



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR CEMİL TAŞÇIOğLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ÇOCUKLUK AğI SAFRA TAŞI OLGULARININ ETİYOLOJİK
AÇIDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba Aktürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SAFRA TAŞI OLGULARININ ETİYOLOJİK
AÇIDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba Aktürk

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Adem Karbuz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Kliniğinde eğitimimize büyük katkı sağlayan, başta eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. Adem Karbuz'a, tezimin oluşumunda bana yol gösteren değerli Uzm. Dr. Cansu Akarçay Altun ve Uzm. Dr. Emine Türkkan'a, eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Hasan Dursun, Doç. Dr. Ahmet İrdem, Doç. Dr. Deniz Özçeker, Doç. Dr. Hüseyin Dağ ve emeği geçen tüm hocalarıma, uzman abla ve ağabeylerime, tüm değerli asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hastane personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, bugünlere getiren sevgili anneme ve babama, bana hep destek olan canım kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SAFRA KESESİ VE BİLİYER SİSTEM	2
2.1.1. Embriyoloji ve Anatomi.....	2
2.1.2. Histoloji.....	4
2.1.3. Fizyoloji.....	5
a) Karaciğer tarafından safra salgılanması ve safranin fonksiyonları:.....	5
b) Safra tuzları:.....	6
2.2. SAFRA KESESİ HASTALIKLARI	7
2.2.1. Safra Kesinin Doğumsal Yokluğu	7
2.2.2. Kolesistit	7
2.2.3. Taşsız Kolesistit (Akalküloz Kolesistit)	8
2.2.4. Safra Kesesi Hidropsu.....	9
2.2.5. Koledokolitiasis	10
2.2.6. Safra Çamuru	10
a) Etiyoloji:	10
b) Klinik seyir ve komplikasyonlar:.....	12
c) Tanı:	12
d) Tedavi:	13
2.2.7. Safra Taşı (Kolelitiasis).....	13
a) Safra taşlarının oluşumu ve yapısı:	16
b) Epidemiyoloji:	22
c) Klinik:	22
d) Tanı:	23

e) Tedavi:	24
f) Komplikasyon:	25
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
3.1. HASTA GRUBU	26
3.2. YAŞ GRUPLARI	27
3.3. SEMPTOMLAR.....	27
3.4. RİSK FAKTÖRLERİ	28
3.5. LABORATUVAR.....	28
3.6. TEDAVİ	28
3.7. İZLEM.....	29
3.8. İSTATİSTİK	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	53
EKLER.....	55
EK 1. OLGU RAPOR FORMU	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
ESWL	: Ekstrakorporeal şok litotripsi
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
IgA	: İmmünoglobulin A
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
kDa	: kilo Dalton
MR	: Manyetik Rezonans
KKS	: Kırmızı küre sayısı
SÜK	: Sağ üst kadran
TPN	: Total parenteral nütrisyon
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
USG	: Ultrasonografi
BKS	: Beyaz küre sayısı

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Safra Taşlarının Özellikleri (26)	15
Tablo 4.1. Etiyoloji grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.....	31
Tablo 4.2. Etiyoloji grupları arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı	34
Tablo 4.3. Etiyoloji grupları arasında UDKA tedavisi alma durumunun, kontrol USG’de gerileme varlığının ve gerileme olanlarda gerileme düzeyinin dağılımı	35
Tablo 4.4. Etiyolojisi obezite olan hastalarda trigliserid ve kolesterol düzeylerine göre safra taşı boyutunun dağılımı	36
Tablo 4.5. Etiyolojisi seftriakson kullanımı olan ve olmayan çocuklar arasında UDKA tedavisi alma durumunun, kontrol USG’de gerileme varlığının ve gerileme olanlarda gerileme düzeyinin dağılımı.....	37

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kolesterol taşı oluşumuyla sonuçlanan olaylar zinciri	17
Şekil 2.2.Kolesterol taşı oluşumu.	18
Şekil 4.1. Etiyoloji gruplarına göre yaş gruplarının dağılımı	32
Şekil 4.2. Etiyoloji gruplarına göre cinsiyetin dağılımı	32



ÖZET

Amaç: Çocuklarda kolelitiyazis insidansı son yıllarda artış göstermiştir. Ancak pediatrik safra taşlarının etiyolojisi ve risk faktörleri kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada safra taşı tanısı ile izlenen çocukların semptom, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, uygulanan tedavi ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve etiyolojiye yönelik predispozan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Retrospektif olarak hasta dosyalarından demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri kaydedilmiş ve sonrasında istatistiksel analizleri yapılmıştır.

