

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SAFRA TAŞI OLGULARININ GERİYE  
DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. M. Fatih FAKİRULLAHOĞLU**

**SAMSUN/ 2009**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SAFRA TAŞI OLGULARININ GERİYE  
DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. M. Fatih FAKİRULLAHOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Gönül DİNLER**

**SAMSUN/ 2009**

# TEŞEKKÜR

Birlikte çalıŐmaktan bŸyŸk keyif aldığım, tez çalıŐmam sırasında çok bŸyŸk katkı ve desteği olan değerli tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr. GŸnŸl DİNLER'e

ÇalıŐmama ve eğitimime Ÿnemli katkıları olan bŸlŸm baŐkanımız Prof. Dr. A. Gazi KALAYCI'ya,

İyi ve ilkeli bir hekim olma yolunda deneyimlerini aktararak bize Ÿrnek olan, değerli hocam Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a ,

Eğitim sŸrem boyunca yetiŐmemize katkıda bulunan tŸm hocalarıma,

Birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

BugŸnlere gelmemde emeği geçen ve sevgileriyle her zaman yanımda olan annem ve babama,

Her an için manevi desteğini hissettiğim kardeŐlerime,

Benimle her tŸrlŸ zorluğu birlikte paylaŐan sevgisini her zaman hissettiğim değerli eŐim Ÿzlem'e, neŐe ve mutluluk kaynağımız biricik kızımız Mina' ya teŐekkŸr ederim.

Dr. M. Fatih FAKİRULLAHOğLU

Kasım 2009

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLolar	IX
ŞEKİLLER	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Safra Kesesi ve Biliyer Sistem	3
2.1.1. Anatomi	3
2.1.2. Histoloji	6
2.1.3. Fizyoloji	6
2.1.3.1. Karaciğer tarafından safra salgılanması ve safranın fonksiyonları	6
2.1.3.2. Safra Salgısının Fizyolojik Anatomisi	6
2.1.3.3. Safranın safra kesesinde depolanması ve yoğunlaştırılması	7
2.1.3.4. Safranın bileşimi	7
2.1.3.5. Safra Kesesinin Boşalması-Kolesistokininin Uyarıcı Rolü	8
2.1.3.6. Yağ Sindirimi ve Emiliminde Safra Tuzlarının İşlevleri	9
2.1.3.7. Safra Salgısı Kontrolünde Sekretinin Rolü	10
2.2. Safra Kesesi Hastalıkları	10
2.2.1. Safra Kesesinin Kongenital Hastalıkları	10
2.2.2. Safra Kesesi Hidropsu	10
2.2.3. Taşsız Kolesistit (Akalküloz Kolesistit)	11
2.2.4. Biliyer Diskinezi	11
2.2.5. Kolesistit	12
2.2.6. Koledokolitiasis	13

2.2.7. Safra amuru	14
2.2.7.1. Patogenez	14
2.2.7.2. Etiyoloji	14
2.2.7.3. Klinik Seyir ve Komplikasyonlar	16
2.2.7.4. Tanı	16
2.2.7.5. Tedavi	16
2.3. Safra Taşı (Kolelitiasis)	17
2.3.1. Safra Taşlarının Oluşumu ve Yapısı	18
2.3.1.1. Kolesterol Taşları	19
2.3.1.2. Pigment Taşları	23
2.3.2. Epidemiyoloji	25
2.3.3. Etiyoloji	26
2.3.4. Klinik	27
2.3.5. Laboratuvar	27
2.3.6. Tanı	28
2.3.7. Tedavi	29
2.3.8. Komplikasyon	30
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
3.1. Hasta Grubu	31
3.2. Yaş grupları	31
3.3. Semptomlar	31
3.4. Fizik inceleme bulguları	32
3.5. Risk Faktörleri	32
3.6. Laboratuvar	32
3.7. Tedavi	33
3.8. İzlem ve Komplikasyonlar	33
3.9. İstatistik	33
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>56</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>58</b>

## ÖZET

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda safra taşı tanısı ile izlenen çocukların yakınma, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, uygulanan tedavi ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve predispozan faktörlerin belirlenmesi amacıyla planlandı. Bu amaçla, safra taşı tanısıyla izlenen ve dosya bilgilerine ulaşılan, 18 yaş altındaki 60 hasta geriye dönük olarak incelendi.

Çalışma grubunu oluşturan 60 hastanın 38'i kız (%63,3), 22'i erkek (%36,7) olup ortalama yaşları  $7,8 \pm 5,1$  yıl (0,25-18 yıl) olarak saptandı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde olguların 11'i (%18) 1 yaş altında, 8'i (%13) 1-5 yaş arası, 25'i (%42) 6-11 yaş arası, 16'sı (%27) ise 12-18 yaş arasında idi.

Olgular safra taşı oluşumu için belirlenmiş risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde; 15'inde (%25) seftriakson kullanımı, 6'sında (%10) hemolitik hastalık, 5'inde (%8,3) Down sendromu, 4'ünde (%6,7) obezite, 2'sinde (%3,3) total parenteral nütrisyon (TPN) ve sepsis, birer hastada da (%1,7) inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı (KKKH) mevcuttu. Yirmialtı (%43,3) hastada herhangi bir risk faktörü saptanamadı ve bunlar idiyopatik olarak değerlendirildi.

Hastalar başvuru sırasındaki yakınmalarına göre değerlendirildiğinde; 45'inin (%75) semptomatik, 15'inin (%25) asemptomatik olduğu görüldü. Semptomatik olanların 21'i (%46,6) safra taşına özgü yakınmalar gösterirken (19 kusma, 10 kolik ağrı, 1 sarılık), 24'ünün yakınmaları özgül değildi.

Altmış hastadan, izlem süreleri tamamlanan 46 hastanın ortalama takip süresi  $10,6 \pm 9,84$  ay, (1-36 ay, ortanca 7,5) idi. İzlem süresince olguların 24'ünün (%52,2) taşı kaybolurken, 22'sinde (%47,8) değişiklik izlenmedi. Safra taşı kaybolan hastalarda taşın kaybolma süresi ortalama  $6,1 \pm 6,6$  ay (1-24 ay, ortanca:3) idi. Seftriakson kullanımına bağlı gelişen safra taşı olgularının tümünde taş kayboldu.

Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi başlanan 48 hastadan, izlemi tamamlanan 31'inin (etiyojisinde seftriakson olan 5 hasta çıkarıldı) tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, % 32,3'ünün taşının kaybolduğu izlendi. Taşın kaybolma zamanının 8 hastada 3. ay, 1 hastada 6. ay, 1 hastada da 9. ay olduğu gözlemlendi (ort  $4 \pm 2,9$  ay). Semptomatik olan ve UDKA alan 27 hastanın klinik yanıtları değerlendirildiğinde 20'sinin (%74,1) yakınmalarının kaybolduğu gözlemlendi.

Sekiz hasta (6 kız, yaş ortalaması 9,3±5,3 yıl) cerrahiye verildi. Bu olguların 7'sine (%87,5) laparoskopik, 1'ine (%12,5) açık cerrahi kolesistektomi uygulandı. Beş hastada safra taşına ikincil komplikasyonlar (kolesistit, pankreatit, kolanjit) gözlemlendi.

Sonuç olarak, safra taşı olan hastalarımızın yaklaşık yarısında etiyoloji saptanamamakla birlikte, seftriakson en önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır. Her ne kadar literatürde, seftriaksona bağlı gelişen safra taşlarının hemen hepsinin asemptomatik olduğu bildirilse de bizim hastalarımızın çoğunda tipik ya da tipik olmayan yakınmalar izlenmiş ve takibinde tüm hastalarda taşın ve yakınmaların kaybolduğu gözlenmiştir. Ursodeoksikolik asit tedavisi alan hastaların yaklaşık ¾'ünün yakınmalarının, aynı zamanda 1/3'ünün taşının kaybolduğu izlenmiş ve özellikle bu etkinin ilk üç aylık süre içinde belirgin olduğu saptanmıştır. Bu amaçla UDKA'nın en azından üç ay süreyle kullanılmasının uygun olduğu düşünülmüştür. Kontrol grubu oluşturacak, UDKA almayan yeterli sayıda hasta olmaması nedeni ile sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılamamıştır. Bu konuda daha kesin sonuçlar elde edilebilmesi için kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Safra taşı, çocukluk çağı, seftriakson, ursodeoksikolik asit.

## ABSTRACT

The present study has been planned for the purpose of determining the complaints, physical examination, laboratory and imaging results of the children that are being followed up in On Dokuz Mayıs University Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Department by the choledocholithiasis diagnosis, and for the purpose of assessing their response to treatment and determining the predisposing factors. For that purpose, 60 patients under 18 ages that are being followed up by choledocholithiasis diagnosis and whose file informations could be obtained were investigated as retrospectively.

38 (%63,3) of 60 patients that compose the study group were female and 22 (% 36,7) were male and their age average was determined as 7,8-5,1 years (0,25-18 years). According to age groups, 11 (%18) of cases were under 1 year, 8 (%13) were between 1-5, 25 (%42) were between 6-11 and 16 (%27) were between 12-18.

When the cases were evaluated according to risk factors that were determined for choledocholithiasis: it was determined ceftriaxon use at 15 (25%) of them, hemolytic disease at 6 (%10), Down Syndrome at 5 (%8,3), obesity at 4 (%6,7), TPN and sepsis at 2 (%3,3), and inflammatory bowel disease (IBD) and chronic cholestatic liver disease at one each patients. At 26 (% 43,3) patients, no risk factor was determined and these were assessed as idiopathic.

When the patients were assessed according to complaints at the application time: it was seen that 45 (% 75) of them were symptomatic and 15 (% 25) were asymptomatic. Whereas 21 (% 46,6) of symptomatic patients displayed complaints specific to choledocholithiasis (19 vomiting, 10 colicky pain, 1 jaundice), complaints of 24 of them were not specific.

Among 60 patients, mean following up time of 46 patients whose following up term were completed was  $10,6 \pm 9,84$  months (1-36 months, median was 7,5). During the following up, whereas 24 patients' (%52,2) gallstone disappeared, there was no difference in 22 (% 47,8). At the patients whose gallstone had disappeared, the disappearing time was mean  $6,1 \pm 6,6$  months (1-24 months, median was 3). The gallstone disappeared at all the choledocholithiasis cases that were caused by ceftriaxon.

Among the 48 patients that were performed UDCA treatment, at 31 of them (5 patients that there was ceftriaxon in etiology were excluded) that following up was completed, when the treatment outcomes were assessed, it was observed that gallstone disappeared at % 32,3 of them Also it was observed that the disappearing time of gallstone was 3. month in 8



patients, 6. month at one patient and 9. month at one patient (mean  $4\pm 2,9$  months). When the clinical responses of 27 patients that were symptomatic and recieved UDCA, it was observed that complaints disappeared at 20 (% 74,1) of them.

8 patients (6 girls, age avarage was  $9,3\pm 5,3$ ) went on the surgery. At 7 of these cases (% 87,5), laparoscopic cholecystectomy was performed, and to one patient (% 12,5) open cholecystectomy was performed. At five patients, complications that are secondary to choledocholithiasis (cholecystitis, pancreatitis, cholangitis) were observed.

In conclusion, in approximately half of our patients that have choledocholithiasis, whereas no etiology was determined, ceftriaxon was determined as the most important risc factor. Although, in literatures, it was submitted that almost all of the choledocholithiasis cases that caused by ceftriaxon are asymptomatic, in most of our patients, typical or atypical complaints were observed and at the following up term, it was observed that the gallstone and complaints disappeared almost in all of the patients. At the patients that recieved UDCA treatment, complaints disappeared approximately in  $\frac{3}{4}$ , and in  $\frac{1}{3}$ , gallstone disappeared. And especially it was determined that this effect was definite at the first 3 months. Because of this, it was thought that UDCA should be used minimum 3 months. The statistical comparing of the outcomes couldn't be performed by reason of there were not enough patients that didn't recieve UDCA treatment. To obtain more definite outcomes for the present study, there is necessity to perform controlled trials.

**Keywords:** Choledocholithiasis, childhood, ceftriaxon, ursodeoxycholic acid

## KISALTMALAR

<b>ABC</b>	: ATP binding cassette
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BSEP</b>	: Safra tuzu salgılayan pompa
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>ERCP</b>	: Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi
<b>ESWL</b>	: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transpeptidaz
<b>IBH</b>	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
<b>KKKH</b>	: Kronik kolestatik karaciğer hastalığı
<b>MDR</b>	: Multidrug rezistan protein
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>TPN</b>	: Total parenteral nutrisyon
<b>UDKA</b>	: Ursodeoksikolik asit
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKI</b>	: Vücut kitle indeksi

## TABLULAR

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 2.1</b> Safranın bileşimi	8
<b>Tablo 2.3.1.</b> Safra Taşlarının Özellikleri	18
<b>Tablo 4.1.</b> Risk faktörlerine göre hastaların dağılımı	36
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların semptomları ve yaş gruplarına göre dağılımı	38
<b>Tablo 4.3.</b> Fizik İnceleme Bulguları	39
<b>Tablo 4.4.</b> Laboratuvar Bulguları	41
<b>Tablo 4.5.</b> Sefriaksona Bağlı Olmayan ve UDKA tedavisi alan hastaların USG takiplerine göre taş kaybolma oranları	43
<b>Tablo 4.6.</b> UDKA alan hastaların semptomlarına göre klinik yanıt takibi	46

## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.1. Safra kesesi, anatomik komşulukları ve biliyer sistem	3
Şekil 2.1.2. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi	4
Şekil 2.3.1. Safra kompozisyonunun kontrolünde hepatositlerdeki taşıyıcıların rolü	20
Şekil 2.3.2. Safradaki kolesterol kristalizasyonunun yolu	21
Şekil 2.3.3. Ultrasonografide safra taşı ve safra çamuru görünümü	29
Şekil 4.1. Yaş Gruplarına Göre Hasta Dağılımı	34
Şekil 4.2. Yaş Gruplarına Göre Cinsiyetlerin Dağılımı	35
Şekil 4.3. Cinsiyete Göre Risk Faktörleri	36
Şekil 4.4. Risk Faktörlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	37
Şekil 4.5. İlk USG' de Taş Büyüklüğü	40
Şekil 4.6. Safra taşının kaybolmasına göre hastaların izlem sonuçları	42
Şekil 4.7. Risk Faktörlerine Göre Takip Sonucu	43
Şekil 4.8. UDKA Tedavisi Alan Hastalarda Risk Faktörlerine Göre Takip Sonucu	44
Şekil 4.9. Yaş Gruplarına Göre Takip Sonucu	45
Şekil 4.10. Cinsiyete Göre Takip Sonucu	45
Şekil 4.11. UDKA alan hastaların altta yatan nedene göre klinik yanıtları	47

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Safra taşları son birkaç yıla kadar çocuklarda nadir görüldüğü varsayılan, az sayıda çalışmanın bulunduğu, doğal gelişimi, seyri ve tedavisi hakkında fazla bilgi sahibi olmadığımız bir hastalıktı. Ancak son yıllarda çocuklarda ultrasonografinin yaygın olarak kullanılması artan miktarda safra taşı tanısı konmasını sağlamıştır.

Sıklıkla predispozan bir hastalık zemininde gelişse de, son yıllarda yapılan çalışmalarda hastaların önemli bir kısmında herhangi bir neden bulunamamıştır. Hemolitik hastalıklar, obezite, hiperlipidemi, total parenteral nütrisyon (TPN), prematürürite, kronik karaciğer hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik enfeksiyonlar, Down sendromu, kistik fibrozis, Wilson hastalığı, gebelik ve seftriakson kullanımı safra taşı oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir.

Safra taşları içeriklerine göre kolesterol taşları ve pigment taşları olmak üzere ikiye ayrılır. Erişkinlerin aksine çocuklardaki safra taşlarının çoğunluğu pigment taşlarıdır. Erişkinlerde taşların %25-33'ü, çocuklarda da %72'si pigment taşlarıdır (1). Pigment taşları, siyah veya kahverengi olabilir. Siyah pigment taşları kronik hemolitik hastalıklarda, TPN, siroz ve kolestatik karaciğer hastalıklarında daha sıktır. Kahverengi pigment taşları safra kesesi enfeksiyonu ve paraziter enfestasyonlarda görülebilir. Kolesterol taşları safranin kolesterol ile süpersatürasyonu sonucunda safra kesesinde kolesterol monohidrat kristallerinin birikmesi ile oluşur. Obezite, crohn hastalığı, ve kistik fibrozisde kolesterol taşları oluşur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, çocuk hastaların yaklaşık üçte birinin asemptomatik olduğu saptanmıştır. Semptomatik çocuklar ise yakınmalarına göre safra taşına özgü semptomlar (biliyer kolik ağrı, kusma ve sarılık gibi) ve atipik semptomlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Asemptomatik hastalar için semptom ve komplikasyon gelişme riski az olduğundan klinik ve ultrasonografi takibi önerilmektedir. Semptomatik hastalar için kolesistektomi önerilmektedir. Günümüzde, kolesistektomi gereken çocuklarda laparoskopik girişim daha çok tercih edilmektedir (2). Medikal tedavide bir safra tuzu olan ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanılabilir. Ursodeoksikolik asit, safraya geçen kolesterol miktarını azaltarak safranin kolesterol doygunluğunu düşürür (3). Ancak, UDKA'nın safra taşının erimesinde çok da etkili olmadığı ve vakaların yaklaşık %50'inde tekrarladığı görülmüştür. Bununla birlikte, semptomatik hastalarda semptomların kaybolması veya azalması üzerine olumlu etkileri vardır.

Safra taşı olan hastalarda kolesistit, koledokolitiazis, assenden bakteriyel kolanjit veya

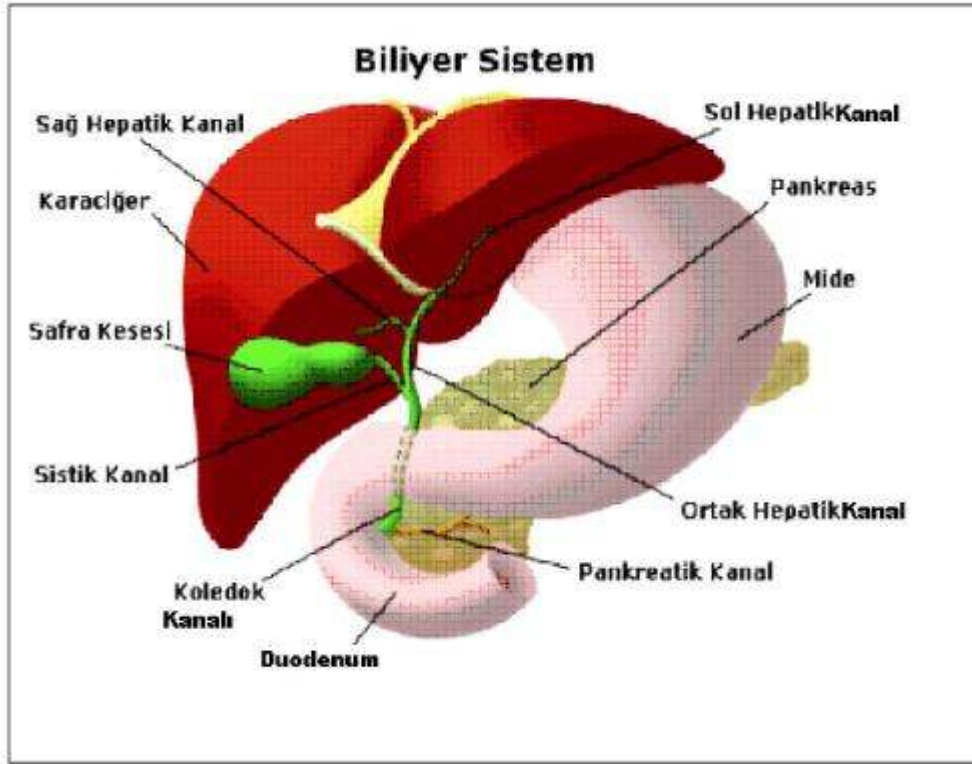
pankreatit gibi komplikasyonlar görülebilir. Ateş ve lökositoz ile birlikte inatçı ağrı ve kusmanın olması komplikasyon geliştiğinin göstergesi olabilir.

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda safra taşı tanısı ile izlenen 18 yaş altındaki çocukların yakınma, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, uygulanan tedavi ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve predispozan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Safra Kesesi ve Biliyer Sistem

Biliyer sistem; sağ ve sol hepatik safra kanalı, ortak hepatik safra kanalı, safra kesesi, sistik kanal ve ortak safra kanalından (koledok) oluşur ve karaciğerde üretilen safranın duodenuma iletilmesini sağlar. Karaciğer ve pankreas ile birlikte sindirimde rol oynar.



Şekil 2.1.1. Safra kesesi, anatomik komşulukları ve biliyer sistem

#### 2.1.1. Anatomi

Safra kesesi; karaciğerden salgılanan safranın depolandığı ve konsantre edildiği armut şeklinde ince duvarlı bir yapıdır. Uzunluğu 7-10 cm, genişliği 3 cm, hacmi ise 30-60 ml arasındadır (4, 5). Safra kesesi karaciğerin alt (visseral) yüzünde lobus quadratus'un hemen sağ tarafında bulunan sistik çukurlukta yer alır ve anatomik olarak dört bölüme ayrılır (5-8) (Şekil 2.1.2);

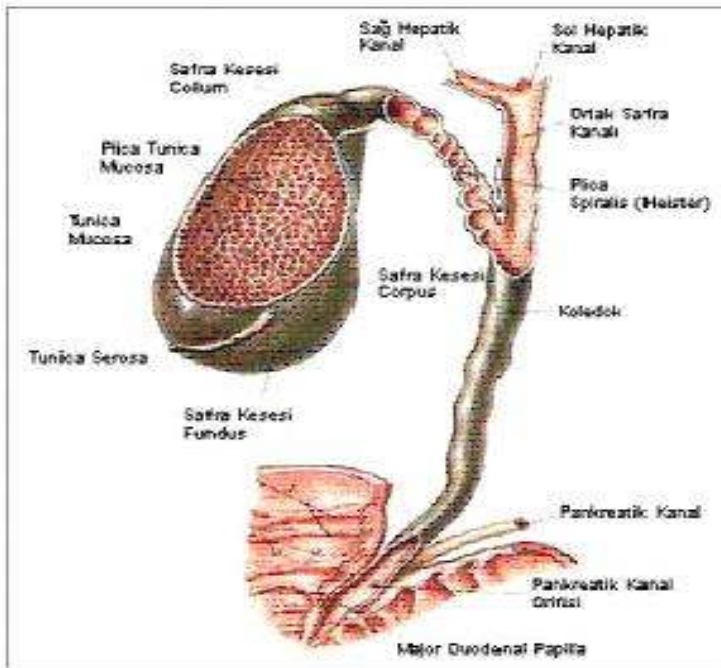
1-Fundus: Karaciğer sağ lobunun altında serbest olarak bulunan, 0.5-1.5 cm uzunluğunda yuvarlak ve safra kesesinin en yoğun düz kas içeren bölgesidir. Fundusun izdüşümü sağ midklavikular çizgi ile 9. kostanın kesişiminde (Murphy noktası) bulunur. Safra

kesesi distansiyonunda fundus bu noktada palpe edilebilir.

2- Korpus: Safra kesesinin en büyük ve daha çok elastik doku içeren depolama bölgesidir.

3- İfundibulum: Korpus ve kollum arasında gittikçe incelen bir geçiş bölgesidir. İfundibulum alt yüzeyinde kolluma yakın olarak uzanan asimetrik şişkinliğe Hartman kesesi adı verilir.

4- Kollum: İfundibulumdan sonra gelen en dar kısımdır. Uzunluğu 5-7 mm olup, sistik çukurluğun en derin kısmına oturur. Kollum, porta hepatis'te sistik kanal ile devam eder (8-12).



Şekil 2.1.2. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi

Sistik kanal, porta hepatis'te yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda, 3 mm ( 3-13 mm arasında değişebilir) çapında bir kanal olup safra kesesini hepatic kanala bağlar. Birleşik hepatic kanal ile birleşir ve koledok kanalını oluşturur (5-12). Safra kesesinin kollumunda yer alan Heister plikaları sistik kanal içinde de devam eder. Beş-12 adet yarım ay şeklindeki mukozal kıvrımlardan oluşan bu plikalar kanalın sürekli açık kalmasını, dolayısıyla safranın rahatça keseye dolmasını ve boşalmasını sağlar. Ayrıca bu plikalar safra taşlarının koledok kanalına geçmesini engelleyen bir oluşumdur (Şekil 2.1.2) (13, 14).

Sağ ve sol hepatic kanalların ekstra hepatic uzunluğu ortalama olarak 0.5-1.5 cm kadardır. Hepatic kanallar genellikle porta hepatis'in 1 cm altında birleşerek birleşik hepatic kanalı oluşturur. Yaklaşık 4 cm (2-6.5 cm arasında değişebilir) uzunluğunda bulunan birleşik



hepatik kanal sistik kanal ile birleşerek koledok kanalını oluşturur (8-10). Koledok kanalı 7-10 cm uzunluğunda ve 4-6 mm çapındadır. Hepatoduodenal ligament içerisinde aşağıya doğru seyrine devam eder. Çoğu kez pankreas ve koledok kanalları birleşerek bir genişleme yapar (ampulla hepatopankreatika, ampulla Vater) ve tek bir delik halinde duodenuma açılır. Bazen bir genişleme göstermeden tek kanal ile bazen ayrı kanallar ile veya açılım yerinde birleşerek duodenuma açılabilirler (13, 14).

