sitokrom P 450'ye bağımlıdır. Demir eksikliğinde sitokrom c redüktaz ve sitokrom P 450 aktivitelerinde azalma olmaktadır (9). Kolesterol kristal nükleasyonunun hızlanması kolesterol safra taşları oluşumunda rol oynayan ikinci temel faktördür. Demir eksikliğinde safrada transferrin seviyesi artmakta ve transferrin güçlü bir pronükleatör olarak rol oynamaktadır (5,10,11). Kolesterol safra taşları oluşumuna yol açan üçüncü temel faktör stazdır. Demir eksikliği nitrik oksit üzerinden safra kesesi ve Oddi sfinkteri motilitesini değiştirerek taş oluşumuna yol açabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12,13). Nitrik oksitin safra kesesi bazal tonunda önemli bir rolünün olduğu bildirilmektedir (14). Nitrik oksitin Oddi sfinkteri aktivitesini inhibe ettiği köpeklerde gösterilmiştir (15). Yine köpeklerde yapılan çalışmalarda demir eksikliğinde safra kesesi ve Oddi sfinkterindeki nöronal nitrik oksit sentetazın azaldığı gösterilmiştir (12,13). Nöronal nitrik oksit sentetazın azalması durumunda safra kesesi tonusunda ve Oddi sfinkteri rezistansında artma beklenir. Bu iki faktörün kombine etkileri sonucunda safra kesesi doluşunun ve boşalmasının değişip safra

stazına yol açması beklenmektedir. Nitrik oksit sentetazın fonksiyonunun demir bağımlı bir enzim olduğu gösterilmiştir (16). Yukarıdaki deneysel çalışmalar demir eksikliğinin kolesterol safra taşları oluşumundaki üç temel faktörde de rolünün olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak kolelitiazisi olan kadınlarda serum demir düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulundu ve bu durum deneysel çalışmalarda alınan sonuçlar ile uyum içerisindedir. Bu çalışmanın sonuçları kadınlarda safra kesesi taşı oluşumunda demir eksikliğinin de önemli bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Deneysel çalışmalara dayanarak demir eksikliğinin safra taşı oluşumuna değişik mekanizmalarla katkıda bulunduğu gösterilmiş olmasına rağmen demir eksikliğinin insanlarda hangi yolla kolelitiazisi arttırabileceğini göstermek için daha ileri patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Thijs C, Knipschild P, Von engelshoven J. The prevalence of gallstone disease in a Dutch population. Scand J Gastroenterol 1990;25:155-60.
2. Magnuson TH, Lillemone KD, Pitt HA. How many Americans will be eligible for biliary lithotripsy? Arch Surg 1989;124:1195-200.
3. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S, and Boyle P. Risk factors for gallstone disease requiring surgery. International Journal of Epidemiology 1991;20:209-15.
4. Yazar A, Çolak T, Hafta A, Dirlik M ve Yaylak MF. Semptomatik safra taşı hastalığı nedeni ile kolesistektomi uygulanan hastalarda alkol kullanımı, sigara, kahve tüketimi ve fiziksel aktivitenin incelenmesi. Çağdaş Cerrahi Dergisi 2001;15:208-11.
5. Johnston SM, Murray KP, Martin SA, et al. Iron deficiency enhances cholesterol gallstone formation. Surgery 1997;122:354-62.
6. Roslyn JJ, Conter RL, Julian E, and Abedin MZ. The role of dietary iron in pigment gallstone formation. Surgery 1987;102:327-33.
7. Kratzer W, Kachele V, Mason A, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. Scand J Gastroenterol 1997;32:953-8.
8. Yazar A, Apaydın D, Hafta A, Pata C ve Polat G. Kadınlarda oluşan kolelitiaziste demir eksikliği anemisinin rolü var mı? Endoskopi 2000;11:45-9.
9. Bailey-Wood R, Blayney LM, Muir JR, Jacobs A.

The effects of iron deficiency on rat liver enzymes. Br J Exp Pathol 1975;56:193-8.

10. Johnston SM, Fox-Talbot MK, Martin SA, Lipsett PA, Lillemoe KD, Pitt HA. Transferrin, iron and cholesterol gallstone pathogenesis (abstract). Gastroenterology 1996;110:460A.

11. Johnston SJ, Lipsett PA, Fox-Talbot MK, Lillemoe KD, Pitt HA. Transferrin is a potent cholesterol crystal nucleator (abstract). Hepatology 1995;16:110A.

12. Swartz-Basile DA, Goldblatt MI, Blaser C, et al. Iron deficiency diminishes gallbladder neuronal nitric oxide synthase. J Surg Res 2000;90:26-31.

13. Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Choi SH, et al.

Iron deficiency transiently suppresses biliary neuronal nitric oxide synthase. J Surg Res 2001;98:123-8.

14. Salomons H, Keaveny AP, Henihan R, et al. Nitric oxide and gallbladder motility in prairie dogs. Am J Physiol 1997;272:G770-8.

15. Kaufman HS, Shermak MA, May CA, Pitt HA, and Lillemoe KD. Nitric oxide inhibits resting sphincter of Oddi activity. Am J Surg 1993;165:74-80.

16. Klatt P, Pfeiffer S, List BM, et al. Characterization of heme-deficient neuronal nitric-oxide synthase reveals a role for heme in subunit dimerization and binding of the amino acid substrate and tetrahydrobiopterin. J Biol Chem 1996;271:7336-42.

Alındığı Tarih: 13.02.2002

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Aziz Yazar, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Zeytinlibahçe Cad. Eski otogar yanı 33070 Mersin
E-mail: azizyazar@yahoo.com