Bulgular: 117 hastanın yaş ortancası 12 yıl, %63.8'i kız, %4.7'sinin (n=4) ailesinde safra taşı öyküsü olduğu; %24.1'i asemptomatik iken en sık semptomların kolik ağrı (%64.7), kusma (%9.5) ve sarılık (%1.7) olduğu; hemolitik hastalıklara bağlı safra taşı olanlarda kırmızı küre sayısı (KKS), hemoglobin ve hematokrit düzeyleri obezite olanlara göre daha düşük olduğu; etiyolojiler arasında idiyopatik (%61.5), obezite (%17.1), hemolitik hastalık (%7.7), seftriakson kullanımı (%7.7), total parenteral nutrisyon (%5.1), sepsis (%5.1) ve (%0.9) Down sendromu ve alfa-1 antitripsin eksikliği bulunduğu; hastaların %46.1'inde safra taşlarında gerileme olduğu; ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi sonrası idiyopatik, hemolitik hastalık ve obeziteye bağlı safra taşları olan çocuklarda gerileme oranlarının düşük olduğu bulundu.

Sonuç: Pediatrik popülasyonda safra taşları için en sık etiyolojinin ve dolayısıyla en önemli risk faktörlerinden birisinin obezite olduğu, UDKA kullanımı ile gerileme durumunun etiyolojiler arasında farklı olmadığı ve özellikle seftriaksona bağlı kolelitiyazis tedavisinde UDKA'nın başarılı olmadığı görülmektedir. Ayrıca pediatrik hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, kolelitiyazis, etiyoloji, risk faktörleri, ursodeoksikolik asit

ABSTRACT

Aim: The incidence of cholelithiasis in children has increased in recent years. However, the etiology and risk factors of pediatric gallstones are unknown. In this study, we aimed to determine the symptom, physical examination, laboratory and imaging findings of children with gallstone disease, to evaluate their responses to treatment, and to determine the predisposing factors and etiology.

Patients and Methods: Demographic, clinical, laboratory and imaging data were recorded from the patient files retrospectively and then statistical analyzes were performed.

Results: The median age of 117 patients was 12 years, 63.8% of them were female and 4.7% (n = 4) had a gallstone history in their family. 24.1% were asymptomatic. The most common symptoms were colic pain (64.7%), vomiting (9.5%) and jaundice (1.7%). KKS, hemoglobin and hematocrit levels were significantly lower in those with hemolytic diseases compared to those with obesity. Etiologies included idiopathic (61.5%), obesity (17.1%), hemolytic disease (7.7%), ceftriaxone use (7.7%), total parenteral nutrition (5.1%), sepsis (5.1%) and (0.9%) Down syndrome and alpha -1 antitrypsin deficiency. There was a regression in gallstones in 46.1% of patients. After ursodeoxycholic acid (UDKA) treatment, regression rates were found to be low in children with gallstones due to idiopathic, hemolytic disease and obesity.

Conclusion: It is observed that the most common etiology and thus one of the most important risk factors for gallstones in the pediatric population is obesity. The regression rates due to UDKA are not different between etiologies. UDKA is not successful especially in the treatment of ceftriaxone-induced cholelithiasis. Also, alpha-1 antitrypsin deficiency should be kept in mind in pediatric patients.

Keywords: Childhood, cholelithiasis, etiology, risk factors, ursodeoxycholic acid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi taşları yetişkin popülasyonda daha yaygındır ve çocuklarda nispeten nadirdir; ancak, çocuklarda kolelitiyazis insidansı son yıllarda artış göstermiştir (1).