Koledok ve pankreatik kanalların birleşmesi ile bu kanalların distalinde bulunan sirküler kaslar kaynaşarak Oddi sfinkterini meydana getirir. Duodenum boş iken Oddi sfinkteri kasılı durumdadır ve bu şekilde kanal kapalıdır. Karaciğerden salgılanan safra, koledok kanalını doldurarak safra kesesine geçer. Burada biriktirilen safra, suyu çekilerek konsantre edilir ve eklenen salgılarla da koyu yapışkan bir sıvı haline gelir. Kimus duodenuma geçtiği zaman kolesistokinin etkisi ile safra kesesi ve kanalları kasılır ve safra salgısı bu şekilde duodenuma boşaltılır.

Sistik arter safra kesesi ve sistik kanalın beslenmesini sağlar. Safra yollarının üst kısımları sistik arter, orta kısımları asendan hepatik arterin sağ dalı, alt kısımları ise posterior superior pankreatikoduodenal arter tarafından beslenir.

Safra kesesinin venöz drenajı birçok küçük ven tarafından sağlanır. Venöz kanın bir kısmını toplayan sistik ven, sistik arteri takip ederek posterior superior pankreatikoduodenal vene veya portal vene açılır. Fundus ve korpusun venöz drenajını sağlayan küçük venler ise direkt olarak karaciğere açılır (10).

Safra kesesinin lenf drenajı iki şekilde sağlanır;

1- Birçok küçük lenf damarı direkt olarak karaciğerin safra kesesi çukurluğuna (sistik fossa) açılır. Safra kesesinin inflamatuvar hastalıkları bu yol ile lokalize hepatite neden olabilir.

2- Safra kesesinin lenf sıvısı sırasıyla kollumda bulunan sistik lenf noduna, buradan epiploik foramen etrafındaki foraminal lenf nodlarına ve hepatik arter çevresindeki hepatik lenf nodlarına ve sonuçta çölyak lenf nodlarına drene olur (4, 5, 9, 10).

Safra kesesi ve sistik kanal otonom sinir sistemi tarafından innerve olur. Sempatikleri splenik sinirler, parasempatikleri ise vagustan gelir. Önce çölyak pleksusunu oluşturan bu lifler daha sonra asendan hepatik arter etrafında hepatik pleksus aracılığı ile safra kesesine ulaşır. Sempatik lifler Oddi sfinkterinin kasılmasını sağlayarak safranın biriktirilmesini sağlar. Parasempatik lifler ise safra kesesi ve kanallarda kontraksiyon meydana getirir. Böylece safranın duodenuma boşaltılmasını sağlarlar. Ayrıca parasempatik etki safra salgısını artırırken, sempatik etki ise azaltır. Safra kesesi ve ekstra hepatik safra yollarının ağrısı

epigastrik veya sağ hipokondriyak bölgede hissedilir. Ağrının iletimi sempatik lifler tarafından sağlanır. Safra kesesi ve yollarının üzerini örten peritonun duyu (sensitif) lifleri sağ frenik sinirden gelir ve bu yapıların yansıyan ağrısı sağ frenik sinirle aynı segmentten çıkan supraklavikuler sinirin dağıldığı sahada, yani sağ omuzda hissedilir (4, 5, 9-12).

### **2.1.2. Histoloji**

Safra kesesi içten dışa doğru dört tabakadan meydana gelmiştir:

1- Mukoza tabakası (tunica mucosa): Silindirik epitelden oluşur ve kese içerisinde kabartılar (plica mucosae) meydana getirir. Bu plikalar sayesinde safra kesesi genişleyebilir. Yine mukozal hücreler, sodyum ve pasif olarak klor ile suyu safradan alarak, safranın konsantre edilmesine ve koyu, yapışkan olmasına yardım eder. Sekretuar bezler daha çok infundibulum ve boyun bölgesinde bulunurlar.

2- Muskuler tabaka (tunica muscularis): İki katlı düz kas yapısından oluşmuştur.

3- Perimuskuler bağ dokusu tabakası: Muskuler tabakayı sarar. Özellikle karaciğer ile birleşen yüzde gelişmiştir.

4- Seroz tabaka (tunica serosa): Organın n yüzünde paryetal periton ile sarılış tabakasıdır (9, 10, 15, 16) (şekil 2.1.2).

### **2.1.3. Fizyoloji**

#### **2.1.3.1. Karaciğer tarafından safra salgılanması ve safranın fonksiyonları**

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biri, normal düzeyi 600-1000 ml/gün olan safrayı salgılamaktır. Safranın iki önemli işlevi vardır: İlk olarak, safra yağların sindirimi ve emiliminde önemli bir rol oynar. Safradaki enzimler direkt olarak yağ sindiriminde görev almazlar ancak safradaki safra asitleri, büyük yağ partiküllerinin pankreas sıvısındaki lipaz enzimi tarafından parçalanabilecek çok sayıda küçük parçalara “emülsifiye” edilmesine, yağ sindiriminin son ürünlerinin bağırsak mukozasından taşınmasına ve emilimine yardım ederler. İkinci olarak, safra kandan çeşitli önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynar. Bunlar arasında kolesterol ve özellikle, hemoglobın parçalanma ürünü olan bilirübin yer alır (17, 18).

#### **2.1.3.2. Safra Salgısının Fizyolojik Anatomisi**

Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir: (1) Safra salgılanması

hepatositlerde başlar, çok miktarda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeleri içerir. Hepatik hücrelerin arasında yer alan küçük safra kanalcıklarına iletilir. (2) Safra daha sonra, interlobüler septumlara doğru akar. Burada kanalcıklar terminal safra kanallarına dökülür ve daha sonra giderek daha büyük kanallara dökülerek sonunda hepatik kanal ve koledok kanalına ulaşır. Buradan safra ya doğrudan duodenuma dökülür ya da sistik kanal yolu ile safra kesesine yönelir (18, 19).

Safra kanalları içindeki yolu boyunca içeriğine ikinci bir salgı eklenir. Bu ilave salgı, kanal ve kanalcıkları örten sekretuar epitel hücrelerinden salgılanan sodyum ve bikarbonat iyonlarından oluşan sulu bir salgıdır. Bazen bu bikarbonattan zengin sıvı toplam safra miktarını iki katına kadar arttırabilir. Bu salgı sekretin ile uyarılır, böylece bikarbonat iyon miktarı artarak mideden gelen asit nötralize edilmiş olur. Safranın akışını arttıran maddeler koleretikler olarak bilinir. Safra tuzları en önemli fizyolojik koleretiklerdir. Bağırsaktan geri emilen safra tuzları yeni safra asitlerinin yapımını engeller, ancak kendileri hemen salgılanarak safra akışını belirgin bir şekilde arttırırlar (10, 17, 18).

#### **2.1.3.3. Safranın safra kesesinde depolanması ve yoğunlaştırılması:**

Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde duodenumda gereksinim doğuncaya kadar Oddi sfinkteri kapalı olduğundan safra kesesinde depolanır. Safra akımını düzenleyen etmenler; karaciğerden salgılanma, safra kesesinin kasılması ve Oddi sfinkter direncine bağlıdır. Açlıkta, koledok içerisindeki basınç 5-15 cm H<sub>2</sub>O'dur ve karaciğer safrası keseye doğru akar. Gıda alındığında ise kese kasılır ve sfinkter gevşer, safra duodenuma fişkirir tarzda akar (17, 18, 21).

Safranın bağırsağa akışı aslında Oddi tarafından kontrol edilir. Safra kesesinin maksimum hacmi sadece 30 ile 60 mililitredir. Buna karşın, 12 saatlik safra salgısı (ort 450 mL) safra kesesinde depolanabilir. Çünkü su, sodyum, klor ve diğer eser elementlerin bir çoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasından emilir ve böylece safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubin gibi safra içeriği konsantre edilmiş olur. Safra kesesi mukozası vücuttaki birim alan başına en güçlü absorpsiyonu yapan mukozadır. Absorpsiyonun büyük kısmı sodyumun safra kesesi epitelinden aktif transportu ile gerçekleşir. Bunu klorür, su ve diğer çözünür maddelerin sekonder absorpsiyonu izler. Safra normalde bu yolla yaklaşık 5 kez (maksimum 20 kez) konsantre edilir (18, 20, 22).

#### **2.1.3.4. Safranın bileşimi:** Tablo 2.1 safranın karaciğerden salgılandıktan ve safra

kesesinde konsantre edildikten sonraki bileşimini göstermektedir. Safranın bileşiminde en fazla bulunan madde safra tuzlarıdır. Safra tuzları safradaki toplam solüd miktarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Ayrıca, bilirubin, kolesterol, lesitin ve plazmanın normal elektrolitleri de fazla miktarda salgılanmaktadır.

Safra kesesinde yoğunlaştırma aşamasında, su ve elektrolitlerin büyük kısmı (kalsiyum iyonları hariç) safra kesesi mukozasından geri emilir. Safra tuzlarının diğer bileşenleri ve lipid maddeler olan kolesterol ve lesitin geri emilemez ve böylece safra kesesindeki safra ileri derecede yoğun hale gelmiş olur (18, 20).

**Tablo 2.1 : Safranın bileşimi (23).**

	Karaciğer Safrası		Safra Kesesi Safrası	
Su	97.5	gr/dl	92	gr/dl
Safra tuzları	1.1	gr/dl	6	gr/dl
Bilirubin	0.04	gr/dl	0.3	gr/dl
Kolesterol	0.1	gr/dl	0.3-0.9	gr/dl
Yağ asitleri	0.12	gr/dl	0.3-1.2	gr/dl
Lesitin	0.04	gr/dl	0.3	gr/dl
Na <sup>+</sup>	145	mEq/lt	130	mEq/lt
K <sup>+</sup>	5	mEq/lt	12	mEq/lt
Ca <sup>+2</sup>	5	mEq/lt	23	mEq/lt
Cl <sup>-</sup>	100	mEq/lt	25	mEq/lt
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28	mEq/lt	10	mEq/lt

#### **2.1.3.5. Safra Kesesinin Boşalması-Kolesistokininin Uyarıcı Rolü:**

Safra kesesinin boşalması birçok etkileşimin bir arada olduğu nöral ve hormonal faktörler tarafından kontrol edilir. Safra kesesi ve safra yolları vagus (parasempatik) ve splanik (sempatik) sinirler tarafından innerve edilir. Sinirlerin intramural ağı safra kesesi üzerine direkt etki eder ve ayrıca lokal uyarıcılara da (parakrin sistem) etki eder. Safra kesesi hormonal uyarıya (kolesistokinin), vagal uyarıya, intramural sinir liflerinin uyarısına ve lokal uyarıcılara karşı cevap verir.

Besin maddesi gastrointestinal kanalın üst kısmında sindirilmeye başladığında,

özellikle yemekten yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalmaya başlar. Boşalmanın ana nedeni safra kesesi duvarının ritmik kontraksiyonlarıdır. Ancak, etkin bir boşalma için aynı anda koledok kanalı ile duodenum arasındaki bağlantıyı sağlayan Oddi sfinkterinin de gevşemesi gerekir. Oddi sfinkterinin gevşemesi kolesistokinin uyarısı ile olur (22). Safra kesesi kontraksiyonlarını başlatan en güçlü uyarı da kolesistokinin hormonudur (17). Aynı zamanda pankreasta asiner hücrelerden enzim sekresyonunu da artırır. Duodenum mukozasından kana salgılanması için başlıca uyarı duodenuma giren yağ asitleridir. Aminoasitler, asit ve kalsiyum da kolesistokinin salgılanmasını uyarır. Kolesistokinin yanı sıra, safra kesesi daha az güçlü olarak vagus ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri tarafından da uyarılır. Bunlar gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde motilite ve sekresyonu artıran sinirlerle aynıdır. Safra kesesinin kasılmasına neden olan maddelere kolagoglar denir (18). Somatostatin kolesistokininin uyardığı safra kesesi kontraksiyonlarını direkt olarak inhibe eder (20). Özet olarak, safra kesesi depoladığı konsantre safrayı kolesistokinine cevap olarak duodenuma boşaltır. Yemekte yağ bulunmadığında, safra kesesi zayıf şekilde boşalır ancak, yeterli miktarda yağ varlığında yaklaşık bir saat içinde tamamen boşalır.

#### **2.1.3.6. Yağ Sindirimi ve Emiliminde Safra Tuzlarının İşlevleri**

Karaciğer hücreleri hergün yaklaşık 6 gram safra tuzu sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi diyetle bulunan veya yağ metabolizmasında karaciğerden sentezlenen kolesteroldür. Kolesterolden ilk önce primer safra asitleri olan “kolik asit” ve “kenodeoksikolik asit” oluşur. Bu asitler daha sonra başlıca glisin ve daha az oranda da taurin ile birleşip gliko- ve taurokonjuge safra asitlerini oluştururlar. Daha sonra, sodyum tuzları başta olmak üzere bu asitlerin tuzları safraya salgılanır. Karaciğerde oluşturulan bu iki primer safra asiti, kolonda bakteriler tarafından kolik asit, deoksikolik asit, kenodeoksikolik asit ve litokolik asit olacak şekilde sekonder safra asitlerine dönüştürülürler. Safra %40 kolik asit, %40 kenodeoksikolik asit ve %20 deoksikolik asitten oluşur (17, 20, 24).

Safra tuzlarının bağırsak kanalında iki önemli işlevi vardır: 1) Besinlerdeki yağ partikülleri üzerinde oluşturdukları deterjan etki. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağ globüllerinin küçük parçalara ayrılmasına olanak sağlar. Buna safra tuzlarının emülsifiye edici etkisi veya deterjan etkisi adı verilir. 2) Yağ asitlerinin, monogliseritlerin, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimine yardım ederler. Bunu lipidler ile küçük kompleksler oluşturarak yaparlar. Oluşan komplekslere miçel adı verilir. Miçeller safra

tuzlarının elektriksel yükleri nedeni ile kimüste yarı çözünür nitelikteki maddelerdir. İntestinal lipitler bu yapı içerisinde mukazadan geçebilir özellik kazanırlar ve daha sonra kana emilirler. Bağırsakta safra tuzları olmadığında miçel oluşumu gerçekleştiremeyeceğinden lipitlerin % 40'ı emilemez ve dışkı ile kaybedilir (18, 25).

Safra tuzları, hepatositlerin kolesterolden yaptığı steroid molekülleridir. Safra tuzlarının yaklaşık %90-95'i ince barsaktan geri absorbe edilir. Bunun yaklaşık yarısı ince bağırsağın başlangıç kısımlarında difüzyon ile geri kalanı ise distal ileumda aktif transport ile gerçekleşir. Absorbe olmayan %5-10 kadarı kolona girer ve deoksikolik asit ve litokolik asit tuzlarına dönüşürler. Litokolat oldukça az çözünür ve çoğunlukla dışkı ile atılır, yalnızca %1'i geri emilir (17, 18, 26). Geri emilen safra tuzları portal kana girerek karaciğere geçerler. Bu tuzların hemen hemen tamamı karaciğerde ilk geçişte venöz sinüslerden hepatik hücrelere absorbe olurlar ve daha sonra safraya sekrete edilirler. Bu yolla tüm safra asitlerinin yaklaşık %94,2'si safraya geri döner. Safra tuzlarının bu dolaşımına enterohepatik dolaşım adı verilir. Böylece, bu safra tuzları feçesle atılmadan önce 17 kez tekrar tekrar dolaşmış olurlar. Feçesle atılan az bir kısım safra tuzları da sürekli olarak karaciğer hücreleri tarafından yenilenir.

#### **2.1.3.7. Safra Salgısı Kontrolünde Sekretinin Rolü:**

Safra asitlerinin safra sekresyonu üzerine güçlü uyarıcı etkilerine ek olarak, sekretin hormonu da safra salgısını artırır. Bu artış safra kanal ve kanalcıklarındaki epitel hücrelerinden salgılanan ve bikarbonattan zengin salgının artışı şeklindedir. Bikarbonat daha sonra ince bağırsağa geçer ve mideden gelen asiti nötralize eden pankreas kaynaklı bikarbonata ilave olur. Böylece, duodenal asiti nötralize eden sekretinin geri bildirim mekanizması sadece pankreas salgısı üzerine etkileri yoluyla değil, karaciğer kanal ve kanalcıklarının salgısı üzerine etkileri yoluyla da işler (18, 23).

## **2.2. Safra Kesesi Hastalıkları**

### **2.2.1. Safra Kesesinin Kongenital Hastalıkları**

Safra kesesinin kongenital yokluğu genel popülasyonun 1/7500-1/10000'de görülür. İzole olarak görülebileceği gibi başka malformasyonlarla da birlikte olabilir. Ekstrahepatik safra yolu atrezisi, situs inversus, aspleni veya polispleni, kongenital kalp hastalıkları, safra kesesi agenezisi ile birlikte olabilir. Safra kesesi hipoplazisi, kistik fibrozis ve trizomi 18 ile beraber görülebilir (27).

Safra kesesinin çift olması, ana kanalın tek veya çift olması şeklinde anomaliler görülebilir. Tekli safra kesesi septumlarla bölünebilir; divertiküller olabilir, bu da taş oluşumunu kolaylaştırabilir (27).

### **2.2.2. Safra Kesesi Hidropsu**

Safra kesesinde taş, enfeksiyon, kongenital anomali olmaksızın, safra kesesinin distansiyonudur. En sık Kawasaki hastalığında görülür. Kawasaki hastalığı olan 117 çocukta yapılan ultrasonografi (USG) sonucunda %13,7'sinde safra kesesi hidropsu tespit edilmiştir (28). Kawasaki hastalığı dışında viral hepatitler, streptokok, stafilokok enfeksiyonları, Henoch Schönlein purpurası, hipopotasemi, yenidoğan sepsisi ve total parenteral beslenme gibi durumlarla birlikte görülebilir. Safra kesesi duvarındaki vaskülitte, sistik kanal obstrüksiyonuna bağlı gelişebilir. Vasküler konjesyon ile beraber perivasküler lökosit infiltrasyonu olur (29).

Etkilenmiş hastalarda genellikle sağ üst kadranda ağrısı ile birlikte ele gelen kitle vardır. Ateş, sarılık ve kusma olabilir. Taşsız kolesistitten önemli bir enflamatuvar sürecin olmaması ve genel olarak benign bir seyir olması ile ayırt edilir. Ultrasonografide, safra yollarında genişleme olmaksızın belirgin derecede distandü, eko vermeyen bir safra kesesi görülür. Akut hidrops genellikle konservatif olarak tedavi edilir ve nadiren kolesistektomi veya drenaja gerek duyulur. Kendiliğinden düzelme ve normal safra kesesi işlevine dönüş genellikle birkaç haftalık bir dönem sonrasında görülür.

### **2.2.3. Taşsız Kolesistit (Akalküloz Kolesistit)**

Safra kesesinin enflamasyonu sonucu olur. Çocuklarda nadirdir ancak acil cerrahi girişim gerektirdiğinden tanının hızlı bir şekilde konulması gerekmektedir. Çocukluk yaş grubunda taşsız kolesistite neden olan durumlar hastaların % 50'sinde tanımlanmıştır. Yanık, enfeksiyon, travma, çoklu transfüzyon, cerrahi girişim predispozan faktörler olarak bildirilmiştir (30).

Akalküloz kolesistit etiyolojisi multifaktöriyeldir ve halen patofizyolojisi açıklığa kavuşmuş değildir. İskemi, iskemi/reperfüzyon hasarı, sistemik inflamatuvar cevap ve bilier staz en çok üzerinde durulan mekanizmalardır (31). Safra kesesinin distansiyonu sonrasında sistik kanalın obstrüksiyonu ve sekonder bakteriyel invazyon kolesistite neden olabilir (32). Taşsız kolesistit, sistemik enfeksiyonlar ile birlikte de görülebilir. Leptospiroz, kayalık dağlar humması, tifo, sepsis gibi enfeksiyon hastalıklarında da görülebilir. İmmun yetmezliği olan

hastalarda da fırsatçı enfeksiyonlar taşsız kolesistit yapabilir (33).

Hastalarda sağ üst kadranda ağrı, bulantı, kusma ve ateş olur. Sağ üst kadranda ele gelen kitle olabilir. Lökositoz, lökopeni, artmış karaciğer fonksiyon testleri akalküloz kolesistiti şüphelendirir ama bu testlerin teşhise yönelik değeri düşüktür.

Akalküloz kolesistitte ultrasonografi (USG) ile, safra kesesi duvar kalınlığında artma (>3,5mm), safra kesesi volümünde artma (hidrops), perikolesistik sıvı, sonografik murphy belirtisi ve intramural gaz görülebilir (34).

Kesin tedavi tartışmalıdır. Medikal tedavi hemodinamiyi stabillemek için vazoaaktif ilaçlar ve antibiyotik tedavisini kapsar. Perkutan kolesistostomi ve laparoskopik kolesistektomi yapılabilir.

Akalküloz kolesistit için hastaların mortalite oranı tedaviye bakmaksızın temelindeki ciddi hastalık ve hızla ilerleyen gangren ve perforasyon yüzünden yüksektir (%10 -67) (35).

#### **2.2.4. Biliyer Diskinezi**

Safra taşı olmadan yemekle artan sağ üst kadranda ağrısı ve radyolojik olarak safra kesesi boşalmasında gecikme, safra kesesi disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fonksiyonel dispepsi, irritabl barsak sendromu gibi fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarında enflamatuar hücreler sorumlu tutulmuştur. Erişkinde irritabl barsak hastalığında kolon ve ileumda mast hücrelerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (36). Biliyer diskinezi ve semptomatik safra taşı olan çocuklarda da yapılan çalışmada normallere kıyasla lamina propria ve muskularis mukozada mast hücrelerinin 9-12 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Safra kesesindeki mast hücreleri ağrıya, mast hücrelerinin degranülasyonuna bağlı sensitivite ve mast hücre ürünlerine bağlı safra kesesinde kasılma olması gibi iki farklı mekanizma ile katkıda bulunabilmektedir. Kolesistografide hastalarda kolesistokinin stimülasyonu sonrası safra ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı görülür. Tedavide, laparoskopik kolesistektomi çocuklarda da sıkça kullanılmaya başlamıştır (37).

#### **2.2.5. Kolesistit**

Kolesistit, safra taşlarının sistik kanalda yaptığı tıkanıklığa bağlı olarak safra kesesinde oluşan inflamasyondur. Akut veya kronik olabilir. Çocuklarda genellikle safra taşına bağlı kronik kolesistit görülür. Çocuklarda akut kolesistit gelişmesi büyük olasılıkla devam eden safra kesesi distansiyonu ve mukozal hasarının doruk noktasıdır. Kolesistit patofizyolojisi safra taşı oluşumundaki gibi safra kesesi stazı ile başlar. Staz safra taşı nedeni ile sistik



kanalda oluşan tıkanıklığa veya lokal ödeme bağlıdır. Diğer nedenler büyümüş lenf nodlarına bağlı olarak sistik kanala dışarıdan oluşan bası, safra kesesi torsiyonu, kongenital safra yolu anomalileri ve travma olabilir. İnflamasyonun temel nedeni açık olmamakla birlikte, mekanik distansiyon, iskemi ve bakterilere bağlı olabilir (38).

Tipik klinik belirti, sağ üst kadran ağrısı ile birlikte kusmadır. Distansiyon ve inflamasyon olduğu zaman safra kesesi karın duvarında 9-10 kostalar arasına uzanır ve o bölgede palpasyonda lokalize hassasiyet gelişir. Buna “Murphy” belirtisi denir. Sarılık ve ateş çocukların %25-30’unda görülür ve küçük çocuklarda daha belirgindir. Belirtilerin başlangıç süresi bir haftanın üzerindedir, ancak biliyer koliğin hafif belirtileri yıllar öncesine dayanabilir. Ayrıcı tanıda hepatit, hepatik apse, tümör, gonakokal perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis Sendromu), pankreatit, apandisit, peptik ülser, piyelonefrit ve böbrek taşları düşünülmelidir (38).

Laboratuvar tetkiklerinde genellikle beyaz küre yüksekliği mevcuttur. Aminotransferaz düzeylerinde yükseklik ve hafif bilirubin yüksekliği hastaların %20’sinde görülür. Pankreatit olmadan amilaz düzeyi artabilir. Yüksek bilirubin değerleri ile birlikte, gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde artış, taşın safra kanallarında tıkanıklığa yol açtığını düşündürür (38).

Ultrasonografide safra taşı ile birlikte safra kesesinde dilatasyon ve duvar kalınlığında artış saptanır. Tedavide oral beslenme kesilir, intravenöz sıvı desteğinde bulunulur, gastrik dekompresyon yapılır ve analjezik verilir. Basit vakalarda antibiyotik gerekmez, ancak ateş ortaya çıkar ve klinikte kötüleşme olursa kullanılmalıdır. Seçilmiş taşlı kolesistit vakalarında kolesistektomi uygulanır.

Birçok kolesistit vakası birkaç gün içerisinde düzelir ancak %30 oranında safra kesesi perforasyonu, apse ve ampiyem gibi komplikasyonlar görülebilir (38).

### **2.2.6. Koledokolitiasis**

Çocuklarda ortak safra kanalında taş nadir görülen bir durumdur. Safra kanallarında saptanan taşların çoğu siyah pigment taşları olsa da kolesterol taşları da görülebilir. Her ikisinin de kaynağı safra kesesidir. Daha az sıklıkla görülse de kahverengi pigment taşları safra kanallarında enfeksiyona sekonder oluşabilir (39). Çoğu safra kanal taşlarının ortak safra kanalına kongenital darlık veya stenoz nedeniyle yerleştiğine inanılır (40). Hastalarda sarılık, kusma, sağ üst kadran ağrısı ve bazen de ateş görülür (38).

Laboratuvar bulgularında lökositoz, aminotransferazlar, GGT ve ALP’da yükselme

olur. Ateş varsa kan kültüründe üreme olabilir. Ultrasonografide taş veya safra yollarında dilatasyon görülür. Ultrasonografide tespit edilemeyen taşlar için MR kolonjiografi çekilerek safra ağacı görüntülenebilir (38).

Hastalarda ateş olması kolesistiti düşündürerek geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasını gerektirir. Safra yollarında dilatasyonla birlikte ateş olması taşın alınması ve drenaj amacıyla acil cerrahi girişim gerektirir. Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatografi (ERCP) tanı ve tedavide iyi bir tercihtir. Bu işlemle endoskopik olarak sfinkterotomi yapılarak taşın kanaldan düşmesi sağlanabilir. Ayrıca stenotik alan dilate edilip stent takılabilir (41).

### **2.2.7. Safra Çamuru**

Safra çamuru daha çok kolesterol monohidrat kristalleri, kalsiyum bilirubin granülleri ve diğer kalsiyum tuzlarının safra kesesi mukusu üzerinde katılaşması ile meydana gelir (42). Çamur büyük oranda protein-lipid kompleksi ve müsin içerir (43). Kalsiyum bilirubin granülleri değişmez yapı elemanıdır ve bilirubin her zaman az çözünen formu olan unkonjuge şekilde bulunur (44).

Safra çamurunun kimyasal kompozisyonu klinik durum ile değişir. Total parenteral nütrisyon alan hastalarda çamur primer olarak bilirubin içerir (42). Gebelerde kolesterol monohidrat baskındır. Yüksek doz seftriakson tedavisi alanlarda, çamur kalsiyum-seftriakson kompleksinden oluşur (45).

#### **2.2.7.1. Patogenez**

Safra; lipid, protein, bilirubin ve inorganik anyon gibi birçok unsurdan oluşan kompleks bir solüsyondur. Safra çamuru oluşumu safra kesesi motilitesindeki bozukluk, safra kesesi mukozal fonksiyon anormalliği ve bütün bu unsurlar arasındaki fiziksel ve kimyasal etkileşime bağlıdır. Safra taşlarının çok miktarda çökeltinin toplanmasıyla oluştuğu ve çamur oluşumunun safra taşı oluşumu için gerekli olduğu ileri sürülmüştür (46). Bununla birlikte çamurun birçok hastada kendiliğinden eridiği gerçeği ve safra taşı olan hastaların çok az kısmında çamur saptanması, ikisinin patogenezinin farklı olduğunu desteklemektedir. Yine de safra taşlarının herhangi bir ara form olmadan oluştuğunu söylemek zordur.

#### **2.2.7.2. Etiyoloji**

Safra çamurunun etiyolojisinde de safra taşında olduğu gibi birçok faktör rol oynar. Bunlardan belli başlıları:

**a) Seftriakson:** Seftriaksonun, safra kesesi içerisindeki konsantrasyonu normal serum konsantrasyonunun 20-150 katına ulaşabilmektedir. Seftriakson tedavisi alanlarda safra çamuru daha çok kalsiyum-seftriakson kompleksinden oluşur ve az miktarda kolesterol kristalleri, bilirubin granülleri içerir. USG'de bu çökelti postakustik gölge oluşturan yüksek amplitütlü eko şeklinde görülür ve bu görüntü safra taşı ile karışabilir (47).

Uzun süreli, yüksek doz seftriakson kullanımı ve genç yaşta olmak riski artırır (48). Çamur oluşumu genellikle dokuz günden fazla tedavi alanlarda gözlenirken, çoğu vakada tedavinin kesilmesi ile çözünme gözlenir. Buna rağmen seftriakson tedavisine bağlı gelişen safra taşı, bilier kolik ve akut kolesistit vakaları bildirilmiştir (49). Ancak hastaların büyük kısmı asemptomatiktir.

**b) Ciddi hastalık, Uzun süreli açlık ve TPN:** Ciddi hastalığı olan hastalarda 5-10 gün süren açlıktan sonra safra çamuru gelişebilmektedir. Potansiyel etiyolojik faktör TPN alımıdır. Daha önce hepatobilier hastalığı olmayıp TPN alan hastalarda 3 hafta içerisinde %6, 4-6 hafta içerisinde %50 ve 6 haftadan sonra % 100 oranında çamur geliştiği saptanmıştır (50). Çamur genellikle tedavi süresince devam eder ancak tedavinin kesilmesi ile kaybolur.

Çamur primer olarak kalsiyum bilirubinattan oluşmaktadır. Total parenteral nütrisyon, litojeniteyi ve safradaki bilirubin, kalsiyum, fosfolipid konsantrasyonunu artırarak safra içeriğini değiştirir (51, 52). Ayrıca kolesterol saturasyonu artar ve nukleasyon zamanı kısalır (52, 53). Bu hastalarda safra kesesi dismotilitesi önemli bir faktör olarak sayılmaktadır. Büyük karın cerrahisi, uzun süreli açlık ve TPN alımından sonra dismotilite ve buna bağlı staz gelişebilir (52, 54).

**c) Gebelik:** Gebelik döneminde oluşan safra çamuru kolesterol monohidrat kristallerinden oluşur. Safra çamuru, yüksek safra litojenitesi ve safra kesesi hipomotilitesine bağlı oluşmaktadır. Ayrıca yüksek östrojen seviyeleri indirekt olarak safrada kolesterol saturasyonunu artırır (55-58). Yüksek progesteron seviyesi ise safra kesesi kontraktilitesini inhibe eder (59, 60).

Gebe bayanlarda safra çamuru oranı %26-31, safra taşı oranı %2-3'tür. Bayanların çoğu bu dönemde asemptomatiktir. Birçok kadında taş ve çamur, oluştuktan sonraki ilk bir yılda kaybolur.

**d) Hızlı kilo kaybı:** Birçok çalışmada hızlı kilo kaybı ile safra taşı ve safra çamuru insidansının arttığı saptanmıştır. Kilo kaybına bağlı gelişen safra çamuru ve safra taşları

primer olarak kolesterol içeriklidir. Kilo kaybı sırasında periferik dokulardan mobilize olan kolesterolün safra içine sekresyonu ile açıklanmaktadır. Bu nedenle safradaki ortalama kolesterol saturasyonu artmaktadır (61).

**e) Okreotid:** Okreotid, sentetik somatostatin analogudur. Akromegali, nöroendokrin tümör ve sekretuar ishal tedavisinde kullanılır. Okreotid, somatostatin gibi safra sekresyonunu inhibe etmekte, safra kesesinde su ve Na emilimini arttırmaktadır. Bu da safra konsantrasyonunu arttırmaktadır (62). Çamur kompozisyonu primer olarak kolesterol kristallerinden oluşmaktadır. Akromegali nedeni ile bir yıldan fazla okreotid kullananların %67'sinde safra çamuru, %24'ünde safra taşı oluşmaktadır (63).

**f) Kemik iliği ve solid organ transplantasyonu:** Kemik iliği naklinden 3-5 gün sonra safra çamuru oluşabilir ve çoğu alıcıda 28 gün sonra yaklaşık %67 oranında saptanır (64, 65). Hastaların büyük bir kısmında çamur erimekle birlikte % 25 oranında safra taşına dönüşebilir. Hastalar takip süresince asemptomatiktir. Oluşan çamur primer olarak kalsiyum bilirubinattan oluşur ve nedeni tam olarak açıklanamamıştır (43).

### **2.2.7.3. Klinik Seyir ve Komplikasyonlar**

Safra çamuru, safra taşları gibi genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda sağ üst kadranda ağrısı, bilier kolik ve non-spesifik karın ağrısı olabilir.

Safra çamuru oluşumu için altta yatan neden ortadan kaldırılrsa genellikle safra çamuru çözünür. Ancak, bu neden tekrarlar veya devam ederse safra taşları oluşabilir (66). Safra çamurunun komplikasyon geliştirme oranı ve komplikasyon gelişiminde etkili faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hastaların %10'unda bilier kolik, akut pankreatit, kolanjit gibi komplikasyonların geliştiği tahmin edilmektedir.

### **2.2.7.4. Tanı**

Safra çamurundan şüphelenilen hastada, seçilecek olan ilk tanı yöntemi, özgün, duyarlı, kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeniyle genellikle transabdominal USG'dir. Ultrasonografik görüntü mukus ve safra ile karışık 0,5-1 mm çapında kalsiyum bilirubin granülleri ve kolesterol monohidrat kristallerinden oluşur ve bu oluşum düşük ekojenitede, post akustik gölge vermeyen bir yapı olarak görünür.

Safra çamuru tanısında transabdominal USG'nin duyarlılığı % 55'tir. Endoskopik USG ile safra çamuru görüntüsü transabdominal USG'dekine benzerdir, ancak sensitivitesi yaklaşık %96'dır (67, 68).

Ultrasonografi ile çamurun kimyasal kompozisyonu ayırt edilemez. Safra kesesi içeriğinin direk mikroskopik incelemesi çamuru belirlemede USG'den daha duyarlıdır. Bu nedenle klinik olarak USG'ye göre az kullanılabilir olmasına rağmen tanıda mikroskopik analiz altın standarttır. Ek olarak mikroskopi çamurun çökelti yapısını tanımladığından kimyasal analiz de sağlar. Klinik bulgular kuvvetle desteklemesine rağmen USG ile tespit edilemeyen vakalarda endoskopik USG veya safra mikroskopik incelemesi yapılabilir.

#### **2.2.7.5. Tedavi**

Safra çamuru genellikle başka nedenler için yapılan görüntülemeler ile tespit edilir ve bu durumda tedavi tartışmalıdır. Safra çamuru oluşumunu kolaylaştıran bir etken varsa bu ortadan kaldırılmalıdır. Asemptomatik hastalar gözlenerek takip edilmelidir. Eğer semptom veya komplikasyonlar gelişir ise tedavi önerilmektedir. Komplike olmayan biliyer kolikli hastalar takipte ağrı ve daha ciddi komplikasyonların gelişmesi açısından orta derecede bir risk altındadırlar. Bu hastaların % 30' u asemptomatik kalır. Akut pankreatit gibi daha ciddi komplikasyonlar görülürse tedavi daha etkin olmalıdır.

Safra çamuru için kesin tedavi laparoskopik veya açık cerrahi kolesistektomidir. Eğer hasta cerrahi için yeterli endikasyonları taşııyorsa oral safra asitleri veya perkütenöz kolesistektomi ile drenaj gibi tedavi yöntemleri önerilir. Oral safra asitleri ile tedavi sonrası safra çamurunun tekrarlama riski tam olarak bilinmemektedir.

#### **2.3. Safra Taşı (Kolelithiasis)**

Safra taşları son birkaç yıla kadar çocuklarda nadir görüldüğü varsayılan, sınırlı hastalar ile az sayıda çalışmaların bulunduğu, doğal gelişimi, seyri ve tedavisi hakkında fazla bilgi sahibi olmadığımız bir hastalıktır. Ancak son yıllarda çocuklarda USG'in yaygın olarak kullanılması artan miktarda safra taşı tanısı konmasını sağlamıştır.

Daha sık olarak çeşitli predispozan hastalıklarda görülse de son yıllarda yapılan çalışmalarda hastaların önemli bir kısmında herhangi bir neden bulunamamıştır. Hemolitik hastalıklar, obezite, hiperlipidemi, TPN, prematürite, kronik karaciğer hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik enfeksiyonlar, Down sendromu, kistik fibrozis, Wilson hastalığı, gebelik ve seftriakson kullanımı safra taşı oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir.

Safra taşları içeriklerine göre kolesterol taşları ve pigment taşları olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 2.3.1). Erişkinlerin aksine çocuklardaki safra taşlarının çoğunluğu pigment

taşlarıdır. Erişkinlerde taşların %25-33'ü, çocuklarda da %72'si pigment taşlarıdır (1). Pigment taşları, siyah veya kahverengi olabilir. Siyah pigment taşları kronik hemolitik hastalıklarda, TPN, siroz ve kolestatik karaciğer hastalıklarında daha sıktır. Kahverengi pigment taşları safra kesesi enfeksiyonu ve paraziter enfestasyonlarda görülebilir. Kolesterol taşları safranin kolesterol ile süpersatürasyonu sonucunda safra kesesinde kolesterol monohidrat kristallerinin birikmesi ile oluşur. Obezite, Crohn hastalığı, ve kistik fibrozis'de kolesterol taşları oluşur (Tablo2.3.1).

**Tablo 2.3.1. Safra Taşlarının Özellikleri (38)**

ÖZELLİK	KOLESTEROL TAŞLARI	PİGMENT TAŞLARI	
		SİYAH	KAHVERENGİ
Renk	Beyaz-Sarı	Siyah-Lacivert	Kahverengi-Turuncu
Sayı	Multibl, 2-25mm	Multibl, <5mm	Multibl, 10-30mm
İçerik	Kolesterol monohidrat >%50 Glikoprotein Kalsiyum tuzları	Safra pigment polimerleri %40 Kalsiyum karbonat veya fosfat tuzları %15 Kolesterol %15 Musin glikoproteinleri %20	Kalsiyum bilirubin at %60 Kalsiyum palmitat ve stearate sabunu %15 Kolesterol %15 Musin glikoproteinleri %10
Radyopak	Hayır	Evet (%50)	Hayır
Yerleşim	Safra kesesi-ortak safra yolları	Safra kesesi	Ortak safra kanalı- intrahepatik kanallar
Risk Faktörleri	Hiperlipidemi Obezite Gebelik Doğum kontrol hapları Kistik fibrozis Okreotid	Hemolitik anemi Siroz TPN İleal hastalıklar Seftriakson	Bakteriyel enfeksiyon (E.coli) Paraziter enfeksiyonlar Safra yolu anomalileri
Tekrarlama	Var	Yok	Yok
Cinsiyet	Kız>Erkek	Fark yok	Fark yok
Yaş	Pubertal; yaşla artar	Herhangi bir yaşta; yaşla artar	Herhangi bir yaşta; yaşla artar
Erime	Var	Yok	Yok

### 2.3.1. Safra Taşlarının Oluşumu ve Yapısı

Safra taşlarının gelişimi için safraı içeren elementlerin oranındaki değişiklik, nüve oluşumu (nucleation), safra kesesinin motilitesinde değişiklik veya enfeksiyon gibi faktörlerden biri veya birkaçının gerçekleşmesi gerekir. Enfeksiyon sadece kahverengi pigment taşlarının oluşumunda önemli gibi görünmektedir. Safra taşlarının yerleşimi tipine göre değişir. Kolesterol ve siyah pigment taşları safra kesesinde yerleşirken, kahverengi pigment taşları genellikle ekstrahepatik kanallarda bazen de intrahepatik kanallarda bulunur

(69, 70). Özetle kolesterol taşlarının oluşumu için kolesterolün safraya hipersekresyonu gerekir (71). Siyah pigment taşları safrada bilirubin konsantrasyonunu arttıran çok sayıda hastalıkla ilişkilidir. Çocuklarda ve batı ülkelerinde nadir görülen kahverengi pigment taşlarının oluşumu ise obstrüksiyon ve tekrarlayan enfeksiyonların varlığında gerçekleşir.

### **2.3.1.1. Kolesterol Taşları**

Safranın başlıca organik bileşenleri kolesterol, safra tuzları ve fosfolipidlerdir. Normalde suda çözünmeyen bir madde olan kolesterol sağlıklı bireylerde safrada bulunan diğer önemli iki lipidle (safra asitleri ve fosfolipidlerle) birleşerek suda çözünür hale gelir. Kolesterolün gerçek eriyebilirlik kapasitesi safra kolesterolü ve fosfolipidlerin düzeyine bağlıdır. Safrada kolesterol sekresyonunda artma ve kolesterolün erimesini kolaylaştıran lipidlerde azalma gibi faktörler kolesterolün kristal yapılar halinde çökmesine neden olur (69, 71, 73).

Kolesterol taşları erişkinlerin sık karşılaşılan bir problemidir ve bu konuda geniş araştırmalar yapılmıştır. Kolesterol taşlarının oluşması için;

- 1) Kolesterolün safraya hipersekresyonu,
- 2) Safra kesesi motilitesinin azalması,
- 3) Safra kesesinde artmış müsin üretimi,
- 4) Primer safra tuzlarının daha hidrofobik olan sekonder safra tuzlarına dönüşümünde artış,
- 5) Kolesterol kristallerinin oluşum oranında artış olması gereklidir (69, 71).

Taş oluşum süreci başladıktan sonra bu döngü kendi kendini besler. Örneğin, kolesterolün safraya hipersekresyonu safra kesesi motilitesini azaltır. Bu da kolesterol taşı oluşumuna giden yolun tekrarlamasına yol açarak sonuçta daha fazla kolesterol taşı oluşumuna neden olur.

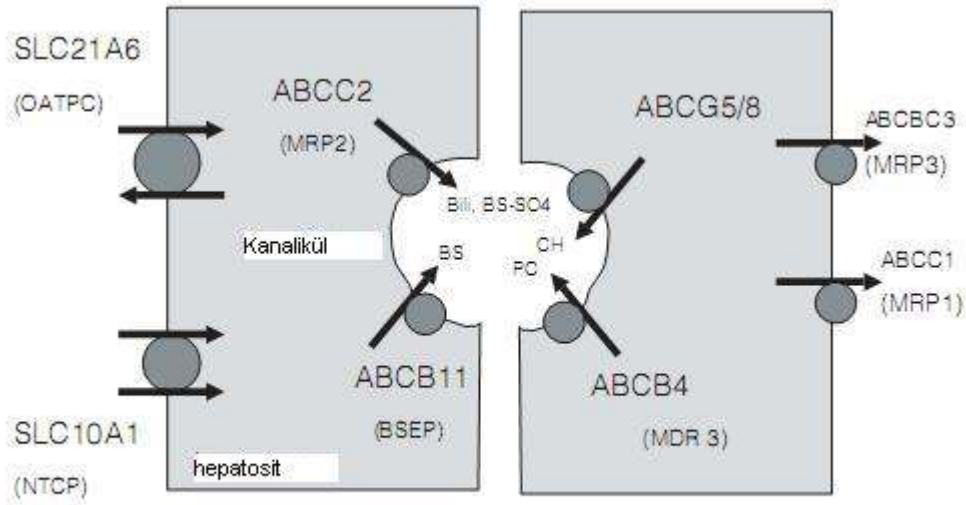
Kolesterol safraya doğrudan veya safra tuzlarının değişiminden gelir. Bu yollar kolesterolün vücuttan eliminasyon yollarıdır (71). Hepatositlerdeki kolesterolün gideceği dört farkı yol vardır.

- 1) Kolesterol hepatositte serbest veya ester formunda depolanabilir.
- 2) Serumda düşük dansiteli lipoprotein olarak geri dönebilir.
- 3) Safraya salınabilir.
- 4) Safra tuzuna dönüştürülebilir.

Son ikisi kolesterolün eliminasyon yollarıdır ve safra oluşumu, içeriği ile en ilgili



olanlarıdır. Kolesterol safraya “ATP binding cassette” (ABC) denilen çift (twinned) sterol yarı taşıyıcılar (half-transporters) olan ABCG5 ve ABCG8 yoluyla salgılanır (72-75). Kolesterolün safra tuzlarına dönüşümü sadece hepatositlerde bulunan bir enzim olan ve aktivitesi safra tuzu konsantrasyonu ile düzenlenen 7 $\alpha$  hidroksilaz enzimi ile başlar. Şekil 2.3.1’de gösterildiği gibi safra tuzları safra içine BSEP veya ABCB11 olarak bilinen bir ihraç pompası ile taşınırken, fosfolipidler kanaliküler membranda “multidrug rezistans proteini” (MDR) olarak bilinen ABCB4 tarafından taşınır (76, 77).

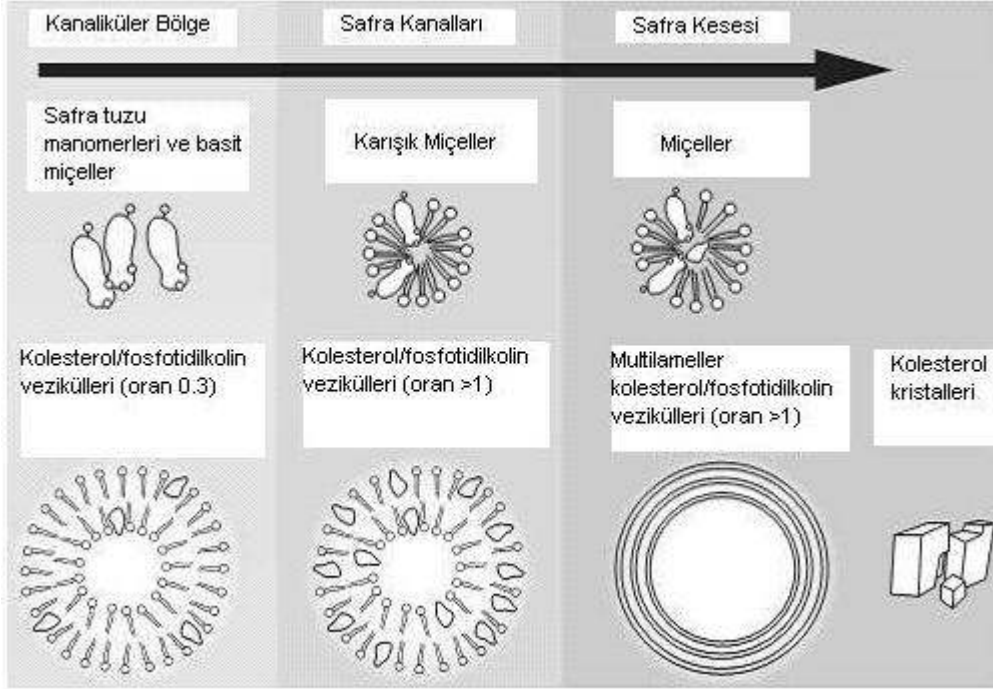


**Şekil 2.3.1.**Safra kompozisyonunun kontrolünde hepatositlerdeki taşıyıcıların rolü (78)

Bu şekilde bir hepatosit çifti, merkezindeki kanalikül ve safra lipidlerinin majör kanalikül taşıyıcıları gösterilmektedir. Safra tuzu salgılayan pompa (BSEP) (ABCB11) safra tuzu (BS) salgılamaktadır. Yarı taşıyıcı ABCG5/8 kolesterolü de (CH) birlikte salgılamaktadır. Multidrug rezistan ilişkili protein (MRP2) (ABCC2) bilirubin konjugatlarını ve sülfatlanmış safra tuzlarını (BS-SO<sub>4</sub>) salgılamaktadır. Multidrug rezistan protein (MDR) 3 fosfolipoprotein (ABCB4) fosfatidil kolini (PC) salgılamaktadır. Hepatositin bazolateral yüzeyinde, organik anyon transporting polipeptid C (OATPC) (SLC21A6) ve Na bağımlı taurocholot cotransporting polipeptid (NTCP) (SLC10A1) safra tuzlarını hepatosit içine taşımakta, MRP3 (ABCC3) tek değerlikli safra tuzlarının dışarı çıkmasına izin vermekte ve MRP1 (ABCC1) muhtemelen unkonjuge bilirubin içeren organik anyonların çıkışına izin vermektedir.

Kanaliküler lümende kolesterol ve fosfatidilkolin vezikülleri oluşur. Daha sonra oluşan bu veziküller miçelleri oluşturmak üzere safra tuzları tarafından çözülür. Daha büyük safra kanallarına gidildikçe safra daha konsantre bir hale gelir ve daha fazla fosfatidilkolin safra tuzları tarafından çözülmüş halde tutulur (79). Miçellerin kolesterol konsantrasyonu artar ve safra kesesi içinde bu kolesterolden zengin veziküller birleşerek kolesterol kristallerinin oluşmasına yol açabilir. Kolesterol safra taşı olan hastaların kolesterol fosfatidilkolin oranları taş olmayanlardan yüksektir (80). Bu hastalar kolesterolü safra tuzları

ve fosfatidilkolinin kolesterolle miçel oluşturma kapasitesinin üzerinde sekrete ederler. Böylece kolesterol saturasyon indeksi 1'den büyük olacak ve safra "metastable" (yarı kararlı) olacaktır (69). Şekil 2.3.2'de vezikül ve miçel oluşumunun fiziksel ve kimyasal yolları gösterilmiştir.



**Şekil 2.3.2.**Safradaki kolesterol kristalizasyonunun yolu (78)

Kolesterol safraya , kolesterol ve fosfatidilkolin vezikülleri şeklinde fazla miktarda salgılanır. Safra kanallarında , miçellerdeki safra tuzlarının konsantrasyonu artarken miçeller tercihen veziküllerdeki fosfatidilkolini kaybeder, safra konsantre hale gelir ve termodinamik olarak dengesiz kolesterol vezikülleri oluşur. Safra kesesi içerisinde bu veziküller kolesterolden zengin bir form olan kolesterol kristallerini oluşturmak üzere birleşirler.