Çocuklarda siyah pigment, kolesterol, kalsiyum karbonat, protein baskın veya kahverengi pigment taşları görülebilir. Tipik olarak, herhangi bir zamanda sadece tek tip taş oluşur. Karın sağ üst kadranda (SÜK)'da ağrı yaygındır. Murphy bulgusu (SÜK'te palpasyonla ekspiratuar arrest) patognomoniktir. SÜK ultrasonografisi, komplike olmayan kolelitiyazisli hastalarda tercih edilen tanı yöntemidir. Yetişkinlerde olduğu gibi, basit kolelitiyazis tedavisi büyük ölçüde semptomatiktir ve laparoskopik kolesistektomi semptomatik kolelitiyazis tedavisinde standart tedavi olmaya devam etmektedir (1).

Çocuklarda kolelitiyazis ile ilişkili çeşitli predispozan faktörler vardır. Hemolitik hastalık, hepatobiliyer hastalık, obezite, uzun süreli parenteral beslenme, abdominal cerrahi, travma, ileal rezeksiyon, Crohn hastalığı ve sepsis pediatrik popülasyonda safra taşı insidansının artmasına neden olabilir (2).

Daha az yaygın risk faktörleri arasında akut böbrek yetmezliği, uzun süreli açlık, düşük kalorili diyetler ve hızlı kilo kaybı bulunur. Biliyer psödotitiazis veya reversibl kolelitiyazis, başta seftriakson olmak üzere bazı ilaçların kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (3).

Progresif ailesel intrahepatik kolestaz tip 3 gibi genetik durumlarda da safra taşı oluşumuna yatkınlık olabilir. *ABCB4* genindeki mutasyonlar, hem yetişkinlerde hem de tekrarlayan kolestaz ve kolesterol safra taşı olan çocuklarda giderek daha fazla tanımlanmaktadır (4).

Bu çalışmada safra taşı tanısı ile izlenen çocukların yakınma, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, uygulanan tedavi ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve etiyolojiye yönelik predispozan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.SAFRA KESESİ VE BİLİYER SİSTEM

Biliyer sistem; sağ ve sol hepatik safra kanalı, safra kesesi, ortak hepatik safra kanalı, sistik kanal ve koledoktan meydana gelmektedir. Biliyer sistemin temel görevi karaciğerde üretilen safranın duodenuma ulaşmasını sağlamaktır. Aynı zamanda sindirimde de rol oynamaktadır (5).

2.1.1. Embriyoloji ve Anatomi

Karaciğer ve safra yolları, yaklaşık 3 mm boyutundaki embriyoda, ön barsağın ventral yüzünde bulunan divertikülden meydana gelir. Bu divertikülün kraniyal kısmından karaciğer, arada olan kısmından safra kesesi, kaudal bölümünden pankreas oluşur. Yoğun hücre kitlesine dönüşen karaciğer divertikülünün içinde safra kanalları gelişmeye başlar ve ardından safra yolları oluşur (6).

Safra kesesi, karaciğerin viseral kısmında, sağ ve sol loblar arasında mevcut olan interlober fissürün kaudal ucunda bulunan ovoid yapıda bir organdır. Genişliği 3 cm, uzunluğu 7-10 cm, hacmi yaklaşık 30-60 ml arasındadır (7). Safra kesesinin alt yüzü karaciğerin viseral yüzünde yer alan safra kesesi fossasına bağ dokusu uzantıları ile tutunur. Kesenin üst yüzünde periton yoktur. Alt yüzü ise karaciğerin viseral yüzünü örten periton ile örtülmüştür (8). Safra kesesi dört kısımdan oluşur:

- 1- Fundus
- 2- İnfundibulum
- 3- Kollum
- 4- Korpus

- 1- **Fundus:** Önde ve aşağıda olan safra kesesi fundusu karaciğerin ön kenarına, kesenin boyun bölümü de porta hepatisine yöneliktir. Safra kesesinin yoğun düz kas içeren kısmıdır. Fundusun izdüşümü sağ midklavikular çizgi ile 9. kostanın kesiştiği yer (Murphy noktası)

fundusun izdüşümünün olduğu alandır. Safra kesesi distansiyonu geliştiğinde fundus bu alanda palpe edilebilir.