Fosfatidilkolin sekresyonunun kolesterol safra taşları oluşumunu önlemedeki önemi ABCB4 (MDR3) geninde keşfedilen bir defektin, semptomatik intrahepatik ve safra kesesi kolesterol taşı hastalığı ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ile anlaşılmıştır. Kolesistektomi sonrası tekrarlayan kolesterol taşları olan altı yetişkin hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların tümünde ABCB4 mutasyonları saptanmıştır. Bu altı kişiden ikisinde safra tuzlarının kolesterolle aşırı doygun (süpersatüre) olduğu ve fosfatidilkolin konsantrasyonunun düşük olduğu saptanmıştır (81). ABCB4 (MDR3) defektleri aynı zamanda tip 3 familial intrahepatik kolestaz ve intrahepatik kahverengi pigment safra taşları ile de ilişkilidir (70, 82). Kolesterol safra taşlarının oluşması için mikroskopla görülmeyen kolesterol kristallerinin çekirdek oluşturması (nucleation) veya kümeleşmesi (agregasyon) mutlaka gereklidir (73). Çekirdek

oluşumunu kolaylaştıran (pronucleating) ve önleyen (antinucleating) faktörler tanımlanmıştır. İmmünglobulinler, N-aminopeptidaz ve fibronektin çekirdek oluşumunu kolaylaştıran faktörler olarak tanınırken, apolipoprotein A-I çekirdek oluşumunu önleyen bir faktördür (83-86). Bir kere çekirdek oluştuktan sonra daha fazla kolesterol monohidrat kristali, müsin, kalsiyum hatta konjuge olmayan bilirubin bu yapıya eklenir (69).

Kesin olarak tanımlanmış olmasa da insanlarda kolesterol taşlarının oluşumu çevresel faktörlerle genler arasındaki etkileşimden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Farelerde yapılan çalışmalar kolesterol safra taşları ile ilişkili muhtemel genler olan Lith genlerinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Kolesterol safra taşı hastalığının genetiği kompleks genetik geçişe bir örnektir. Bu çalışmalarla bugün belirlenmiş dokuz potansiyel Lith geni mevcuttur (87). Lith 1 geni sağlam olan farelerde fonksiyonunun arttığı böylelikle safra tuzu sekresyon oranlarının arttığı görülmektedir. Lith 2 aynı zamanda multidrug rezistans ile ilişkili protein (MRP) olarak da bilinir ve kanaliküler membranda bulunan bir organik anyon taşıyıcısı olup bilirubin ve glutatyon konjugatlarının salgılanmasını sağlar (88, 89). Diğer aday Lith genleri de müsin regülasyonu ve kolesterol kristalizasyonu ile ilgilidir (90). İnsanlarda bu aday genlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Kolesterol taşları sarı-beyaz renkte, sert, kristalize ve katmanlıdır. Sıklıkla kalsiyum tuzlarını da içeren kahverengi bir çekirdeği vardır. Çekirdek etrafında protein (glikoprotein) ve kalsiyum tuzları (Ca bilirubin, Ca hidroksiapatit, Ca karbonat) daireler halinde birikerek katmansal bir görünüm oluşturur. Kolesterol içeriği % 50'nin üzerinde olup, kalsiyum içeriği minimaldir. Radyopak değildirler. Kolesterol taşları, 2-25 mm çapta ve sıklıkla çok sayıdadır. Bazen safra yollarında da görülebilirler (91).

Batı toplumlarında görülen safra taşlarının % 70'i kolesterol taşlarıdır. Çocuklardaki prevalansı bilinmemekle beraber her iki cinsiyette de yaşla yavaş bir artış göstermektedir. Sıklıkla obez, adolesan kızlarda görülür (38). Yirmibeş yaş altı 96 hastanın olduğu bir seride kız/erkek oranı 4:1 bulunmuştur (92).

Puberte ve özellikle erken menarş, kolesterol taşı insidansında dramatik bir artışa neden olur. Bu olay pubertede görülen östrojen ve progesteron düzeylerindeki artışa bağlanmıştır. Hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı da diğer risk faktörleridir. Seks steroidleri safra stazını indüklemekte ve kolesterol hipersekresyonuna yol açmaktadır. Obezitede artan kolesterol sentezine bağlı olarak kolesterol sekresyonu fazla olduğundan kolesterol taşı oluşumu kolaylaşmaktadır (38, 93).

### 2.3.1.2. Pigment Taşları

Pigment taşları puberte öncesi çocuklarda daha sık görülür. Çocuklarda siyah ve kahverengi olarak tanımlanan iki tür pigment taşı görülür. Pigment taşlarının patogenezi hakkındaki bilgiler kolesterol taşlarından daha azdır. Her iki tür taş oluşumunda da esas yapı maddesi musin glikoproteinleri ile etkileşime giren kalsiyum bilirubin pigmentidir (38).

#### a) Siyah Pigment Taşları:

Siyah pigment taşlarının oluşabilmesi için safrada aşırı miktarda bilirubin bulunması gereklidir (77). Konjuge bilirubin safraya aşırı salınımı, hemolitik hastalıklar, inefektif eritropoez ve bilirubin enterohepatik sirkülasyona girmesine neden olan hastalıklarda gerçekleşir (94, 95). Safrada aşırı miktarda konjuge bilirubin bulunduğunda (örneğin bilirubin süpersaturasyonu)  $\beta$  glukuronidaz enzimiyle veya enzimatik olmayan diğer yollarla dekonjuge edilebilir (69). Bu unkonjuge bilirubin kalsiyum bilirubin olarak bilinen bir kalsiyum tuzu şeklinde çöker. Siyah pigment taşları aynı zamanda kalsiyum hidrojen bilirubin, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, küçük miktarlarda kolesterol (toplam ağırlığın %20'sinden az) ve glikoprotein matriks içinde müsün içerir (71). Kalsiyum bilirubin serbest radikallerle polimerizasyonu ve safra kesesi müsini varlığında muhtemel oksidasyonu siyah pigment safra taşlarının oluşumuna yol açar (71).

Siyah pigment taşları genellikle tanımlanabilen bir risk faktörüne ikincildir. Siyah pigment safra taşları için, taş oluşumuna yol açan altta yatan hastalık (örneğin orak hücreli anemi) genellikle genetik bir temele sahiptir. Çocuklarda pigment safra taşları ile ilişkili hastalıklar üç ana grup altında toplanabilir:

- **Hemolitik Hastalıklar:** Hemolize yol açan hastalıklar genellikle siyah pigment safra taşlarının oluşmasına yol açar. Örneğin orak hücreli anemide kolelitiazis prevalansı yaşla artar. Ultrasonografik bulguların değerlendirildiği bir çalışmada major orak hücreli hemoglobinopatisi olan çocuklardan 6 yaş altında olanların safra taşı prevalansı ihmal edilebilir düzeyde iken on yaş üstünde bu oranın arttığı gözlenmiştir (96). İlginç olarak hemoglobin düzeyi, retikülüsit sayısı ve kan transfüzyonları ile değerlendirilen hemolitik hastalığın şiddetini safra taşları ile doğrudan ilişkili değildir (96). Neticede safra taşları orak hücreli anemi hastalığının belirgin bir özelliğidir ve kolesistektomi bu hastalara uygulanan en sık cerrahi uygulamadır ve açık cerrahi ya da laparoskopik olarak yapılabilir (97).

Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda hastanede kalma süresi daha kısadır ve preoperatif transfüzyon komplikasyonların azalmasına daha fazla katkıda bulunur (97). Herediter sferositozu olan çocuklar da siyah pigment taşları açısından artmış riske sahiptir ve safra taşı olanlarda laparoskopik kolesistektomi, laparoskopik splenektomi ile birlikte güvenle kombine edilebilir (98). Erişkinlerde çok daha yaygın olmasına rağmen çocuklarda da yapay kalp kapakçıkları eritrosit yıkımına ve böylelikle pigment safra taşı oluşumuna neden olabilir (99).

**-Bilirubin enterohepatik döngüsünün artması:** Crohn hastalığı, distal ince bağırsak rezeksiyonu ve kistik fibrozis aşırı miktarda konjuge olamayan bilirubin, bağırsaklardan karaciğere enterohepatik döngüsünün arttığı hastalıklara örnektir (94, 100). Bu hastalıklarda enterohepatik döngünün artmasıyla ilgili öne sürülen mekanizma, terminal ileumda safra tuzlarının malabsorbsiyonunun kalın bağırsakta safra tuzu miktarının artmasına yol açtığı, bu tuzlara bilirubin konjugatlarının eşlik ettiği, bu konjugatların da kolonda bakteriyel glukuronidazlar tarafından hidrolize edildiğidir. Konjuge olamayan bilirubin kalsiyum tuzlarına veya ürobilinoidlere dönüştürülür. Çok miktarda safra tuzu varlığında, unkonjuge bilirubin kolondan karaciğere dönen iyonik olmayan pasif difüzyonu başlamaktadır. Unkonjuge bilirubin hepatositler içine alınarak çoğunlukla glukuronik asitle konjuge edilir ve kanaliküler safraya salgılanır (94, 95).

Kistik fibrozlu çocuk ve erişkinlerde de artmış safra taşı prevalansı görülür. İtalya’da yapılan, kistik fibrozlu 189 hastanın (çocuk ve erişkin) yer aldığı bir çalışmada 25 hastada (%13,2) safra taşı olduğu saptanmıştır (101).

Safra taşları parenteral beslenme uygulanan çocuklarda da sık tespit edilmiştir. Bunlardan ileal rezeksiyon yapılan ve çok sayıda batın operasyonu geçirmiş olan infantlar özellikle yatkındır (102). Parenteral beslenen hastalarda taş oluşumunun asıl sebebi safra stazıdır (103). Bu hastalarda kolesistokinin infüzyonu ile safra kesesi motilitesi sürdürüldüğünde safra çamuru ve dolayısı ile safra taşı oluşumunun azalabileceği rapor edilmiştir (103). Parenteral beslenen prematür yenidoğanlarda safra taşı oluşumu dört aşamalıdır. Bunlar; immatürite nedeni ile azalmış hepatobiliyer akım, safra yollarında staz, safra çamuru ve taş oluşumudur. Gestasyon yaşı azaldıkça kolestaz oranı artar ve 1000 gramın altındaki infantlarda kolestaz oranı %50 kadardır. İki ay süre ile parenteral beslenen infantların % 80’inde kolestaz görülür. İnfantlarda safra asit transportu, safra sekresyonu ve safra akış hızı tam gelişmemiştir. Yetersiz oral beslenme enterohepatik dolaşımı azaltır. On gün süreyle parenteral beslenen infantların % 44’ünde safra çamuru, %5’inde safra taşı

oluştugu görülmüştür. Safra çamuru ve/veya safra taşı prematür infantlarda erişkinlere göre daha erken oluşur. Bu durum özellikle prematür infantlarda safra tuzlarının enterohepatik dolaşımdaki yetersizliğe bağlanmıştır (1, 38). Hepatobiliyer hastalığı olan çocuklar da artmış safra taşı riskine sahiptir (38). Son sayılan iki hastalıkta safra tuzlarının enterohepatik döngüsünü kesintiye uğratan safra tuzu malabsorpsiyonu muhtemel mekanizma gibi görünmektedir.

**-Diğer nedenler:** Siyah pigment safra taşları için diğer risk faktörleri; infantlarda özellikle furosemid, kardiyak transplant hastalarında siklosporin olmak üzere ilaçlar, furosemid kullanımından bağımsız olarak bronkopulmoner displazi ve gram negatif sepsis süt çocukluğu dönemi için risk faktörleridir (104, 105). Down sendromlu çocuklar etyolojisi anlaşılmamış olsa da kolelitiazis için artmış riske sahiptir (106). Çocukluk çağı kanserlerine yakalanıp yaşamakta olan çocuklar nedeni bilinmemekle beraber artmış siyah pigment safra taşı riskine sahiptir (107).

#### **b) Kahverengi Pigment Taşları**

Kahverengi-turuncu renkte, yumuşak, sabunumsu veya yağlı yapıdadırlar. Sıklıkla intrahepatik ve eksrahepatik safra yollarında oluşur ve %50 oranında koledokta görülürler. Cinsiyet farkı belirgin değildir.

Kahverengi pigment taşları tabakalar halindedir ve bakterilerin hücre iskeleti, kalsiyum bilirubin tuzları, kolesterol ve yağ asitlerini içerir (71). Bu taşlar obstruksiyon ve böylelikle enfeksiyona neden olan kolesterol veya siyah pigment taşlarının varlığında oluşurlar. Vakaların % 90'ından fazlasında safrada *Escherichia coli* izole edilir. Çocuklarda özellikle *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Salmonella* enfeksiyonları ile birliktelik gösterir (38). İntrahepatik kahverengi safra taşları MDR3 ve fosfatidilkolin transfer proteininin azalmış ekspresyonu ve artmış 3-Hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz enzim aktivitesinin artmasıyla ilişkilidir (70).

Enfekte olmuş safrada sıklıkla staz görülür. Stazla birlikte enfeksiyon varlığı fazla miktarda musin salgılanmasına yol açarak taş oluşumu için glikoprotein çekirdeği oluşumuna neden olur. Bakteriler aynı zamanda beta glukoronidaz, fosfolipaz A<sub>1</sub> ve konjuge safra asit hidrolaz salgılayarak, bilirubin glukoronid, lesitin ve serbest safra asidi oluşturur. Lizolesitin dışındakiler kalsiyum ile çökerek taş oluştururlar. Kahverengi pigment taşları Caroli hastalığı, intra ve eksrahepatik koledok kisti gibi safra yolu anomalilerinde de görülebilirler (38).

### **2.3.2. Epidemiyoloji**

Safra taşı hastalıkları Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen ve en fazla maliyete neden olan sindirim sistemi hastalığıdır. Yılda yaklaşık 1 milyon hastane yatışına ve 700000 kolesistektomiye neden olmaktadır (108). 2001 yılında yıllık 6 milyar dolardan fazla tedavi maliyeti olduğu tahmin edilmiştir (109). Safra kesesi hastalığı çocuklarda nadir olduğundan tedavi için harcanan para bu bütçenin küçük bir kısmına tekabül etmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda safra taşı prevalansı Avrupa'da %10-15, Afrika ve Asya'da %3-5 oranında saptanmıştır (110). Amerika'da etnik gruplar arasında kolesterol safra taşlarının prevalansı belirgin farklılıklar gösterir. Amerika'nın yerlileri en yüksek orana sahiptir. Örneğin Arizona'da bir kabile olan Pima Hindistanlıları'nda safra taşı prevalansı %48,6 bulunmuştur (111). Safra taşı olan hem erişkin hem de çocuk hastaların çoğu asemptomatik olduğundan safra kesesi hastalığının gerçek prevalansını belirlemek zordur. Daha önce yapılan çalışmalarda çocukluk çağında safra taşı prevalansı % 0,13 ve % 0,22 olarak saptanmıştı (112, 113). Ancak son yıllarda 4200 ultrasonografik bulgunun incelendiği bir çalışmada çocuklarda safra taşı prevalansı %1,9, safra çamuru prevalansı ise %1,46 olarak saptanmıştır (114).

### **2.3.3. Etiyoloji**

Safra taşı gelişiminde yaş önemli bir risk faktörüdür ve tüm gruplarda yaşla birlikte sıklık artmaktadır. Çocukluk yaş grubunda ise adölesan grupta en sık olarak görüldüğü saptanmıştır (114,115).

Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada safra taşı oluşumunda kız cinsiyetin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilirken, çocukluk yaş grubunda özellikle adölesan grupta kız cinsiyetin baskınlığı göze çarpmakta olup diğer yaş gruplarında cinsiyet farkı saptanmamıştır (114-116).

Hemolitik hastalıklar en önemli risk faktörleri arasındadır ve özellikle 6-12 yaş arasında saptanan safra taşlarının en sık nedenidir (114, 116). Pozitif aile hikayesi özellikle kolesterol taşları gelişimde önemlidir ve bir çalışmada çocuklarda en önemli faktör olarak saptanmıştır (115). Obezite safra taşı gelişiminde major risk faktörlerinden birisidir ve temel olarak kolesterolün artmış hepatik sekresyonuna bağlıdır. Total parenteral nutrisyon alan hastalarda, açlığın sebep olduğu safra kesesi hipomotilitesi ve safra stazı safra çamuru ve safra taşı oluşumuna neden olabilmekte ve en sık infantlarda görülmektedir. Adölesan

gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve artmış parite safra taşı gelişimini kolaylaştırmaktadır (117). Sistemik hastalıkların safra taşı ile birlikteliği özellikle 5 yaş altında görülmektedir. Sefriakson kullanımı da safra çamuru ve taşının oluşumunda önemli bir faktördür ve genellikle 9 günden fazla tedavi alanlarda gözlenmektedir. Kronik karaciğer hastalıkları, kistik fibrizis, geçirilmiş karın cerrahisi, spinal kord yaralanması ve cerrahisi, Wilson hastalığı diğer risk faktörlerindedir (38, 114). Down sendromu olan hastaların % 6,9'unda safra taşı, % 2,1'inde safra çamuru saptanmıştır. Bu hastalarda intrauterin hiperkolesteroleminin safra taşlarına neden olduğu ileri sürülse de bu teori henüz kesin değildir (118).

Tüm bu risk faktörleri ile birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda çocuklarda idiyopatik safra taşlarının giderek arttığı ve en önemli grubu oluşturduğu saptanmış olup bu oranın% 52,5 olduğu tespit edilmiştir (115).

#### **2.3.4. Klinik**

Safra taşları yaklaşık olarak hastaların % 80'inde asemptomatiktir ve USG'de tesadüfen saptanır (119). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, çocuklarda hastaların üçte birinin asemptomatik olduğu saptanmıştır. Tanı konduktan sonra ağrı veya komplikasyon geliştirme riski düşüktür. İlk yıl %1-4, beş yılda %10, on yılda %20 hastada semptom gelişir (120).

Semptomatik çocuklar iki gruba ayrılabilir. Tipik biliyer semptomlar ile kendini gösteren kolik ağrı ve atipik semptomlar. Kolik ağrı genellikle dalgalanma göstermeden aniden ortaya çıkan, aralıklı ve şiddetli bir ağrıdır ve şiddeti hastaların üçte ikisinde pik seviyeye ulaşır. Semptomlar 1-5 saat içerisinde kademeli olarak gerileme eğilimindedir. Ancak, semptomlar özellikle beş saatin üzerinde devam ederse akut kolesistit gibi komplikasyonlardan şüphelenilmelidir. Visseral ağrı, taşın sistik kanal veya ampullada sıkışması sonucunda safra kesesi ve/veya safra yollarında gelişen distansiyonun viseral alıcı nöronları aktive etmesi sonucu oluşur (121). Ağrı taşın safra kesesin lümenine yada ortak safra kanalına dönmesi veya ampulladan geçerek duodenuma ilerlemesi ile tekrarlar. Ağrı genellikle yemeklerden sonra sağ üst kadranda veya epigastriuma lokalize olmakla birlikte bazen de sağ omuza, göğse ve retrosternal bölgeye yayılabilir. Bulantı ve kusma eşlik edebilir. Hastaların % 90'ında kolik atak on yıl içinde tekrarlar (2/3'ünde ilk iki yılda). Biliyer kolik, çocuklarda genellikle adolesan dönemden sonra görülür (121).

Hastaların bir kısmında ise kolik ağrı olarak tanımlanamayan non-spesifik ağrı olur. Bu ağrıya dispeptik yakınmalar eşlik edebilir. Non-ülser dispepsi veya irritabl barsak sendromuna benzer semptomlara neden olabilir (114). Nekrotizan enterokolit veya TPN alımı



öyküsü olan prematür ve infantlarda beslenmeden sonra görülen huzursuzluk safra taşı olasılığını düşündürmelidir (38).

### **2.3.5. Laboratuvar**

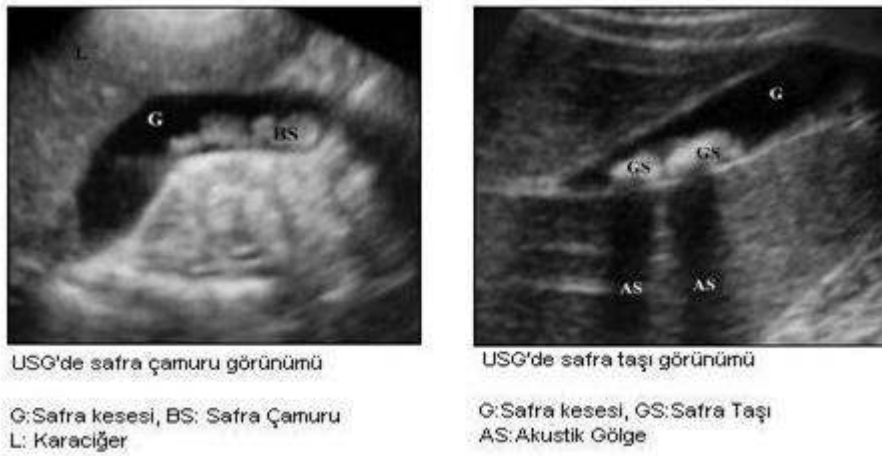
Laboratuvar bulguları çoğu hastada normaldir. Hastaların bir kısmında alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ve GGT yüksekliği olabilir. Özellikle hemolitik hastalığı olanlarda anemi ile birlikte, retikülositoz, direk coombs pozitifliği, bilirubin yüksekliği ve periferik yaymada hemoliz bulguları görülebilir. Koledok veya hepatik kanaldaki taşlarda karaciğer enzimleri ile birlikte bilirubin yüksekliği de olabilir. Obez hastalarda yüksek serum kolesterol ve lipid düzeyi saptanabilir. Ortak safra kanalındaki taşlar pankreatik kanalın geçici tıkanıklığına yol açarak serum amilaz düzeylerini yükseltebilir.

### **2.3.6. Tanı**

Düz röntgen grafileri safra taşı şüphesinde uygun bir araştırma tetkiki değildir. Bununla birlikte tüm safra taşlarının %10-15'i radyopak taşlardır ve genellikle başka amaçlarla istenmiş grafilerde safra kesesinde, ortak safra kanalında, hatta bazen intrahepatik safra kanallarında safra taşları saptanabilir (122). Ultrasonografi safra taşlarının tanısında kullanılacak en iyi yöntemdir. Non-invazif, güvenli, kolay yapılabilir ve düşük maliyetlidir. Safra taşı tanısında % 95 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Safra kesesinin ultrasonografisi 4 saat açlıktan sonra bakıldığında en iyi sonucu verir. Ön karın duvarına bir prob yerleştirildiğinde safra kesesi genellikle karaciğer yüzeyinin hemen altında sağ ve sol loblar arasında bulunur. Safra taşları sistik kanal veya ortak safra kanalında olmadıkları sürece genellikle safra kesesi lümeni içinde hareketli ve posterior akustik gölgelerle parlak ekojenik özellik gösterirler (123) (Şekil 2.3.3). 1 mm kadar boyutu olan küçük taşlar ultrasonografide tanınabilir (122). Eğer safra taşları ortak safra kanalı içerisinde ise genellikle kanalda dilatasyon, eşlik eden bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Ultrasonografi ayrıca safra kesesinin boyutu, duvar kalınlığı, perikolesistik sıvı, hepatik kanal ve ortak safra kanalının boyutu, karaciğer ve pankreas parankimi hakkında bize bilgi verir. Bunların aksine koledokolitiazis tanısında taşların küçük olması ve lokalizasyonları nedeni ile intestinal gaz altında kaldıklarından tanıda USG'nin yeri sınırlıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) safra taşlarının pankreatik kanalda yol açabileceği tıkanıklığa sekonder gelişen inflamasyonu göstermek için pankreası ve akut kolesistitin

komplasyonlarından şüphelenildiğinde safra yollarını görüntüleme de kullanılır. Safra ile aynı radyolojik dansiteyi gösterebildikleri için ve bu nedenle BT’de görülemeyebilecekleri için safra taşlarını belirlemede USG kadar yararlı değildir (123). Pankreasın ve biliyer ağacın Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi (MR kolanjiyopankreatikografi) BT’den daha üstündür. Bununla birlikte ERCP ekstrahepatik ve intrahepatik safra kanallarını tanımlamada en iyi seçenek olmaya devam etmektedir. Çünkü mükemmel bir görüntüleme aracı olmasının yanısıra, safra kanallarını etkileyen taşların ortak safra kanalından uzaklaştırılması sfinkterotomi gibi tedavi girişimlerinin de yapılması mümkündür.



**Şekil 2.3.3.** Ultrasonografide safra taşı ve safra çamuru görünümü

### 2.3.7. Tedavi

Asemptomatik hastalar için semptom ve komplasyon gelişme riski az olduğundan klinik ve USG takibi önerilmektedir(115). Yapılan bir çalışmada non spesifik karın ağrısı olan ve asemptomatik olan hastalarda safra taşının herhangi bir komplasyonu gelişmemiştir. İnfant büyüdükçe hepatobiliyer enzim sisteminin olgunlaşması sonucu taşın spontan olarak kaybolma şansı bulunmaktadır. Total parenteral nütrisyonla bağlı gelişen taşlarda spontan düzelme gözlenmiştir. Total parenteral nütrisyon alma süresi az olan asemptomatik hastalarda izlem önerilmektedir (1, 93). Down sendromlu hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve % 28,9 oranında spontan erime gözlenmiştir (118). Semptomatik hastalar için kolesistektomi önerilmektedir. Laparoskopik kolesistektomi günümüzde kolesistektomi gereken çocuklarda tercih edilen cerrahi prosedürdür (124). Düşük oranda post operatif komplasyon (%3) ve post kolesistektomi sendromuna (%4,7) sahiptir. Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastaların açık kolesistektomi yapılanlara kıyasla daha az hastanede

kalış süresi ve daha az analjezik gereksinimi olduğu kanıtlanmıştır (125). Açık kolesistektomi çocuklarda sadece laparoskopik kolesistektominin rölatif olarak kontrendike olduğu veya güvenli olarak tamamlanamayacağı durumlarda uygulanır. Çocuklarda ortak safra kanalında da safra taşları görülebildiğinden intraoperatif kolanjiografiyi rutin olarak öneren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda hastaların % 18'sinde ortak safra kanalında taş saptamıştır (126). Çocuklarda ERCP koledokolitiaziste ortak safra kanalındaki taşları uzaklaştırmak için kullanılan bir diğer seçenektir. Bu yöntem ile sfinkterotomi yapılabilmektedir. Ancak biliyer patoloji nedeniyle ERCP yapılan çocuklarda erişkinlerden daha yüksek komplikasyon oranları rapor edilmektedir. Bir seride ERCP sonrası onbeş çocuktan altısında pankreatit ve birinde işlem sonrası kanama bildirilmiştir (127). Bir başka çalışmada safra taşı nedeni ile ERCP yapılan hastalarda yüksek oranda post kolesistektomi sendromuna rastlanmıştır (114).

Cerrahi dışı tedavi safra tuzlarının verilmesi veya extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) 'dir. Ursodeoksikolik asit ve kenodeoksikolik asit kullanılmakta olan iki safra tuzudur. Bunların her ikisi de safraya kolesterol sekresyonunu azaltarak safranın kolesterole desatüre hale gelmesine neden olmaktadır (128). Tedavi dozlarında kenodeoksikolik asit hastaların %50'sinde ishale neden olmakta ve erişkin hastaların sadece %14,5'inde 2 yıllık tedavi sonrasında taşların kaybolmasına neden olabilmektedir (129). Ursodeoksikolik asit tedavisi ishale daha az neden olmaktadır ve yan etkileri daha azdır. Vakaların büyük çoğunluğunda safra taşının erimesinde etkisiz olduğu saptanmış ek olarak çözünen safra taşlarının %50 oranında tekrarladığı görülmüştür. Bunun yerine semptomatik hastaların büyük çoğunluğunun semptomların ortadan kalkması üzerine olumlu etkileri vardır. Extracorporeal shock wave lithotripsy kompitorize USG ile taşa yüksek amplitüdü basınç dalgalarının yönlendirilmesi suretiyle ile çalışan bir yöntemdir. Sadece radyolüsen olan taşlar bu yöntem ile tedavi edilebilir ve ESWL ile amaç ya taşı safra kesesinin atabileceği küçüklükte parçalara bölmek ya da ufak parçalara ayrılan taşın kimyasal eriticilerle daha çabuk erimesini sağlamaktır.

### **2.3.8. Komplikasyon**

Safra taşı olan hastalarda kolesistit, koledokolitiazis, assenden bakteriyel kolanjit veya pankreatit gibi komplikasyonlar görülebilir. Ateş ve lökositoz ile birlikte inatçı ağrı ve kusmanın olması komplikasyon geliştiğinin göstergesi olabilir. Israrla devam eden ağrı ile birlikte ateş ve sarılığın olması Charcot triadı olarak bilinir ve akut kolanjiti düşündürür. İntrahepatik safra taşı olan olgularda tekrarlayan piyogenik kolanjit atakları olabilir.



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bölümünde, Eylül 2004 - Eylül 2009 tarihleri arasında safra taşı tanısı ile izlenen hastalar poliklinik kayıt defterinden belirlendi. Yaşları 0-18 yıl arasında olup, dosya bilgilerine ulaşılan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.

#### 3.1. Hasta Grubu

Safra taşı tanısı USG bulgularına dayanıyordu. Ultrasonografide safra taşı, safra kesesi içerisinde veya safra yollarında akustik gölge oluşturan “ekojenik fokus” olarak tanımlandı. Safra çamuru tanısı ise gölge oluşturmayan, lümen içerisinde ekojenik çökelti olarak tanımlandı (5). Sadece safra çamuru olan hastalar çalışmaya alınmadı, safra taşı ile birlikte safra çamuru olan hastalar safra taşı olarak kabul edilip, çalışmaya dahil edildi.

Safra taşı saptanan hastalar yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, fizik inceleme bulguları, risk faktörleri, eşlik eden ek hastalıklar, ailede safra taşı öyküsü, rutin laboratuvar tetkikleri, abdominal USG bulguları, takip ve tedavi yaklaşımları ile sonuçları açısından kayıtlı dosya bilgileri üzerinden değerlendirildi.

#### 3.2. Yaş grupları

Hastalar yaşa göre dört gruba ayrıldı:

Grup 1: <1 yaş

Grup 2: 1-5 yaş

Grup 3: 6-11 yaş

Grup 4: 12-18 yaş

#### 3.3. Semptomlar

Hastalar semptomlarına göre semptomu olanlar ve semptomu olmayanlar (asemptomatik) olarak ikiye ayrıldı. **Aseptomatik** hastaların tanısı safra taşı ile ilişkili olmayan nedenlerle (tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve Down sendromu gibi hastalara tarama amacı ile) yapılan USG tetkiklerinde taş görülmesi nedeniyle konulmuştu. **Semptomatik** hastalar da, safra taşına özgü semptomları olanlar ve safra taşına özgü olmayan semptomları olanlar (atipik semptomlar) olmak üzere ikiye ayrıldı.

**Safra taşına özgü semptomlar**; biliyer kolik ağrı, kusma, sarılık ve koyu idrar olarak kabul edildi. **Kolik ağrı**; sağ üst kadranda veya epigastriuma lokalize, sırt veya sağ omuza da yansıyabilen, ani gelişen ağrı olarak tanımlandı.

**Atipik semptomlar** ise spesifik olmayan karın ağrısı, bulantı, ateş ve ishal olarak kabul edildi.

### **3.4. Fizik inceleme bulguları**

Hasta dosyalarından; vücut ağırlığı ve boy persentil değerleri, vücut kitle indeksi (VKİ), sarılık, solukluk, ateş, sağ üst kadranda hassasiyeti, karında hassasiyet, hepatomegali ve splenomegali bulguları değerlendirildi. Vücut kitle indeksi persentili >95p olanlar obez kabul edildi.

### **3.5. Risk Faktörleri**

Tüm hastalar hemolitik hastalıklar, obezite, seftriakson veya herhangi bir ilaç kullanım öyküsü, prematürite, TPN alım öyküsü, Down sendromu, ve diğer risk faktörleri açısından (kistik fibrozis, kronik karaciğer hastalıkları, Wilson hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıkları) değerlendirildi. Safra taşı için risk faktörü saptanamayan hastalar idiyopatik olarak kabul edildi.

Hastalar tanı anında eşlik eden safra taşı dışındaki ek hastalıklar açısından değerlendirildi. Ailede safra taşı öyküsü değerlendirildi.

### **3.6. Laboratuvar**

Hastaların tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma, direk coombs, AST, ALT, GGT, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ve serüloplazmin sonuçları dosya bilgilerinden kayıt edildi.

Hemoglobin değerleri yaşına göre normal alt sınırın altında olan hastalar anemi olarak kaydedildi (130).

Eritrositin, eritrosit içi veya dışı faktörler nedeni ile beklenenden daha erken yıkılmasına bağlı oluşan hemolitik anemi tanısı; anemi, retikülositoz, periferik yaymada hemoliz, bilirubin yüksekliği bulguları değerlendirilerek kondu (131).

Ultrasonografide safra taşının yeri, sayısı, büyüklüğü, safra yollarında dilatasyon ve varsa ek USG bulguları (hepatomegali, splenomegali, hepatosteatoz) değerlendirildi. Safra taşının yeri, kese içerisinde, sistik kanalda, koledokta ve hepatik kanalda olmak üzere

tanımlandı. Safra taşı sayısı, bir olanlar ve birden fazla olanlar şeklinde tanımlandı. Safra taşı büyüklüğü 0-5 mm arası, 5-10 mm arası, 10-15 mm arası, 15-20 mm arası ve 20 mm'den büyük olanlar şeklinde sınıflandırıldı.

### 3.7. Tedavi

Hastalar ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi alanlar, cerrahi tedavi olanlar ve herhangi bir tedavi almadan takip edilenler şeklinde üç gruba ayrıldı. Ursodeoksikolik asit 15-20 mg/kg dozunda verilmişti.

### 3.8. İzlem ve Komplikasyonlar

Hastaların tanı tarihinden sonraki üçer aylık aralıklarla yapılan klinik ve ultrasonografik kontrolleri değerlendirildi. En az üç ay izlem süresi olan hastaların son kontrollerindeki durumlarına göre; a) Ultrasonografide taşın kaybolması **tam düzelme**, b) Semptomatik olan hastaların semptomlarının düzelmesi ise **klinik yanıt** olarak değerlendirildi.

**Akut kolesistit**; safra kesesinin akut inflamasyonu, sağ üst kadranda ağrısı ile ilişkili transmural ödem ve artmış beyaz küre sayısı olarak tanımlandı. **Kolanjit**; ateşle birlikte sağ üst kadranda ağrı, artmış beyaz küre sayısı ve obstrüktif sarılık olarak tanımlandı. **Akut pankreatit**; akut karın ağrısı ve serum amilaz değerinin en az üç kat artması olarak tanımlandı. Hastalar gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

### 3.9. İstatistik

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Verileri değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  Standart sapma (SD) ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

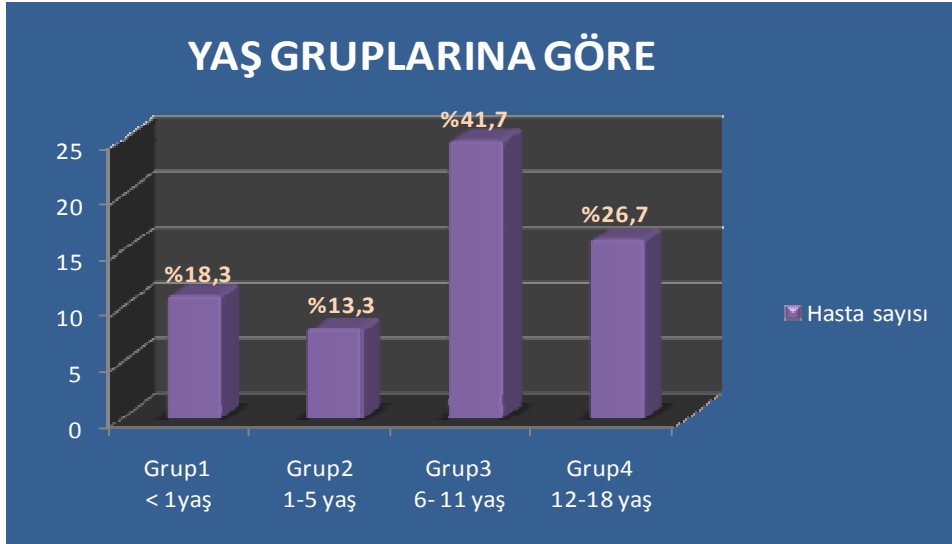
Veriler normal dağılıma uymadığı için grupların ikili karşılaştırmasında “Mann-Whitney U” kullanılmıştır ve bu testte istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise “Ki kare testi( Chi square test)” kullanılmış ve bu testte istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümünde, Eylül 2004 - Eylül 2009 tarihleri arasında, poliklinik kayıt defterinden, safra taşı tanısı aldığı belirlenen 76 hastadan 60'nın dosya bilgilerine ulaşıldı.

Çalışma grubunu oluşturan 60 hastanın 38'i kız (%63,3), 22'si erkek (%36,7) olup ortalama yaşları  $7,8 \pm 5,1$  yıl (0,25-18 yıl) olarak saptandı.

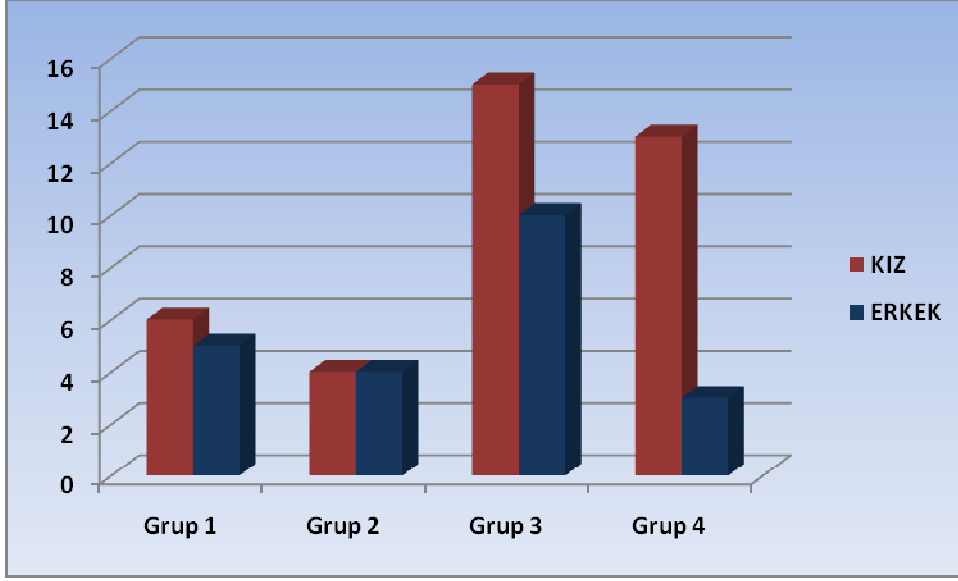
Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde olguların 11'i (%18) 1 yaş altında (grup 1), 8'i (%13) 1-5 yaş arası (grup 2), 25'i (%42) 6-11 yaş arası (grup 3), 16'sı (%27) ise 12-18 yaş arasında (grup 4) idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Yaş Gruplarına Göre Hasta Dağılımı

Yaş gruplarına göre cinsiyetlerin dağılımına bakıldığında, grup 1'deki hastaların 6'sı (%54,5) kız, 5'i (%45,5) erkek, grup 2'deki hastaların 4'ü (%50) kız, 4'ü (%50) erkek, grup 3'teki hastaların 15'i (%60) kız, 10'u (%40) erkek, grup 4'teki hastaların 13'ü (%81,3) kız, 3'ü (%18,7) erkekti. Son grupta kızların yüzdesi belirgin olarak fazlaydı (Şekil 4.2).





Şekil 4.2. Yaş Gruplarına Göre Cinsiyetlerin Dağılımı

Olgular safra taşı oluşumu için belirlenmiş risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde; 15'inde (%25) seftriakson kullanımı, 6'sında (%10) hemolitik hastalık, 5'inde (%8,3) Down sendromu, 4'ünde (%6,7) obezite, 2'sinde (%3,3) TPN ve sepsis, birer hastada da (%1,7) inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı (KKKH) mevcuttu. Yirmialtı (%43,3) hastada herhangi bir risk faktörü saptanamadı ve bunlar idiyopatik olarak değerlendirildi (Tablo 4.1).

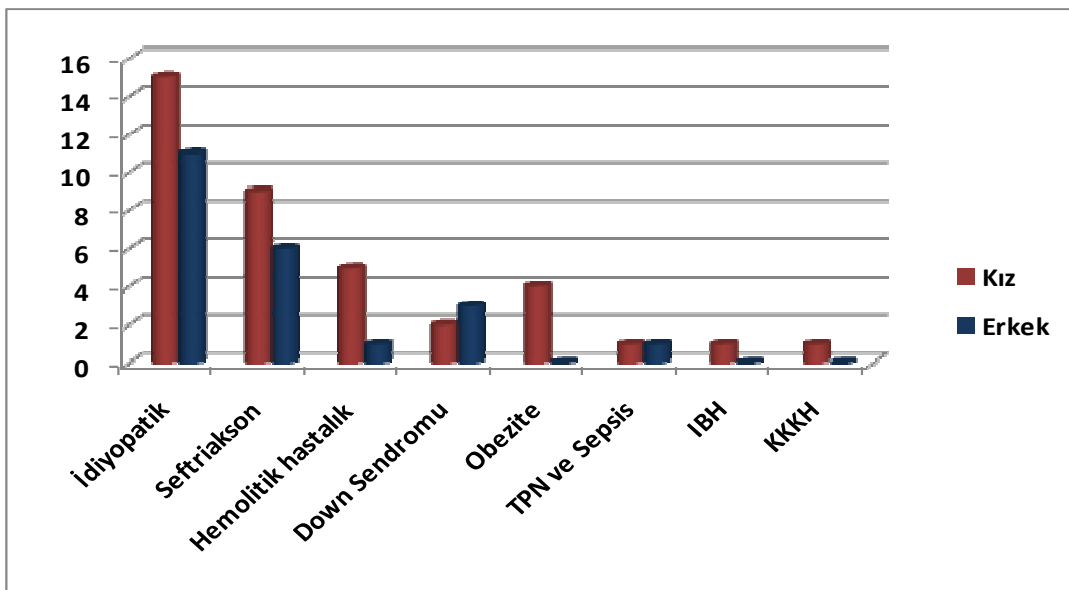
Bazı hastalarda birden çok risk faktörü vardı; TPN alan hastaların her ikisi de prematüreydi ve sepsis nedeni ile tedavi almışlardı. Hemolitik hastalığı olan iki hastada aynı zamanda seftriakson kullanma öyküsü mevcuttu.

**Tablo 4.1.** Risk faktörlerine göre hastaların dağılımı

<b>RİSK FAKTÖRÜ</b>	<b>HASTA SAYISI</b>	<b>%</b>
<b>Seftriakson kullanımı</b>	15	25
<b>Hemolitik hastalık</b>	6	10
<b>Down Sendromu</b>	5	8,3
<b>Obezite</b>	4	6,7
<b>TPN ve Sepsis</b>	2	3,3
<b>İBH</b>	1	1,7
<b>KKKH</b>	1	1,7
<b>İdiyopatik</b>	26	43,3

TPN: Total parenteral nütrisyon, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, KKKH: Kronik kolestatik karaciğer hastalığı

Cinsiyete göre risk faktörleri değerlendirildiğinde, hemolitik hastalığı olanların %83,3'ü, obez hastaların da %100'ü kız idi, diğer gruplarda cinsiyet açısından belirgin fark yoktu (Şekil 4.3).



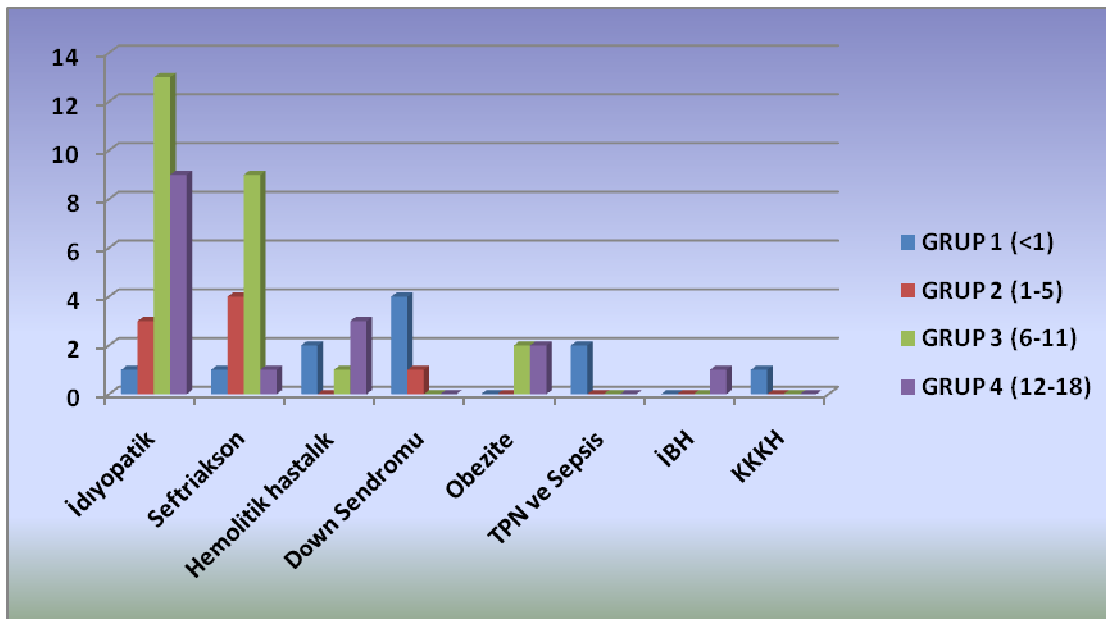
**Şekil 4.3.** Cinsiyete Göre Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde; Grup 1'deki (1 yaş altı) 11 hastanın 4'ünde (%36,4) Down sendromu, 2'sinde (%18,2) prematürite ve sepsis, 2'sinde (%18,2) hemolitik hastalık (biri hemolitik üremik sendrom diğeri glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği), 1'inde (%9,1) seftriakson kullanımı ve yine 1'inde (%9,1) kolestatik karaciğer hastalığı mevcuttu, 1 (%9,1) hastada risk faktörü belirlenemedi.

Grup 2'deki (1-5 yaş) 8 hastanın 4'ünde (% 50) seftriakson kullanımı vardı. Bir hasta (%12,5) Down sendromu nedeniyle izleniyordu, 3 (%37,5) hastada ise risk faktörü saptanmadı.

Grup 3'de (6-11 yaş) 25 hasta vardı ve bunların 9'unda (%36) seftriakson kullanımı, 2'sinde (%8) obezite ve 1'inde (%4) hemolitik hastalık (ilaca bağlı geçici hemolitik hastalık) saptanırken, 13 (%52) hasta idiyopatik olarak değerlendirildi.

Adölesan yaş grubunu (Grup 4) oluşturan 16 hastanın ise 3'ünde (%18,8) hemolitik hastalık (hereditör sferositoz), 2'sinde (%12,5) obezite, birer hastada da (%6,3) inflamatuvar bağırsak hastalığı ve seftriakson öyküsü vardı, 9 (%56,3) hastada risk faktörü saptanmadı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Risk Faktörlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Hastaların ailelerinden alınan öyküye dayanarak 11'inde (%18,3) ailede safra taşı öyküsü mevcuttu. Adölesan yaş grubundaki 16 hastanın 5'inde (% 31) safra taşı öyküsü saptandı.

Hastalar başvuru sırasındaki yakınmalarına göre değerlendirildiğinde; 45'inin (%75) semptomatik, 15'inin (%25) asemptomatik olduğu görüldü. Semptomatik olanların 21'i (%46,6) safra taşına özgü yakınmalar gösterirken, 24'ünün yakınmaları özgül değildi (Tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** Hastaların semptomları ve yaş gruplarına göre dağılımı

<b>Yaş grupları (Yıl)</b>					
	0-1	1-5	6-11	12-18	Toplam hasta
<b>SEMPTOMATİK</b>	3	6	21	15	45 (%75)
<b>Tipik yakınmalar</b>	3	1	9	8	21 (%46,6)
• Kusma	2	1	9	7	19 (%31,7)
• Akut kolik ağrı	-	-	5	5	10 (%16,7)
• Sarılık	1	-	-	1	2 (%3,3)
• Koyu renk idrar	-	-	-	1	1 (%1,7)
<b>Atipik yakınmalar</b>	-	5	12	7	24 (%53,4)
• Non-spesifik karın ağrısı	-	3	15	9	21 (%35)
• Bulantı	-	-	7	10	17 (%28,3)
• Ateş	-	4	5	2	11 (%18,3)
• İshal	-	3	1	1	5 (%8,3)
<b>ASEMPTOMATİK</b>	8	2	4	1	15 (%25)

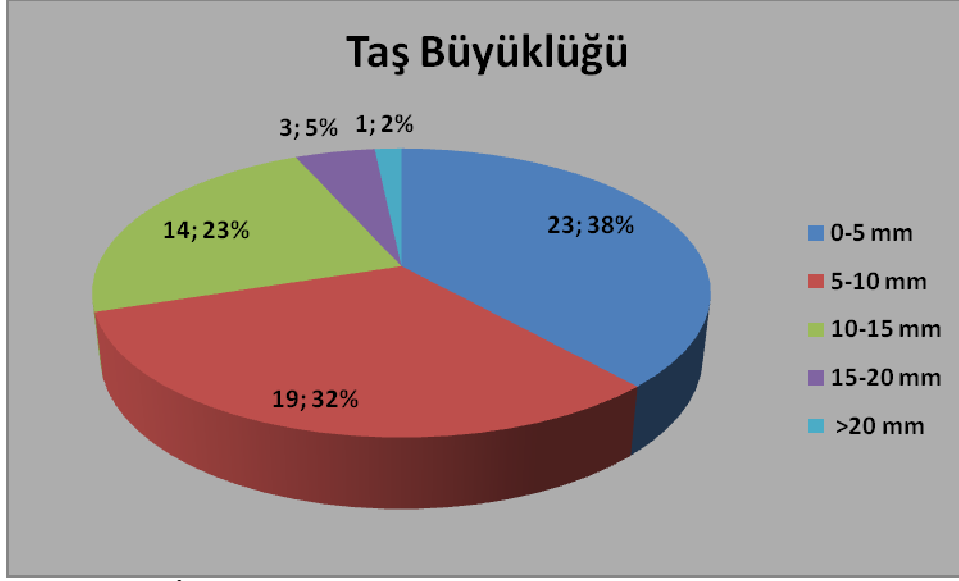
Biliyer kolik ağrısı olan olguların 6'sı kız (%60), 4'ü erkek'ti (%60). Aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde grup1 ve grup 2'de biliyer kolik ağrıya rastlanmazken, grup 3'te 5 (%23,8), grup 4'te 5 (%33,3) olguda mevcuttu ve bu son iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Olguların başvuru sırasında 27'sinde (%45) saptanabilen patolojik bir fizik inceleme bulgusu varken 33'ünde (%55) yoktu. Bulgular değerlendirildiğinde olguların 9'unda (%15) karında hassasiyet, 8'inde (%13,3) hepatomegali, 6'sında (%10) sağ üst kadranda hassasiyeti, 6'sında (%10) ateş, 5'inde (%8,3) sarılık, 3'ünde (%5) splenomegali mevcuttu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Fizik İnceleme Bulguları**

<b>Fizik İnceleme Bulgusu</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>%</b>
Karında hassasiyet	9	15
Hepatomegali	8	13,3
Sağ üst kadranda hassasiyeti	6	10
Ateş	6	10
Sarılık	5	8,3
Splenomegali	3	5

Hastaların ilk USG bulguları değerlendirildiğinde 58 (%96,7) hastada taş kese içerisinde, 1 (%1,7) hastada koledokta, 1 (%1,7) hastada kese içerisinde ve koledokta idi. Yirmidört (%40) hastada bir, 36 (%60) hastada birden fazla taş mevcuttu.