- 2- **İnfundibulum:** Korpus ve kollum arasında incelerek seyir izleyen bir geçiş bölgesidir. Hartman kesesi İnfundibulum alt yüzeyinde kolluma daha yakın olan tarafta asimetrik şişkinliğe verilen isimdir. Bu kısım safra taşlarının en sık yerleştikleri yerdir.
- 3- **Kollum:** Safra kesesinin infundibulumdan sonra en dar bölgesidir. Uzunluğu yaklaşık 5-7 mm civarındadır. Sistik çukurluğun en derin bölgesinde bulunur. Porta hepatis'te sistik kanal ile devam eder (9).
- 4- **Korpus:** Safra kesesinde diğer yapılara göre daha büyüktür ve en çok elastik doku bu bölgede bulunur.

Ekstrahepatik safra yolu: Sağ ve sol hepatik kanallar ve bu iki kanalın bir araya gelmesiyle oluşan ana hepatik kanal; safra için depo görevi gören safra kesesi; sistik kanal ve sistik kanalın ana hepatik kanal ile birleşmesiyle oluşan koledoktan oluşur.

Sistik kanal, porta hepatis'te yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda, ortalama 3 mm (3-13 mm arasında değişebilir) çapında bir kanaldır ve safra kesesini hepatik kanala bağlar. Birleşik hepatik kanal ile birleşir ve koledok kanalını oluşturur (5, 9).

Koledok kanalı 4-6 mm çapında ve 7- 10 cm uzunluğundadır. Hepatoduodenal ligament içerisinde aşağıya doğru seyretmektedir. Genelde pankreas ve koledok kanalları birleşir ve bir genişleme yapar (ampulla hepatopankreatika, ampulla Vater). Sonrasında tek bir delik olarak duodenuma açılır. Bazen bir genişleme oluşturmadan tek kanal ile bazen ayrı kanallar ile veya açılım yerinde bir araya gelerek duodenuma açılabilirler (10, 11).

Pankreatik kanallar ve koledokun bir araya gelmesi ile bu kanalların distalinde mevcut olan sirküler kaslar birleşerek Oddi sfinkterini oluşturur. Duodenumun boş olduğu durumlarda Oddi sfinkteri kasılı vaziyettedir ve kanal kapalıdır. Karaciğerden safranin salgılanması ile koledok kanalına dolar ve safra buradan safra kesesine iletilir. Burada depolanan safra konsantre edilir ve eklenen başka salgılarla daha da koyu yapışkan bir yapı haline gelir. Kimusun duodenuma

geçmesiyle kolesistokininin salgılanır ve bu etkiyle safra kesesi ve kanalları kasılır. Sonrasında safra salgısı duodenuma aktarılır (7).

Sistik arter, sağ hepatik arterden çıkar ve safra kesesinin kanlanmasını sağlar. Nadiren sol hepatik, gastroduodenal ya da superior mezenterik arterden de meydana gelebilir. Sistik arter, sağ hepatik arterden çıktığında genellikle sistik kanal medialinde ona paralel olacak şekilde seyreder (6).

Birçok küçük ven safra kesesinin venöz drenajını sağlar. Venöz drenajın bir miktarını yapan sistik ven, portal vene veya posterior superior pankreatikoduodenal vene açılır. Korpus ve fundusun venöz drenajının oluşmasını sağlayan küçük venler ise direkt olarak karaciğere açılır (12).

Safra kesesinin lenf drenajı iki şekilde sağlanır;

- 1- Küçük lenf damarlarının çoğunluğu sistik fossaya açılır. Bu yol ile safra kesesinin inflamatuvar hastalıkları lokalize hepatite sebep olabilir.
- 2- Safra kesesinin lenf içeriği öncelikle kollumda yer alan sistik lenf noduna, sonrasında epiploik foramen etrafındaki foraminal lenf nodlarına ve hepatik arter çevresindeki hepatik lenf nodlarına ve en son olarak çölyak lenf nodlarına drene olur (5, 12, 13).