**Şekil 4.5.** İlk USG' de Taş Büyüklüğü

Taş büyüklüğü hastaların 23'ünde (%38,3) 0-5 mm, 19'unda (%31,7) 5-10 mm, 14'ünde (%23,3) 10-15 mm, 3'ünde (%5) 15-20 mm arasında iken 1'inde (%1,7) 20 mm'den büyüktü. İki (%3,3) hastada ise safra yollarında dilatasyon saptanmıştı (Şekil 4.5).

Safra taşı dışında ek USG bulguları; olguların 5'inde (%8,3) hepatomegali, 2'sinde (%3,3) hepatosplenomegali, 2'sinde (%3,3) hepatosteatoz, 1'inde (%1,7) splenomegali şeklindeydi.

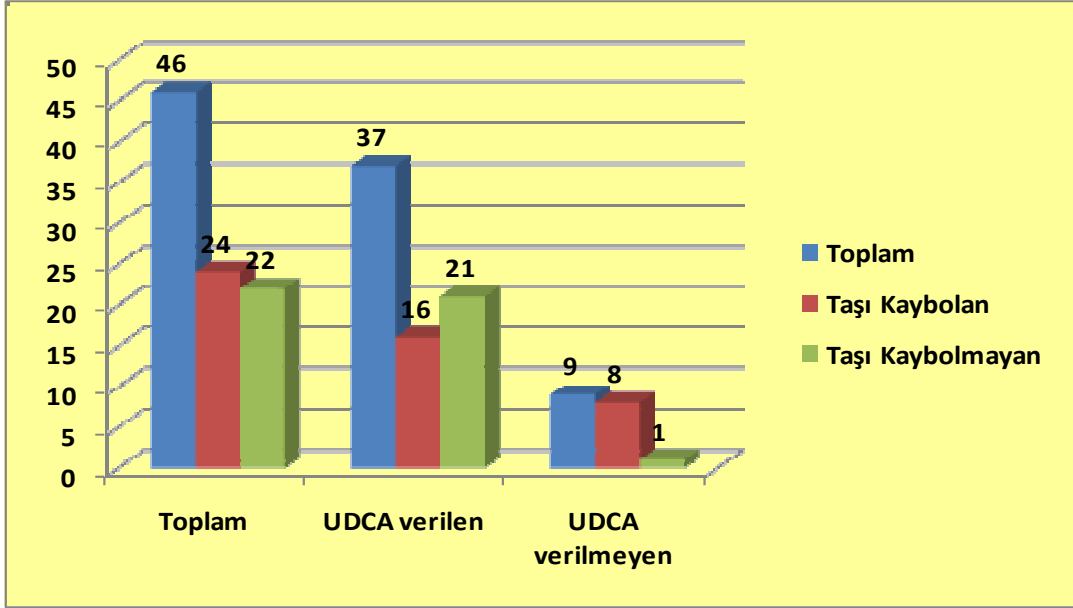
Laboratuvar değerleri incelendiğinde olguların 30'unda (%50) anemi, 12'sinde (%20) beyaz küre yüksekliği, 15'inde (%25) AST yüksekliği, 14'ünde (%23,3) ALT yüksekliği, 10'inde (%21,7) GGT yüksekliği, 10'unda (%16,7) total bilirubin yüksekliği, 4'ünde (%6,7) direkt bilirubin yüksekliği mevcuttu ( Tablo 4.4). AST, ALT enzim seviyeleri yüksek olan olguların enzim düzeylerinin normal aralığa gelme süresi ortalama  $2,46 \pm 2,1$  hafta idi. Trigliserit ve kolesterol, bakılan hastaların hepsinde normaldi.

**Tablo 4.4. Laboratuvar Bulguları**

<b>Laboratuvar bulguları</b>	<b>Hasta sayısı (n=60)</b>	<b>%</b>
Anemi	30/60	50
Lökositoz	12/60	20
ALT yüksekliği	14/60	23,3
AST yüksekliği	15/60	25
GGT yüksekliği	10/46	21,7
TB yüksekliği	10/60	16,7
DB yüksekliği	4/60	6,7
TG/KOL	-/45	0

Safra taşı saptanan 60 hastanın 6'sı takipsiz olduğu, 8'i ise ilk kontrol süreleri dolmadığı için takip değerlendirilmesi 46 hasta üzerinden yapıldı. Bu hastaların ortalama izlem süresi  $10,6 \pm 9,84$  ay, (1-36 ay, ortanca 7,5) idi.

İzlem süresince olguların 24'ünün (%52,2) taşı kaybolurken, 22'sinin (%47,8) taşı değişiklik göstermedi. Safra taşı kaybolan hastalarda taşın kaybolma süresi ortalama  $6,1 \pm 6,6$  ay (1-24 ay, ortanca:3) idi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Safra taşının kaybolmasına göre hastaların izlem sonuçları

Safra taşı olan 60 hastanın 48'ine (%80) ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi başlanmıştı. Tedavi alan hastaların 8'inde (%16,7) seftriakson kullanımı, 5'inde (%10,4) hemolitik anemi, 4'ünde (%8,3) obezite, 4'ünde (%8,3) Down sendromu, 2'sinde (%4,2) TPN ve sepsis, birinde (%2,1) KKKH mevcutken, 24 (%50) hastada risk faktörü yoktu. UDKA verilmeyen 12 hastanın 7'sinde (%58,3) seftriakson kullanımı ve birer (%8,3) hastada hemolitik hastalık, obezite ve IBH mevcutken, 2'sinde (%16,6) risk faktörü yoktu. Ursodeoksikolik asit verilmeyen hastaların %58,3'ünün etiolojisinde seftriakson olduğu ve bu taşların kendiliğinden kaybolabileceği öngörüldüğü için tedavi başlanmamış olduğu düşünüldüğünden iki grup arasında karşılaştırma yapılmadı.

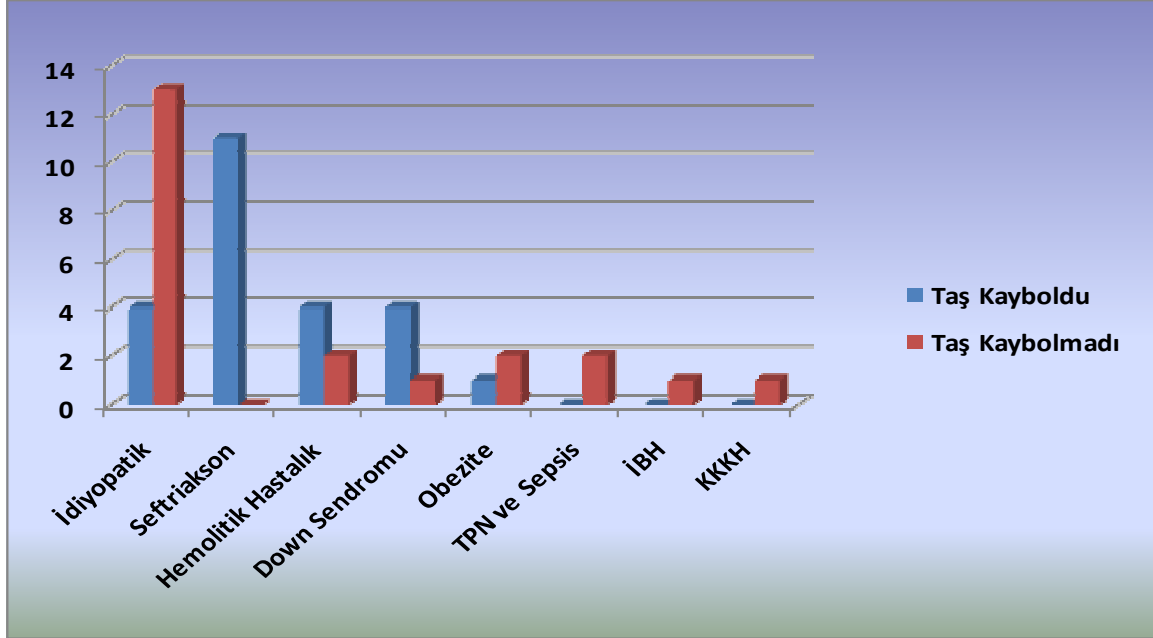
Tedavi alıp, izlemi yapılan 37 hastanın ortalama tedavi süresi  $3,6 \pm 2,9$  ay (1-12, ortanca: 2,5 ay) idi. Ursodeoksikolik asit tedavisine taşın kaybolma yanıtı değerlendirilirken etiolojide seftriaksonun olduğu bilinen 5 hasta çıkarılıp, değerlendirme 31 hasta üzerinden yapıldı, bunların 10'unda (%32,3) taşın kaybolduğu izlendi. Taşın kaybolma zamanının 8 hastada 3. ay, 1 hastada 6. ay, 1 hastada da 9. ay olduğu gözlemlendi (ort  $4 \pm 2,9$  ay) (Tablo 4.5).



Tedavi almayan 9 hastanın 8'inin (%88,9) ortalama  $10,1 \pm 9,3$  ayda (1-24 ay, ortanca:8) taşının kaybolduğu saptandı.

**Tablo 4.5.** Seftriaksona Bağlı Olmayan ve UDKA tedavisi alan hastaların USG takiplerine göre taş kaybolma oranları

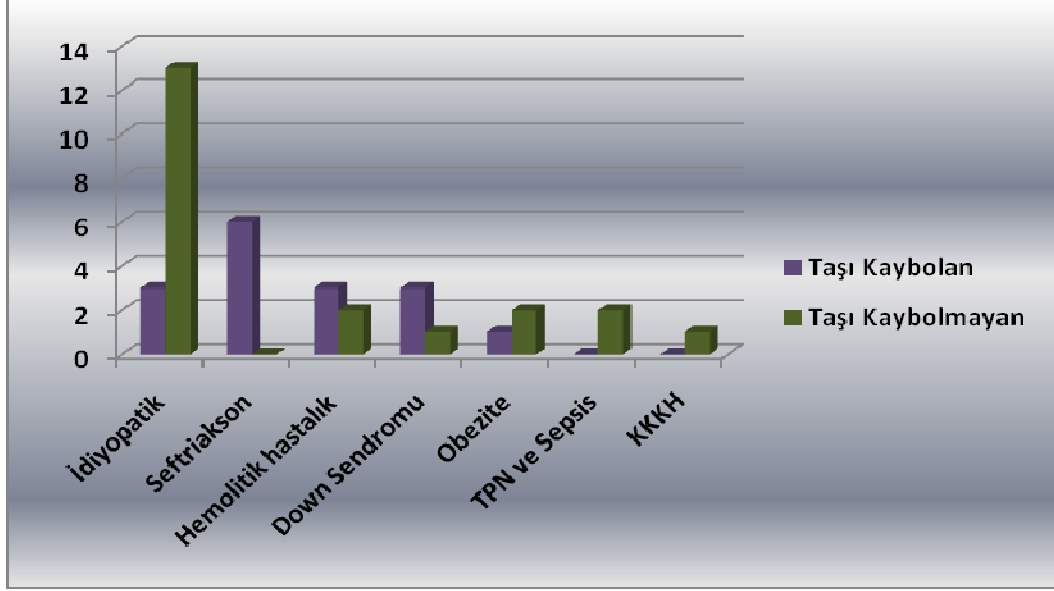
Taş boyutları (mm)						
	0-5	5-10	10-15	15-20	>20	Kaybolan/Toplam
Geliş	13	7	8	2	1	
3. ay	7	5	5	-	-	8/31
6. ay	5	3	2	-	-	1/11
9. ay	3	2	-	-	-	1/6
Kaybolan/Toplam	4/13	3/7	3/8	0/2	0/1	10/31



**Şekil 4.7.** Risk Faktörlerine Göre Takip Sonucu

Altta yatan risk faktörlerine göre takip sonucu değerlendirildiğinde, seftriakson kullanma öyküsü olan 11 hastanın tümünde (%100), hemolitik hastalığı olan 6 hastanın

4'ünde (%66,7), Down Sendromu olan 5 hastanın 4'ünde (%80) obez olan 3 hastanın 1'inde (%33,3) ve idiyopatik gruptan 17 hastanın 4'ünde (%23,5) taş kaybolurken, TPN ve sepsis öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalarda taşın kaybolmadığı gözlemlendi (Şekil 4.7).

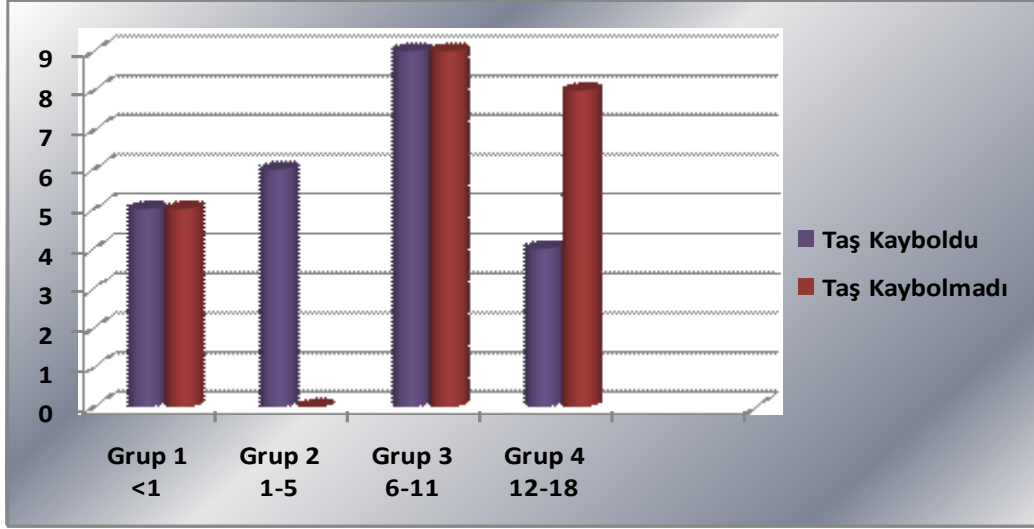


Şekil 4.8. UDKA Tedavisi Alan Hastalarda Risk Faktörlerine Göre Takip Sonucu

Ursodeoksikolik asit tedavisi alan hastaların altta yatan risk faktörlerine göre tedaviye cevabı değerlendirildiğinde, seftriakson kullanma öyküsü olanların hepsinde, hemolitik hastalığı olanların %60'ında, Down Sendromlu hastaların %75'inde, obez hastaların %33,3'ünde ve idiyopatik gruptaki hastaların %18,7'sinde taş kaybolurken, TPN ve sepsis öyküsü olan 2 hasta ile kronik kolestatik karaciğer hastalığı olan hastada taşın kaybolmadığı gözlemlendi (Şekil 4.8).

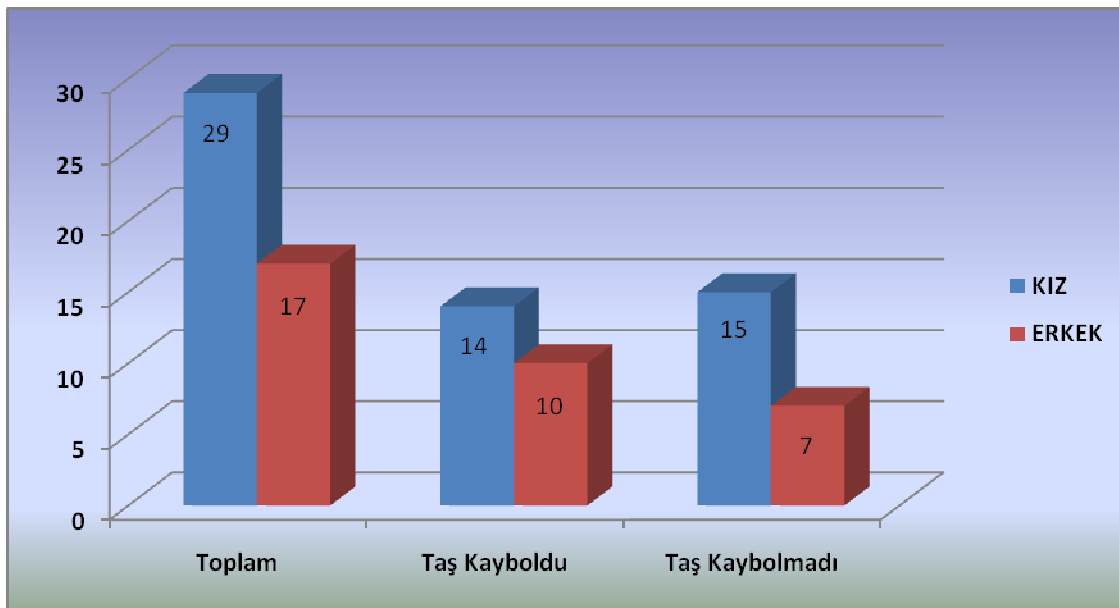
Seftriakson kullanımına bağlı safra taşı gelişen 15 hasta mevcuttu. Semptomlarına göre 7 (%46,7) hastanın tipik, 7 (%46,7) hastanın atipik semptomları varken 1 (%6,7) hasta asemptomatikti. Bu 15 hastanın 8'si (%53,3) UDKA tedavisi almıştı. Tedavi alan 8 hastanın 3'ü tipik 5'i atipik semptom gösteriyordu. Ursodeoksikolik asit alıp izlemi yapılabilen 6 hastanın ve tedavi almadan izlenen 5 hastanın hepsinde taşın kaybolduğu gözlemlendi. Tedavi

alan 6 hastada taşın kaybolma süresi ort.  $4,3 \pm 5,27$  ay (1-15, ortanca:2,5) iken tedavi almayan 5 hastada ort  $8,6 \pm 8,8$  ay (1-23, ortanca:5) idi. Tedavi alan grupta süre belirgin olarak kısaydı ancak hasta sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.



Şekil 4.9. Yaş Gruplarına Göre Takip Sonucu

Yaş gruplarına göre taşın kaybolması değerlendirildiğinde grup 1’de 5 (%50), grup 2’de 6 (%100), grup 3’te 9 (%50), grup 4’te 4 (%33,3) olguda taş kayboldu (Şekil 4.9).



Şekil 4.10. Cinsiyete Göre Takip Sonucu ( $p > 0.05$ )

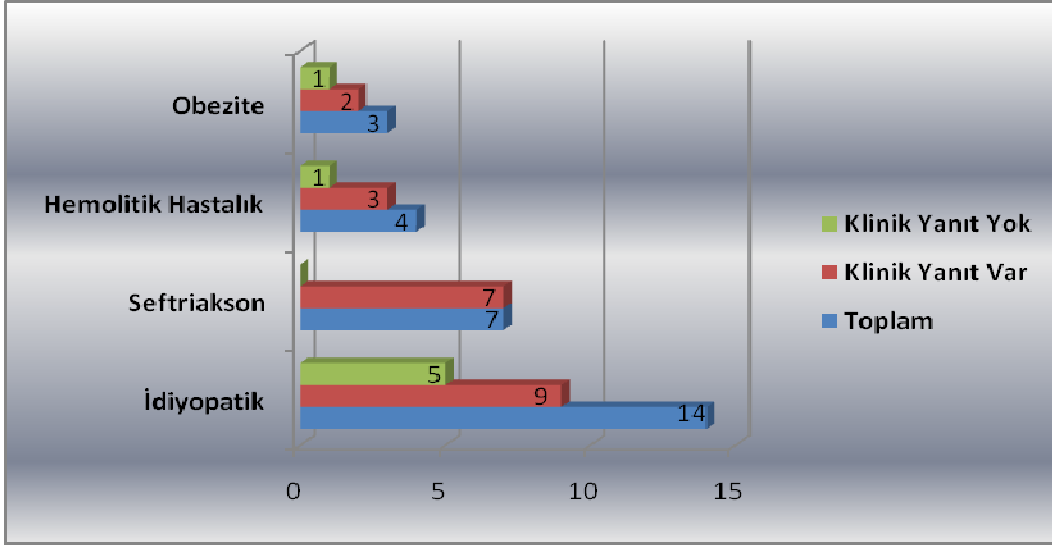
Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek hastaların 10'unda (%58,8), kız hastaların 14'ünde (%48,3) taş kayboldu. Aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.10).

Semptomatik olan 45 (%75) hastanın 6'sı (%13,5) henüz kontrol zamanı gelmediği için, 6'sı (%13,5) da rutin kontrole gelmediği için yakınmalarının klinik takibi yönünden değerlendirilemedi. Kalan 33 (%73,3) hastanın 27'sine (%81,8) medikal tedavi verilirken, 6'sı (%18,2) tedavi verilmeden takip edildi. Ursodeoksikolik asit alan hastaların 20'sinde (%74,1) tedaviye klinik yanıt varken, 7'sinde (%25,9) klinik yanıt yoktu. Safra taşına özgü yakınması olan 13 hastanın 9'unun (%69,2) tedaviye klinik yanıtı varken, 4'ünün (%30,8) yanıtı yoktu. Atipik yakınması olan 14 hastanın 11'inin (%78,6) tedaviye klinik yanıtı varken, 3'ünün (%21,4) klinik yanıtı yoktu. Safra taşına özgül semptomları olan hastalar ile, atipik semptomları olan hastaları arasında UDKA tedavisine klinik yanıt açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.**UDKA alan hastaların semptomlarına göre klinik yanıt takibi.

Semptomlar	Klinik yanıt	
	Var	%
Safra Taşına Özgü	9/13	69,2
Atipik	11/14	78,6

Ursodeoksikolik asit tedavisi verilen olgulardan risk faktörü olmayan 14'ünün 9'unda (%64,2), seftriakson kullanma öyküsü olan 7'sinin tümünde (%100), hemolitik hastalığı olan 4'ünün 3'ünde (%75), obezitesi olan 3'ünün 2'sinde (%66,6) tedaviye ortalama  $2,1\pm 2$  ayda (1-10 ay, ortanca:2) klinik yanıt mevcuttu ( Şekil 4.11).



**Şekil 4.11.** UDKA alan hastaların altta yatan nedene göre klinik yanıtları

Sekiz hasta (6 kız, yaş ortalaması  $9,3 \pm 5,3$  yıl) cerrahiye verildi. Bu olguların 7'sine (%87,5) laparoskopik, 1'ine (%12,5) açık cerrahi uygulandı. Cerrahi tedavi öncesinde 7 (%87,5) hastaya ortalama  $2,7 \pm 1,9$  ay (1-6 ay, ortanca: 2) medikal tedavi verilmişti ancak yanıt alınamamıştı.

Cerrahi uygulanan hastaların risk faktörleri değerlendirildiğinde 6'sında (%75) risk faktörü yokken, 1 (%12,5) hastada obezite, 1 (%12,5) hastada İBH mevcuttu.

Hastaların 5'inde (%8,3) safra taşı komplikasyonu gözlemlendi. İkisinde (%40) kolesistit, 1'inde (%20) kolesistit ve pankreatit, 1'inde (%20) kolanjit, 1'inde (%20) pankreatit gelişti. Bu hastaların üçünün ilk başvuru sırasında mevcut semptomları safra taşına bağlı gelişen komplikasyonlara bağlıydı. Diğer ikisinin ise takibinde komplikasyon gelişmişti. Komplikasyon gelişen 5 hastadan, 3'üne (%60) takipte cerrahi tedavi uygulandı.

## 5.TARTIŞMA

Safra taşı epidemiyolojisine ait bilgilerimiz daha çok erişkin yaş gruplarına aittir ve çocuklarda bu konuda çok sayıda çalışma yoktur. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda safra taşı prevalansı Avrupa'da %10-15, Afrika ve Asya'da %3-5 civarında saptanmıştır (110). Ancak, erişkin ya da çocuk olsun hastaların çoğu asemptomatik olduğundan safra taşı hastalığının gerçek prevalansını belirlemek zordur. Eskiden beri çocuklarda nadir olduğu düşünülen safra taşı hastalığının, USG'nin günümüzde daha çok kullanılabilir olmasıyla çocukluk yaş grubunda da hiç de az olmayarak görüldüğü ortaya koyulmuştur.

İtalya'da 6-19 yaş arasındaki 1570 çocukta yapılan bir çalışmada safra taşı prevalansı %0,13 saptanmıştır (112). Hollanda'dan yapılan, 4200 ultrasonografik değerlendirmenin incelendiği bir başka çalışmada çocuklarda safra taşı prevalansı %1,9, safra çamuru ise %1,46 olarak saptanmıştır (114).

Safra taşı gelişiminde yaş önemli bir risk faktörüdür ve tüm gruplarda yaşla birlikte sıklık artmaktadır. Çocuklarda ise en sık adölesan yaş grubunda görüldüğü saptanmıştır (114-116). Safra taşı puberteden menopoza kadar tüm kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görülmektedir. Puberte ve erken menarş, özellikle kolesterol taşı insidansında belirgin bir artışa neden olur. Bu olay pubertede görülen östrojen ve progesteron düzeylerindeki artışa bağlanmıştır (38, 93).

Reif ve ark. (116) safra taşı saptanan, yaş ortalaması 12 yıl olan 50 çocukta yaptıkları bir çalışmada yaş ile birlikte safra taşı görülme sıklığının arttığı ve kız cinsiyetin sadece 15 yaş üstünde baskın olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada, yaş ortalaması 7.3 yıl olan 181 safra taşı olan çocukta yaşla birlikte safra taşı görülme sıklığının da arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada da cinsiyetler arasında fark olmadığı ancak özellikle adölesan yaş grubunda kız cinsiyetin belirgin olduğu saptanmıştır (115).

Çalışma grubumuzdaki olguların yaş ortalaması  $7,8\pm 5,1$  yıldır ve olguların %63,3'ü kızdı. Önceki çalışmalardan farklı olarak en fazla hasta sayısı 6-11 yaş arasında idi (%41,7). Diğer yaş gruplarında belirgin fark olmamakla birlikte adölesan yaş grubunda kız olguların sıklığı belirgindi (%81,3). Bu durum puberte döneminde östrojen ve progesteron düzeylerindeki artışın safra stazını indüklemesi ve kolesterol hipersekresyonuna yol açması sonucu, kolesterol ilişkili safra taşı oluşumunu kolaylaştırması ile açıklanabilir (72, 73).

Çocuklarda safra taşının en sık nedeni olarak hemolitik hastalıklar gösterilmekle beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda hemoliz veya başka bir neden bulunamayan safra

taşı oranlarının % 80'lere ulaştığı tespit edilmiştir (1). Hemolitik hastalıklar, obezite, TPN, seftriakson kullanımı, kronik karaciğer hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kistik fibrozis, geçirilmiş karın cerrahisi, Ig A eksikliği, Gilbert hastalığı ve Down sendromu gibi birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da vakaların çoğu idiyopatik olarak kalmaktadır (115).

Corte ve ark. (115) çok merkezli olarak yaptıkları çalışmada safra taşı olan çocukların % 8,8'inde hemolitik hastalık, % 7,7'sinde obezite, % 6'sında seftriakson kullanımı saptanırken, % 52'sinde herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Wesdorf ve ark. (114) yaptıkları çalışmada ise safra taşı bulunan 82 hastanın % 38'inde hemolitik hastalık, % 15'inde hepatobiliyer hastalık, % 7,3'ünde sistemik enfeksiyon ve antibiyotik kullanımı, % 3,6'sında obezite mevcutken % 23'ünde tanımlanmış herhangi bir risk faktörü yoktu. Reif ve ark. (116) ise yaptığı çalışmada safra taşı olan 50 hastanın % 36'sında hemolitik hastalık, % 16'sında TPN kullanımı, % 14'ünde adölesan gebelik, % 6'sında obezite mevcutken %25'inde herhangi bir risk faktörü yoktu.

Bizim çalışmamızda olguların % 25'inde seftriakson kullanımı, % 10'unda hemolitik hastalık, % 8,3'ünde Down sendromu, % 6,7'sinde obezite, % 3,3'ünde TPN ve sepsis gibi risk faktörleri saptanırken, birer hastada inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı (KKKH) mevcuttu. Hastaların % 43,3'ünde herhangi bir risk faktörü saptanmadı ve idiyopatik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda literatürden farklı olarak seftriaksona bağlı safra taşı daha yüksek oranlarda saptandı ve bu durum, ülkemizde seftriaksonun çok yaygın kullanıldığını düşündürdü.

Bizim çalışmamızda olguların % 18,3'ünde ailede safra taşı öyküsü mevcuttu. Değişik çalışmalarda ailede safra taşı öyküsü % 8,5 ile % 28 arasında değişmekle beraber taş öyküsünün daha çok ileri yaşlarda gelişen kolesterol taşlarını yansıttığı ve bizim yaş grubumuzda daha çok bilirubin taşlarının görüldüğü bilindiği için aile öyküsü risk faktörü olarak değerlendirilmedi. Ancak özellikle kolesterol taşı ile ilişkili adölesan yaş grubundaki hastalarda daha yüksek oranda ( % 31) safra taşı öyküsü saptandı.

Çocuklarda idiyopatik safra taşlarının sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Herzog ve ark. (132) 105 safra taşı olan çocuğun 48'inde (%45.7) idiyopatik safra taşı saptamış, ayrıca bu grupta kızların erkeklerden iki kat fazla olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada idiyopatik safra taşı olan hastaların 28'inde takipte komplikasyon geliştiği ve bunların tümüne kolesistektomi uygulandığı rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda idiyopatik safra taşı sıklığı % 43,3'ti ve en büyük grubu oluşturuyordu. Cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktu. Özellikle grup 3 (%52) ve 4'te

(%56,3) idiyopatik safra taşı sıklığı belirgindi. Yaşla birlikte idiyopatik safra taşı sıklığında artış olduğu söylenebilir. Bu gruptaki 17 hastanın (16'sına UDKA verilmişti) 4'ünde (%23,5) safra taşı kaybolurken ve 6'ı (%35,2) cerrahiye verildi. Diğer gruplara göre idiyopatik safra taşlarının daha zor kaybolduğu saptandı.

Seftriakson çocuklarda ve erişkinlerde duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu menenjit, cilt, yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan üçüncü kuşak sefalosporindir. Seftriaksonun tek dozda kullanımına olanak sağlayan uzun yarılanma ömrü, geniş spektrumu, dokulara yüksek penetrasyon özelliği, yüksek güvenilirlik profili ve ayaktan tedaviyi olanaklı kılan kullanım kolaylığı gibi üstünlükleri vardır. Seftriaksonun, safra kesesi içerisindeki konsantrasyonu normal serum konsantrasyonunun 20-150 katına ulaşabilmektedir. Seftriakson tedavisi alanlarda safra taşı, kalsiyum-seftriakson kompleksinden oluşur ve ayrıca az miktarda kolesterol kristalleri, bilirubin granülleri içerir. Özellikle uzun süreli ve yüksek doz seftriakson kullanımında safra taşı olasılığı artar. Seftriaksona bağlı safra taşı oluşan hastalarda tedavinin kesilmesi ile taş kendiliğinden kaybolur. Bu yüzden psödotitiasis olarak da adlandırılır.

Bor ve ark. (133) seftriakson tedavisi alan 32 hastanın % 28,9'unda tedavinin 10. gününde safra taşı oluştuğu saptanmış ve tedavi kesildikten sonra üç ay içerisinde tüm hastalarda taşın kaybolduğu belirtilmiştir. Bu hastaların sadece % 2,6'sı semptomatik olarak belirtilmiştir. Demir ve ark. (134) ise ortalama 10,4 gün seftriakson tedavisi alan 26 hastanın %31'inde safra taşı geliştiğini ve 2-3 ay içinde tüm hastalarda taşın kendiliğinden kaybolduğunu saptamıştır. Bu çalışmadaki hastaların da hepsi asemptomatikti.

Çalışmamızda hastaların 15'inde (%25) seftriakson kullanımı mevcuttu. Yedi (%46,7) hastanın tipik, 7 (%46,7) hastanın atipik semptomları varken 1 (%6,7) hasta asemptomatikti. Takibi sonuçlanan tüm hastalarda taşın kaybolduğu saptandı. Semptomatik hastaların ortalama 2. ayda semptomlarının düzeldiği görüldü. Çalışmamızın sonucunda semptomatik hastaların diğer çalışmalara göre daha fazla olduğu saptanırken, literatürle uyumlu olarak tüm hastaların taşı kayboldu ve semptomları düzeldi. Tedavi alan 6 hastada taşın kaybolma süresi ort.  $4,3 \pm 5,2$  ay (1-15, ortanca:2,5) iken tedavi almayan 5 hastada ort  $8,6 \pm 8,8$  ay (1-23, ortanca:5) idi. Tedavi alan grupta süre daha kısaydı ancak sayı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Hemolitik hastalıklarda safrada aşırı miktarda konjuge bilirubin bulunduğunda,  $\beta$  glukuronidaz enzimiyle veya enzimatik olmayan diğer yollarla dekonjuge edilebilir (69). Bu



unkonjuge bilirubin kalsiyum bilirubinat olarak bilinen bir kalsiyum tuzu şeklinde çöker. Kalsiyum bilirubinatin serbest radikallerle polimerizasyonu ve safra kesesi müsinini varlığında muhtemel oksidasyonu siyah pigment safra taşlarının oluşumuna yol açar (71).

Yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 11,4 yıl olan 226 orak hücreli anemi hastasının 63'ünde (%27) safra taşı tespit edilmiş, cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır (135). Bir başka çalışmada ise bu oran %45 olarak bulunmuş, semptomatik hastalara kolesistektomi önerilirken asemptomatik hastaların izlenmesinin uygun olabileceği belirtilmiştir (136). Herediter sferositoz hastalarının da yaklaşık yarısında kalsiyum bilirubinat taşlarının erken dönemde oluşmaya başladığı tespit edilmiştir (137). Brant ve ark. (138) yaptığı çalışmada ise hemolitik üremik sendrom nedeni ile takip ettikleri 26 hastanın 3'ünde 1-3 yıl içinde semptomatik safra taşı geliştiği bulunmuş ve bunun hastalığın akut döneminde hemoliz nedeni ile oluşan pigment taşlarına bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda olgularımızın 6'sında (%10) hemolitik hastalık mevcuttu. Bu oran diğer çalışmalardan daha düşük saptanmış olsa da Corte ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzerdi. Son yıllarda hemolitik nedenler dışındaki hastalıklara bağlı safra taşlarının sıklığının artması, Conte'nin ve bizim çalışmamızın daha yeni çalışmalar olması bunu açıklayabilir. Üç hastamızda herediter sferositoz, birer hastamızda ise glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, hemolitik üremik sendrom ve ilaca bağlı hemoliz mevcuttu. Olguların 5'i (%83) kızdı. Ursodeoksikolik asit tedavisi verilen 5 hastanın 3'ünde ve tedavi verilmeden izlenen bir hastada taş kayboldu. Sayı az da olsa kronik hemolize bağlı oluşan safra taşlarının daha zor kaybolduğunu bununla birlikte akut hemolize bağlı oluşan safra taşlarının kaybolabileceğini söyleyebiliriz.

Yapılan bir çalışmada Down sendromu olan hastaların % 6,9'unda safra taşı, % 2,1'inde safra çamuru saptanmıştır. Hastaların % 66'sının bir yaşın altında olduğu bu çalışmada olguların yaklaşık üçte birinde taşın takipte kaybolduğu belirtilmiştir (118). Toscano ve ark. (106) yaptıkları prospektif çalışmada Down sendromu olan hastalarda safra taşı prevalansı % 4,5 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oran % 0,2 olarak bulunmuştur. Down sendromlu hastalarda intrauterin hiperkolesteroleminin safra taşlarına neden olduğu ileri sürülse de bu teori henüz kesin değildir (139). Taşdemir ve ark. (140) ise Down sendromu olan çocuklarda safra kesesi kontraksiyon indeksinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve buna bağlı gelişen hipomotilitenin safra taşı gelişimini kolaylaştırabileceğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların 5'inde (% 8,3) Down sendromu mevcuttu ve bu oran diğer çalışmalara göre daha yüksek saptanmıştı. Bölgemizdeki tek çocuk genetik

bölümünün hastanemizde bulunması ve Down sendromu olan tüm çocuklara ek anomali açısından rutin abdominal USG yapılması bunu açıklayabilir. Hastaların tümünde safra taşı tanısı tarama amaçlı yapılan rutin abdominal USG’de konmuştu ve herhangi bir şikayetleri yoktu. Bizim hastalarımızın da % 80’i bir yaşın altında idi. Üçü UDKA kullanan 4 hastada (%80) safra taşının kaybolduğu gözlemlendi ki bu oran daha önce yapılan çalışmalara göre daha yüksekti.

Obezite safra taşı gelişiminde major risk faktörlerinden birisidir ve temel olarak kolesterolün artmış hepatik sekresyonuna bağlıdır ve oluşan taşlar kolesterol taşlarıdır. Özellikle adölesan obez kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Kaechele ve ark. (141) 493 obez çocukta yaptıkları çalışmada 10 hastada (%2) safra taşı saptamıştır. Bu hastaların 8’i (%80) kız ve yaş ortalamaları 16.1 yıl idi. Çalışmadaki semptomatik 2 hastaya kolsistektomi uygulanmış, aseptomatik hastalar tedavi verilmeden takip edilmişti. Dittrick ve ark. (142) erişkinlerde yaptıkları çalışmada obez hastaların % 25’inde, kontrol grubunda ise %5’inde safra taşı saptamış ve VKI arttıkça safra taşı sıklığının da arttığını belirtmiştir. Çalışmamızda olguların 4’ünde (% 6,7) obezite mevcuttu ve bu oran literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdi. Yine diğer çalışmalar ile benzer şekilde tüm hastalar kızdı ve yaş ortalamaları 12±3 yıl idi. Tüm hastalara UDKA verilmişti ancak takibi sonuçlanan 3 hastanın sadece 1’inde taş kayboldu. Bir hasta ise cerrahiye verildi. Biz de obezitenin özellikle adölesan kız çocuklarında safra taşı gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz.

Total parenteral nutrisyon, litojeniteyi ve safradaki bilirubin, kalsiyum, fosfolipid konsantrasyonunu artırarak safra içeriğini değiştirir (51, 52). Ayrıca kolesterol saturasyonu artar ve nukleasyon zamanı kısalır (52, 53). Bu hastalarda safra kesesi dismotilitesi önemli bir faktör olarak sayılmakta, kolesistokinin infüzyonu ile safra kesesi motilitesi sürdürüldüğünde safra çamuru ve dolayısı ile safra taşı oluşumunun azalabileceği rapor edilmiştir (103). Bir yaş altında safra çamuru ve taşlarının kendiliğinden kaybolabileceği rapor edilmiştir (143). Buna rağmen kalsifiye olan safra taşları genellikle kendiliğinden erimez (143).

Japonya’da yapılan çalışmada safra taşı olan 30 infant hastanın % 21’inde TPN alma öyküsü, % 32’sinde prematürite saptanmıştır (144). Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada uzun süreli TPN alan hastaların %43’ünde safra taşı geliştiği ve safra taşı gelişen tüm hastalarda aynı zamanda ileal bölge tutulumu yapan hastalıkların da mevcut olduğu saptanmıştır (145). Corte ve ark.’nın yaptığı çalışmada safra taşı olan çocukların %2,2’sinde, Reif ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise %16’sında TPN kullanma öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda hastaların 2’sinde (%3,3) TPN alma öyküsü vardı ve her ikisinde bir

yaşın altında idiler. Aynı zamanda prematürite ve sepsis nedeni ile takip edilmişlerdi. Her ikisine de UDKA tedavisi verilmesine rağmen taşların devam etmesi, kalsifiye taşlar olabileceklerini gösteriyordu. Özellikle TPN alan prematür infantların safra taşı için önemli bir risk taşıdığını söyleyebiliriz.

İnflamatuvar barsak hastalığında ileumun tutulması, ileostomi ve/veya ileal rezeksiyon nedeniyle safra tuzlarının enterohepatik dolaşımdaki değişikliğine bağlı olarak litojenik safra oluşur ve bu da safra taşına neden olabilir (146). Parente ve ark. (147) erişkinlerde safra taşı prevelansının kontrol grubuna göre crohn hastalığı olanlarda 2 kat, ülseratif koliti olanlarda ise 1.3 kat artmış olduğunu saptarken, Riegler ve ark. (148) kontrol grubunda % 2,8 olarak saptadığı safra taşı prevelansını, ülseratif kolit hastalarında %5,7 olarak saptamıştır. Çalışmamızda bir hastada (%3,3) ülseratif kolit mevcuttu. Safra taşına özgü yakınmaları devam eden hastaya kolesistektomi yapıldı.

Safra taşı olan çocukların çoğu asemptomatik olduğu gibi semptomatik de olabilir. Semptomatik çocuklar iki gruba ayrılabilir. Safra taşına özgü yakınmalar (kusma, biliyer kolik ağrı, sarılık, idrar renginde koyulaşma) ve atipik yakınmalar (spesifik olmayan karın ağrısı, bulantı, ateş ve ishal). Küçük çocuklarda daha çok atipik yakınmalar mevcutken, biliyer kolik genellikle adölesan dönemden sonra görülür. Total parenteral nütrisyon alımı öyküsü olan prematür ve infantlarda beslenmeden sonra görülen huzursuzluk safra taşı olasılığını düşündürmelidir (38).

Wesdorf ve ark'nın (114) çalışmasında safra taşı olan çocukların %52'sinde safra taşına özgü yakınmalar, %24'ünde atipik yakınmalar, %7'sinde safra taşı komplikasyonlarına ait yakınmalar mevcutken %17'si asemptomatiktir. Corte ve ark (115) ise hastaların üçte birinin asemptomatik olduğunu saptamıştır.

Bizim çalışmamızda olguların % 35'inin safra taşına özgü yakınmaları, % 40'ının atipik yakınmaları mevcutken, %25'i ise asemptomatiktir. Çalışmamızda safra taşına özgü semptomların daha az olması, en fazla hasta sayısının 6-11 yaş arasında olması ve bu gruptaki hastalarımızın yakınmalarını tam olarak ifade edememesinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündürdü.

Ursodeoksikolik asit ve kenodeoksikolik asit safraya kolesterol sekresyonunu azaltarak safranin kolesterol saturasyonunun düşmesine neden olmaktadır (128). Buna karşın vakaların büyük çoğunluğunda safra taşının erimesinde etkisiz olduğu saptanmış ek olarak çözünen safra taşlarının %50 oranında tekrarladığı görülmüştür. Bunun yerine semptomatik hastaların büyük çoğunluğunun semptomların ortadan kalkması üzerine olumlu etkileri vardır.

Safra taşı olan semptomatik hastalar için kolesistektomi önerilmektedir. Günümüzde laparoskopik kolesistektomi tercih edilmektedir (124).

Gamba ve ark. (149) safra taşı olan 15 çocuğun tedavisinde UDKA kullanmış, tüm çocukların safra taşına ait yakınmalarının düzeldiğini ancak sadece 2 çocukta safra taşının kaybolduğunu ve bir süre sonra bu hastalarda da taşların tekrarladığını saptamıştır. Corte ve ark. ise yaptıkları çalışmada seftriaksona bağlı olmayan 117 safra taşı olgusunda UDKA kullanmış ve sadece 5 (%4,2) hastada taşın kaybolduğu ve bu olgulardan 2'sinde taşın tekrar olduğu belirtilmişti. Aynı çalışmada semptomatik olan 69 hastanın 45'inde (% 65) semptomlarda düzelme olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda tedavi alıp, izlemi yapılan 37 hastanın UDKA tedavisine taşın kaybolma yanıtı değerlendirilirken etiyolojide seftriaksonun olduğu 5 hasta çıkarılıp, değerlendirme 31 hasta üzerinden yapıldı, bunların 10'unda (%32,3) taşın kaybolduğu izlendi. Taşın kaybolma zamanının ortalama 4 ay olduğu görüldü (8 hastada 3. ay). Ayrıca UDKA alan hastaların %74,1'inde semptomlar kaybolmuştu. Sonuçta literatürle uyumlu olarak UDKA tedavisinin hastaların yakınmaları üzerinde olumlu etkisi olduğu saptandı. Ancak literatürden farklı olarak tedavinin hastaların üçte birinde taşın kaybolması üzerine etkili olduğu ve özellikle bu etkinin ilk üç aylık süre içinde belirgin olduğu saptandı. Bu sonuçlar bize UDKA'nın tam tedavi etkinliğini sağlamak amacı ile en azından üç ay kullanılabileceğini düşündürdü.

Sekiz hasta cerrahi verildi. Bu olguların 7'sine laparoskopik, 1'ine açık cerrahi uygulandı. Cerrahi tedavi öncesinde 7 hastaya ortalama  $2,7 \pm 1,9$  ay medikal tedavi verilmişti ancak yanıt alınamamıştı. Cerrahi uygulanan hastaların risk faktörleri değerlendirildiğinde 6'sında (%75) risk faktörü yokken, 1 (%12,5) hastada obezite, 1 (%12,5) hastada İBH mevcuttu.

Safra taşı olan hastalarda kolesistit, koledokolitiazis, assenden bakteriyel kolanjit veya pankreatit gibi komplikasyonlar görülebilir. Erişkinlerde tanı konulduktan sonra ilk yılda %1-4, beş yıl içinde %10, yirmi yıl içinde ise %20 oranında komplikasyon geliştiği bildirilmiştir (120).

Reif ve ark. (116) yaptıkları çalışmada safra taşı olan 50 çocuk hastanın %12'sinde safra taşına ait komplikasyon geliştiğini belirtirken, Wesdorf ve ark'nın (114) çalışmasında safra taşına özgü yakınmaları olan hastaların %16'sında komplikasyon geliştiği buna karşın atipik yakınmaları olan ve asemptomatik olan hastalarda komplikasyon gelişmediği belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların 5'inde (%8,3) safra taşı komplikasyonu gözlemlendi.

İkisinde (%40) kolesistit, 1'inde (%20) kolesistit ve pankreatit, 1'inde (%20) kolanjit, 1'inde (%20) pankreatit gelişti. Bu hastaların üçünün ilk başvuru sırasında mevcut semptomları safra taşına bağlı gelişen komplikasyonlara bağlıydı. Diğer ikisinin ise takibinde komplikasyon gelişmişti ve ilk başvuru sırasında bu hastalardan birisinin atipik yakınmaları varken diğeri asemptomatikti. Bu bize atipik yakınmaları olan veya asemptomatik olan hastalarda da safra taşına bağlı komplikasyon gelişebileceğini gösteriyordu.

Sonuç olarak, çocuklarda safra taşı tanısı USG'nin yaygın olarak kullanılması nedeni ile giderek artmaktadır. Hastaların çoğunda altta yatan bir neden bulunamasa da seftriakson kullanımına bağlı safra taşı en önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Aynı zamanda Down sendromu olan hastalar safra taşı için önemli bir risk taşımaktadırlar. Ursodeoksikolik asit tedavisinin semptomatik hastaların büyük çoğunluğunda semptomlarının ortadan kalkması üzerine olumlu etkileri vardır. Bununla birlikte bizim hastalarımızda hastaların üçte birinde taşın kaybolması üzerine de etkili olduğu ve özellikle bu etkinin ilk üç aylık süre içinde belirgin olduğu saptandı. Bu yüzden UDKA'nın, tam tedavi etkinliği sağlamak amacı ile en azından üç ay kullanılabilceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda, çocuk yaş grubunda daha çok sayıda hastayla ve kontrol grupları oluşturularak çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

## 6.SONUÇLAR

1- Çalışma grubunu oluşturan 60 hastanın 38'i kız (%63,3), 22'i erkek (%36,7) olup ortalama yaşları  $7,8 \pm 5,1$  yıl (0,25-18 yıl) olarak saptandı.

2-Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde olguların 11'i (%18) 1 yaş altında, 8'i (%13) 1-5 yaş arası, 25'i (%42) 6-11 yaş arası, 16'sı (%27) ise 12-18 yaş arasında idi.

3- Adölesan yaş grubunda kız cinsiyetin yüzdesi belirgin olarak fazlaydı (%81,7). Diğer yaş gruplarında ise belirgin fark yoktu.

4- Olgular safra taşı oluşumu için belirlenmiş risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde; 15'inde (%25) seftriakson kullanımı, 6'sında (%10) hemolitik hastalık, 5'inde (%8,3) Down sendromu, 4'ünde (%6,7) obezite, 2'sinde (%3,3) TPN ve sepsis, birer hastada da (%1,7) inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı (KKKH) mevcuttu. Yirmialtı (%43,3) hastada herhangi bir risk faktörü saptanamadı ve bunlar idiyopatik olarak değerlendirildi.

5- Hastaların ailelerinden alınan öyküye dayanarak 11'inde (%18,3) ailede safra taşı öyküsü mevcuttu.

6- Hastalar başvuru sırasındaki semptomlarına göre değerlendirildiklerinde; 45'inin (%75) semptomatik, 15'inin (%25) asemptomatik olduğu görüldü. Semptomatik olanların 21'i (%46,6) safra taşına özgü yakınmalar gösterirken, 24'ünün yakınmaları özgül değildi.

7- Olguların başvuru sırasında 27'sinde (%45) saptanabilen patolojik bir fizik inceleme bulgusu varken 33'ünde (%55) yoktu. Bulgular değerlendirildiğinde olguların 9'unda (%15)

karında hassasiyet, 8'inde (%13,3) hepatomegali, 6'sında (%10) sağ üst kadranda hassasiyeti, 6'sında (%10) ateş, 5'inde (%8,3) sarılık, 3'ünde (%5) splenomegali mevcuttu.

**8-** Hastaların ilk USG bulguları değerlendirildiğinde 58 (%96,7) hastada taş kese içerisinde, 1 (%1,7) hastada koledokta, 1 (%1,7) hastada kese içerisinde ve koledokta idi. Yirmidört (%40) hastada bir, 36 (%60) hastada birden fazla taş mevcuttu.

**9-** Laboratuvar değerleri incelendiğinde olguların 30'unda (%50) anemi, 12'sinde (%20) beyaz küre yüksekliği, 15'inde (%25) AST yüksekliği, , 14'ünde (%23,3) ALT yüksekliği, 10'inde (%21,7) GGT yüksekliği, 10'unda (%16,7) total bilirubin yüksekliği, 8'inde (%13,3) direkt bilirubin yüksekliği mevcuttu. AST, ALT enzim seviyeleri yüksek olan olguların enzim düzeylerinin normal aralığa gelme süresi ortalama  $2,46 \pm 2,1$  hafta idi.

**10-** İzlem süresince olguların 24'ünün (%52,2) taşı kaybolurken, 22'sinin (%47,8) taşı değişiklik göstermedi. Safra taşı kaybolan hastalarda taşın kaybolma süresi ortalama  $6,1 \pm 6,6$  ay (1-24 ay, ortanca:3) idi.

**11-** Tedavi alıp, izlemi yapılan 37 hastanın ortalama tedavi süresi  $3,6 \pm 2,9$  ay (1-12, ortanca: 2,5 ay) idi. Ursodeoksikolik asit tedavisine taşın kaybolma yanıtı değerlendirilirken etiyojide seftriaksonun olduğu bilinen 5 hasta çıkarılıp, değerlendirme 31 hasta üzerinden yapıldı, bunların 10'unda (%32,3) taşın kaybolduğu izlendi. Taşın kaybolma zamanının 8 hastada 3. ay, 1 hastada 6. ay, 1 hastada da 9. ay olduğu gözlemlendi (ort  $4 \pm 2,9$  ay).

**12-** Altta yatan risk faktörlerine göre takip sonucu değerlendirildiğinde, seftriakson kullanma öyküsü olan 11 hastanın tümünde (%100), hemolitik hastalığı olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7), Down Sendromu olan 5 hastanın 4'ünde (%80) obez olan 3 hastanın 1'inde (%33,3) ve idiyopatik gruptan 17 hastanın 4'ünde (%23,5) taş kaybolurken, TPN ve sepsis öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalarda taşın kaybolmadığı gözlemlendi.

**13-** Ursodeoksikolik asit alan hastaların 20'sinde (%74,1) tedaviye klinik yanıt varken, 7'sinde (%25,9) klinik yanıt yoktu.

**13-** Sekiz hasta (6 kız, yaş ortalaması 9,3±5,3 yıl) cerrahiye verildi. Bu olguların 7'sine (%87,5) laparoskopik, 1'ine (%12,5) açık cerrahi uygulandı.

**14-** Hastaların 5'inde (%8,3) safra taşı komplikasyonu gözlendi. İkisinde (%40) kolesistit, 1'inde (%20) kolesistit ve pankreatit, 1'inde (%20) kolanjit, 1'inde (%20) pankreatit gelişti.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Holcomb GW. Cholelithiasis in infants, children and adolescents. *Pediatr Rev* 1991; 11: 268-74.
2. Davidoff AM, Branum GD, Murray EA, et al. The technique of laparoscopic cholecystectomy in children. *Ann Surg* 1992; 215: 186–91.
3. Sackmann M, Delius M, Sauerbruch T, et al. Shock-wave lithotripsy of gallbladder stones. The first 175 patients. *N Engl J Med* 1988; 318: 393–7.
4. Arıncı K, Elhan A: *Anatomi (Cilt 1)*. Gunes Kitabevi, Ankara, 1995.
5. Sancak B, Cumhuri M: *Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve iç Organlar)*. METU Press, Ankara, 2002.
6. Heller SL, Lee VS: MR imaging of the gallbladder and biliary system. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2005; 13: 295-311.
7. Yarmenitis SD: Ultrasound of the gallbladder and the biliary tree. *Eur Radiol* 2002;12: 270-282.
8. Van De Graaff K: *Human Anatomy*.6. Baskı, The McGraw-Hill, 2001.
9. Moore KL, Dalley FD: *Clinically Oriented Anatomy*. 4. Baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1992.
10. Borley NR: Hepatobiliary system. In: William PL (Ed.), *Gray's anatomy*, 39.Baskı, Churchill-Livingstone, London, 2005, s:1227-1230.
11. Frierson HF Jr: The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system, and minor papilla. *Am J Surg Pathol*, 1989; 13(2): 146-162.
12. Snell RS: *Klinik Anatomi*. 6. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, 2004.
13. Schwartz SI: Gallbladder and extrahepatic system. In: *Principles of Surgery*, 7. Baskı, Mc Graw-Hill, New York, 1999.



14. Smadja C, Blumgarth LH: The Biliary Tract and the Anatomy of Biliary Exposure.  
In: Blumgarth LH (Ed.) Surgery of the Liver and Biliary Tract. Churchill Livingstone,  
New York, 1994, s: 11-21.
15. Klat EC: Robbins and Cotran Atlas of Pathology. WB Saunders, 2006.
16. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI (Eds): Histology (A Text and Atlas) 3. Baskı,  
Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
17. Müslümanoğlu M: Safra Kesesinin Hastalıkları. Kalaycı G ed. Genel Cerrahi,  
I. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Cilt II, 2002; 109:1177-1192.
18. Erdal S. Gastrointestinal Fonksiyonun Düzenlenmesi. Ganong W F. Tıbbi Fizyoloji. 19.  
Türkçe Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, 2002; 26: 524-558.
19. Moore K L. Clinically Oriented Anatomy. 3rd edition, Baltimore, Williams& Wilkins,  
1992; 2: 200-203.
20. Schwartz S I: Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In Schwartz ed. 7th  
edition, USA; McGraw-Hill Companies. Vol 2, 1999; 29: 1437-1466.
21. Shaffer E A. Control of Gallbladder Motor Function. Aliment Pharmacol Ther  
2000;14:2-8.
22. Gadacz T R: Anatomy, Embryology, Anomalies, and Physiology of the Gallbladder  
and Biliary Ducts. In Turcotte J ed. 5th edition, Philadelphia; W. B. Saunders  
Company. Vol 3, 1996; 11: 143-155.
23. Alican İ: Sindirim Kanalının Salgı Fonksiyonları. Guyton & Hall ed. Tıbbi Fizyoloji  
10. Türkçe baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001; 64: 738-753.
24. Sanaç Y. Safra Kesesi Hastalıkları. Sayek İ ed. Temel Cerrahi. I. Baskı, Güneş  
Kitabevi, Ankara, 1993; 11: 943-955.
25. Çevikbaş U: Karaciğer ve Safra Yolları. Kumar, Cotran, Robbins ed. Temel Patoloji. 5.  
Baskı, Nobel&Yüce, İstanbul, 1992; 16: 523-567.
26. Ulukaya E: Fosfolipid Metabolizması. Champe P C, Harvey R A. Biyokimya. 2. Türkçe  
Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997; 18: 191-198
27. Heubi EJ, Lewis GL, Pohl JF. Diseases of the gallbladder in infancy, childhood, and  
adolescence. Liver diseases in children. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and  
Wilkins; 2001; 343-62
28. Rumley TO, Rodgers BM, Hydrops of the gallbladder in children. J Pediatr Surg 1983;  
18: 138-40
29. Suddleson EA, Reid B. Wooley MM et al. Hydrops of the gallbladder associated with

- Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 956-59
30. Holcomb GW, O'Neill JA, Holcomb GW. Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents. *Ann Surg* 1980; 191: 626–35.
  31. Laurila J. Surgically Treated Acute Acalculous Cholecystitis In Critically ill Patients. *Acta Univ. Oul. D* 878, 2006
  32. Gomezes S, Garsia F, Echeverry J et al. New aspect of gallbladder pathology in children. *Cir Pediatr* 1989; 2: 114-6
  33. Ternberg JL, Keating JP. Acute acalculous cholecystitis in the neonate. *Arch Surg* 1975; 110: 543-
  34. Giles WL et. al Prevalence and Significance of Gallbladder Abnormalities Seen on Sonography in Intensive Care Unit Patients *AJR* 2000; 174: 973–77
  35. Mohamed Y. Rady MD, PhD; Ramesh Kodavatiganti, MD; and Thomas Ryan, MB Perioperative Predictors of Acute Cholecystitis After Cardiovascular Surgery. *CHEST* 1998; 114: 76-84
  36. O'Sullivan M et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 398-9
  37. Rau B, Friesen CA, Daniel JF et al. Gallbladder wall inflammatory cells in pediatric patients with biliary dyskinesia and cholelithiasis: a pilot study. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1545-8
  38. Gilger MA. Diseases of the gallbladder. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2. ed. W.B Saunders Company, Philadelphia. 1999; 651-62
  39. Trem WR, Malet PF, Gaurley GR, et al: Bile and Stone analysis in two infants with brown pigment gallstones and infected bile. *Gastroenterology* 1989; 96: 519
  40. Lilly JR: Common bile duct calculi in infants and children. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 577
  41. Gilger MA: The role of ERCP in children. *Pract Gastroenterol* 1996; 20: 11-20
  42. Allen B, Bernhoft R, Blanckaert N, Svanvik J, Filly R, Gooding G, et al. Sludge is calcium bilirubinate associated with bile stasis. *Am J Surg*. 1981; 141: 51-6
  43. Ko CW, Murakami C, Sekijima JH, Kim MH, McDonald GB, Lee SP. Chemical composition of gallbladder sludge in patients after man-ow transplantation. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1207-10.
  44. Lee SP, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology* 1986; 90: 677-86
  45. Xia Y, Lambert KJ, Scheingart CD, Gu JJ, Hofmann AF. Concentrative

- biliary secretion of ceftriaxone. Inhibition of lipid secretion and precipitation of calcium ceftriaxone in bile. *Gastroenterology*. 1990; 99: 454-65.
46. Lee SP, Maher K, Nicholls JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1988; 94: 170-6.
  47. Kim YS, Kestell MF, Lee SP. Gall-bladder sludge: lessons from ceftriaxone *J Gastroenterol Hepatol*, 1992,7.618-21.
  48. Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease *J Infect Dis*. 1995;171: 356-61.
  49. Jacobs RF. Ceftriaxone-associated cholecystitis. *Pediatr Infect Dis*. 1988; 7: 434-6.
  50. Messing B, Bories C, Kuntslinger F, Bernier JJ. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology*. 1983; 84: 1012-9.
  51. Muller EL, Grace PA, Pitt HA. The effect of parenteral nutrition on biliary calcium and bilirubin. *J Surg Res*. 1986; 40: 55-62.
  52. Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, DenBesten L. The effect of intravenous fat and total parenteral nutrition on biliary physiology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1984; 8: 263-8
  53. Rubin M, Halpern Z, Charach G, Dvir A, Antebt E, Gilat T, et al. Effect of lipid inclusion on bile composition and lithogenicity in patients without cholesterol gallstones. *Gut*. 1992;33: 1400-3.
  54. Cano N, Cicero F, Ranieri F, Martin J, di Costanzo J. Ultrasonographic study of gallbladder motility during total parental nutrition, *Gastroenterology*, 1986; 91: 313-7.
  55. Everson GT, Fennessey P, Kern F Jr. Contraceptive steroids alter the steady-state kinetics of bile acids. *J Lipid Res*. 1988; 29: 68-76
  56. Everson RB, Byar DP, Bischoff AJ. Estrogen predisposes to cholecystectomy but not to stones. *Gastroenterology*. 1982; 82: 4-8.
  57. Scharschmidt BF. Bilirubin metabolism, bile formation, and gallbladder and bile duct function In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993:1730-46.
  58. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on

- hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991; 87: 237-46
59. Davis M, Ryan JP. Influence of progesterone on guinea pig gallbladder motility in vitro. *Dig Dis Sci.* 1986;31: 513-8.
  60. Ryan JP, Pellecchia D. Effect of progesterone pretreatment on guinea pig gallbladder motility in vitro. *Gastroenterology.* 1982; 83: 81-3.
  61. Reuben A, Qureshi Y, Murphy GM, Dowling RH. Effect of obesity and weight reduction on biliary cholesterol saturation and the response to chenodeoxycholic acid. *Eur J Clin Invest,* 1985; 16: 133-42.
  62. Ahrendt SA, McGuire GE, Pitt HA, Lillemoie KD. Why does somatostatin cause gallstones. *Am J Surg.* 1991;161: 177-82
  63. Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 1573-8.
  64. Teefey SA, Hollister MS, Lee SP, Jacobson AF, Higano CS, Bianco JA, et al Gallbladder sludge formation after bone marrow transplant: sonographic observations *Abdom Imaging.* 1994; 19: 57-60.
  65. Frick MP, Snover DC, Feinberg SB, Salomonowitz E, Crass JR, Ramsay NK. Sonography of the gallbladder in bone marrow transplant patients. *Am J Gastroenterol.* 1984; 79: 122-7.
  66. Janowitz P, Kratzer W, Zemmler T, Tudyka J, Wechsler JG. Gallbladder sludge spontaneous course and incidence of complications in patients with stones. *Hepatology.* 1994; 20: 291-4.
  67. Dahan P, Andant C, Levy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut.* 1996; 38: 277-81
  68. Dill JE, Hill S, Berkhouse L, Evans P, Martin D, Palmer ST. Combined endoscopic ultrasound and stimulated biliary drainage in cholecystitis and microlithiasis, diagnoses and outcomes. *Endoscopy.* 1995; 27: 424-7
  69. Carey MC. Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg* 1993; 165: 410-9.
  70. Shoda J, Oda K, Suzuki H, et al. Etiologic significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi. *Hepatology* 2001; 33: 1194-205.

71. Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 75–97.
72. Graf GA, Li WP, Gerard RD, et al. Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface. *J Clin Invest* 2002; 110: 659–69.
73. Holzbach R, Busch N. Nucleation and growth of cholesterol crystals. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:67–84.
74. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of *Abcg5* and *Abcg8* in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 16237–42.
75. Wittenburg H, Carey MC. Biliary cholesterol secretion by the twinned sterol half-transporters ABCG5 and ABCG8. *J Clin Invest* 2002; 110: 605–9.
76. Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, et al. The sister of Pglycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem* 1998; 273: 10046 – 50.
77. Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC. Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis* 19 ; 8: 317–28.
78. Broderick A, Sweeney BT. Gallbladder disease. In Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed, 2004: 1551-1565.
79. Carey MC, Lamont JT. Cholesterol gallstone formation. 1. Physical chemistry of bile and biliary lipid secretion. *Prog Liver Dis* 1992; 10: 139–63.
80. Hofmann AF, Grundy SM, Lachin JM, et al. Pretreatment biliary lipid composition in white patients with radiolucent gallstones in the National Cooperative Gallstone Study. *Gastroenterology* 1982; 83: 738–52.
81. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. *MDR3* gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1459–67.
82. Jacquemin E, De Vree JML, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448–58.
83. Harvey PR, Upadhyaya GA, Strasberg SM. Immunoglobulins as nucleating proteins in the

- gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *J Biol Chem* 1991;266:13996–4003.
84. Offner GD, Gong D, Afdhal NH. Identification of a 130- kilodalton human biliary concanavalin A binding protein as aminopeptidase N. *Gastroenterology* 1994;106:755–62.
  85. Chijiwa K, Koga A, Yamasaki T, et al. Fibronectin: a possible factor promoting cholesterol monohydrate crystallization in bile. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1086: 44-8.
  86. Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF, Mao SJ. Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile. *Science* 1984; 225: 514–6.
  87. Carey MC, Paigen B. Epidemiology of the American Indians' burden and its likely genetic origins. *Hepatology* 2002;36:781–91.
  88. Modlin IM. The evolution of therapy in gastroenterology; a vintage of digestion. *Axcan Pharma Inc*; 2002.
  89. Muller M, Roelofsen H, Jansen PL. Secretion of organic anions by hepatocytes: involvement of homologues of the multidrug resistance protein. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 211–20.
  90. Lammert F, Wang DQ, Wittenburg H, et al. Lith genes control mucin accumulation, cholesterol crystallization, and gallstone formation in A/J and AKR/J inbred mice. *Hepatology* 2002; 36: 1145–54.
  91. Maurer KR, Everhart JE, Exxati TM, et al: Prevalence of gallstone disease in Hispanic population in the United States. *Gastroenterology* 1989; 96: 487.
  92. Dennis C, Goodman B. Cholelithiasis in persons under 25 years old. *JAMA* 1976; 236:1731–2.
  93. Baily PV, Connors RH, Tracy TF, Avila C et al. Changing spectrum of cholelithiasis and cholecystitis in infant and children. *Am J Surg* 1989; 158: 585-88
  94. Brink MA, Méndez-Sánchez N, Carey MC. Bilirubin cycles enterohepatically after ileal resection in the rat. *Gastroenterology* 1996;110:1945–57.
  95. Mendez-Sanchez N, Brink MA, Paigen B, Carey MC. Ursodeoxycholic acid and cholesterol induce enterohepatic cycling of bilirubin in rodents. *Gastroenterology* 1998; 115: 722–32.
  96. Rennels MB, Dunne MG, Grossman NJ, Schwartz AD. Cholelithiasis in patients with major sickle hemoglobinopathies. *Am J Dis Child* 1984; 138: 66–7.
  97. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, et al. Cholecystectomy in sickle cell anemia

- patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Blood* 1997; 89: 1533–42.
98. Caprotti R, Franciosi C, Romano F, et al. Combined laparoscopic splenectomy and cholecystectomy for the treatment of hereditary spherocytosis: is it safe and effective? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999;9: 203–6.
  99. Williams HJ, Johnson KW. Cholelithiasis: a complication of cardiac valve surgery in children. *Pediatr Radiol* 1984; 14: 146–7.
  100. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116:1420–7.
  101. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:393–9.
  102. King DR, Ginn-Pease ME, Lloyd TV, et al. Parenteral nutrition with associated cholelithiasis: another iatrogenic disease of infants and children. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 593–6.
  103. Everson GT Gallbladder function in gallstone disease *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 85-110
  104. Whittington PF, Black DD. Cholelithiasis in premature infants treated with parenteral nutrition and furosemide. *J Pediatr* 1980; 97: 647–9.
  105. Sakopoulos AG, Gundry S, Razzouk AJ, et al. Cholelithiasis in infant and pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 231–4.
  106. Toscano E, Trivellini V, Andria G. Cholelithiasis in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 85: 242–3.
  107. Mahmoud H, Schell M, Pui CH. Cholelithiasis after treatment for childhood cancer. *Cancer* 1991; 67: 1439–42.
  108. Bar-Meir S. Gallstones: prevalence, diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 111-113
  109. American Gastroenterological Association. The burden of gastrointestinal diseases. Bethesda (MD): American Gastroenterological Association; 2001. p. 41–60.
  110. Kratzer W, Mason RA, Kachale V. Prevalence of gallstone in sonographic surveys worldwide, *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 1-7
  111. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, et al. Gallbladder disease in Pima Indians.

- Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970; 283: 1358–64.
112. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonography survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1378–82.
  113. Gilger MA. Cholelithiasis and cholecystitis. In: Wyllie R, Hyams JS, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. W.B. Saunders Co; 1993:931–40.
  114. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiau J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 411-417
  115. Corte C. Et al. Management of cholelithiasis in Italian children: A national multicenter study *World J Gastroenterol* 2008; 14(9): 1383-1388
  116. Reif S, Sloven DG, Lebenthal E. Gallstones in children. Characterization by age, etiology, and outcome. *Am J Dis Child* 1991; 145: 105-108
  117. Shaffer E. Epidemiology of gallbladder stone disease. *J. Clin Gastroenterology* 2006; 20: 981-96
  118. Cruz F. Cholelithiasis and biliary sludge in Down's syndrome patients. *Sao Paulo Med J.* 2007;125(6):329-32.
  119. Gibney EJ. Asemtomatic gallstones. *Br J Surg* 1990; 77: 368-72
  120. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstone. *Am J Surg* 1993; 165: 399-404
  121. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone diseases: usefulness of symptoms and sign in diagnosis. *Am J Med* 1990; 89: 29-33
  122. Zeman RK, Garra BS. Gallbladder imaging: the state of the art. In: Cooper AD, editor. *Pathogenesis and therapy of gallstone disease*. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:127–56
  123. Gubernick JA, Rosenberg HK, Ilaslan H, Kessler A. US approach to jaundice in infants and children. *Radiographics* 2000; 20: 173–95.
  124. Davidoff AM, Branum GD, Murray EA, et al. The technique of laparoscopic cholecystectomy in children. *Ann Surg* 1992; 215:186–91.
  125. Kim PC, Wesson D, Superina R, Filler R. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in children: which is better? *J Pediatr Surg* 1995; 30: 971–3.
  126. Waldhausen JH, Graham DD, Tapper D. Routine intraoperative cholangiography during



- laparoscopic cholecystectomy minimizes unnecessary endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 881–4.
127. Prasil P, Laberge JM, Barkun A, Flageole H. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: a surgeon's perspective. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 733–5.
128. Salen G, Tint GS, Shefer S. Treatment of cholesterol gallstones with litholytic bile acids. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 171–82.
129. Schoenfield LJ, Lachin JM. Chenodiol (chenodeoxycholic acid) for dissolution of gallstones. The National Cooperative Gallstone Study, A controlled trial of efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1981; 95: 257–82.
130. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, et al (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed 18. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2008
131. Norton and Oski's Hematology Infancy and Childhood in Norton D, Oski S. ed. 5 th edition W.B. Saunders CoA 1998; 497-727
132. Herzog D. High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric of a North American tertiary care center. *W. J Gastroenterol* 2008; 14(10): 1544-48
133. Bor O. Et al. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: A prospective study. *Pediatrics international* 2004; 46: 322-24
134. Demir F. Seftriakson tedavisi alan hastalarda safra taşı ve/veya safra çamuru sıklığı ve seftriaksonun safra kesesi fonksiyonları üzerine etkisi. 19 Mayıs Univ. Tıp Fak. *Pediatrici A.B.D Samsun* 2002
135. Sarnaik S, Slovik TL, Corbett DP, Emami A, Whitten CF. Incidence of cholelithiasis in sickle cell anemia ultrasonic-gray scale technique. *J Pediatr* 1980; 96: 1005-08
136. Gumeria APS, Bellomo-Brandao MA, Costa-Pinto EAL. Gallstone in children with sickle cell disease followed up at a Brazilian Hematology Center. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 313-18
137. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, et al (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed 14. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1992
138. Brant J. Et al. Cholelithiasis following *Escherichia coli* O157: H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 222-25
139. Bocconi L, Nava S, Fogliani R, Nicolini U. Trisomy 21 is associated with hypercholesterolemia during intrauterine life. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(3):540-3.
140. Tasdemir HA, Cetinkaya MC, Polat C, Belet U, Kalayci AG, Akbas S, Gallbladder

- Motility in Children With Down Syndrome. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39: 187–91
141. Kaechele V et al. Prevalence of Gallbladder Stone Disease in Obese Children and Adolescents: Influence of the Degree of Obesity, Sex, and Pubertal Development. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006; 42: 66–70
142. Dittrick W et al. Gallbladder Pathology in Morbid Obesity. *Obesity Surgery*. 2005; 15: 238-42
143. Grosfeld JL, Rescoria FJ, Skinner MA, West KW, Schere LR. The spectrum of biliary tract disorders in infants and children. Experience with 300 cases. *Arch Surg* 1994; 129: 513-20
144. Asabe K, Handa N. Infant Cholelithiasis: Report of a Case. *Jpn J Surg* 1997; 27: 71-74
145. Pitt HA, King W 3d, Mann LL, Roslyn JJ, Berquist WE, Ament ME, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition *Am J Surg*. 1983; 145: 106-12.
146. Dowling RH, Bell GD, White J. Lithogenic bile in patients with ileal dysfunction. *Gut* 1972; 13: 415-20
147. Parente F, Pastore L, Bargiggia S et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: A large case control study. *Hepatology* 2007;45: 1267-74
148. Riegler G, D'Inca R, Sturniolo G. C et al. Hepatobiliary Alterations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 93–98.
149. Gamba P.G, Zancan L, Midrio F et al. Is There a Place for Medical Treatment in Children With Gallstones? *J Pediatric Surgery* 1997; 32: 476-78