2.1.2. Histoloji

Safra kesesinin histolojik yapısı incelendiğinde içten dışa doğru dört katmandan oluştuğu görülmektedir:

- 1- Mukoza tabakası (tunica mucosa): Silindirik epitelden meydana gelir ve kese içerisinde kabartılar (plica mucosae) oluşturur. Bu plikalar sayesinde safra kesesi genişleyip hacmini arttırabilir. Yine bu mukozal hücreler, safranin konsantre edilmesini sağlar ve koyu, yapışkan bir içerik oluşturur. İfundibulum ve boyun bölgesinde sekretuar bezler yoğun olarak bulunurlar.

- 2- Muskuler tabaka (tunica muscularis): Düz kas yapısında iki katlı şekilde bulunur.
- 3- Perimüsküler bağ dokusu tabakası: Müsküler tabakayı sarar. Karaciğer ile birleşen kısımda daha çok gelişmiştir.
- 4- Seroz tabaka (tunica serosa):safra kesesinin ön yüzünde paryetal periton ile sarılmış tabakasıdır (12-15).

2.1.3. Fizyoloji

a) Karaciğer tarafından safra salgılanması ve safranın fonksiyonları:

Karaciğer tarafından sürekli bir şekilde salgılanan safra, normal şartlar altında safra kesesinde depolanarak gerektiği zaman duodenuma akar. Safra yolları ve safra kesesinin en önemli fizyolojik rolü; safrayı yoğunlaştırmak, sessiz ve etkili bir şekilde ve en uygun zamanda belirli miktarlarda barsağa iletmektir (16). Günlük total safra sekresyonu yaklaşık 700-1200 ml kadardır. Safra kesesinin maksimal hacmi ise yaklaşık 30-60 ml civarındadır. Ancak 12 saatlik safra salgısı kesede depolanabilir (17).Çünkü su, sodyum klorür ve küçük elektrolitlerin büyük bir kısmı sürekli olarak safra kesesi mukozasından aktif ya da pasif transport ile emilerek, safranin öteki maddelerini, lesitin,kolesterol, safra tuzlarıve bilirubini konsantre eder. Safra normalde 5 kat konsantre edilmektedir, ancak gerektiğinde maksimum 12- 18 kata kadar yoğunlaştırılabilir (17).

Karaciğerden safra salgılanması iki basamakta gerçekleşir: İlk basamakta hepatosit hücrelerinde safranin salgılanması başlar, çoğunluğu kolesterol, safra asitleri ve diğer organik maddeleri içerir. Hepatik hücrelerin arasında bulunan safra kanalcıklarına iletilir. Sonraki basamakta, interlobüler septumlara aktarılır. İnterlobüler septumlara ulaşan kanalcıklar terminal safra kanallarına boşaltılır ve sonrasında daha büyük kanallara dökülerek hepatik kanal ve koledok kanalına iletilir. Buradan aktarılan safra ya doğrudan duodenuma dökülür ya da sistik kanal ile safra kesesine iletilir (13-18).

b) Safra tuzları:

Safra tuzları safranin bileşiminde en çok bulunan maddedir. Safradaki toplam solüd miktarın yaklaşık yarısını safra tuzları oluşturmaktadır. Safra tuzlarının yanında lesitin, kolesterol, bilirubin ve plazmanın normal elektrolitleri de çok miktarda salgılanmaktadır (7). Safra tuzları, hepatosit hücreleri tarafından kolesterol ön maddesinden yapılan steroid molekülleridir (19, 20). Kolesterol ön maddesinden öncelikle primer safra asitleri olan “kolik asit” ve “kenodeoksikolik asit” meydana gelir. Primer safra asitleri sonrasında glisin ve daha az oranda taurin ile birleşir ve gliko- ve tauro-konjuge safra asitlerini meydana getirirler. Konjuge safra asitleri oluşuktan sonra, sodyum tuzları başta olmak üzere bu asitlerin tuzları safraya salgılanır. Karaciğerde meydana gelen primer safra asitleri, kolonda mevcut olan 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 (10, 21).

Safra tuzlarının intestinal kanalda iki önemli görevi vardır. İlki, partiküllerin yüzey gerilimini azaltırlar ve küçük yağ damlacıklarına parçalanmalarına neden olurlar yani deterjan etkisi oluştururlar (16, 20). İkincisi ise safra tuzları; yağ asitleri, kolesterol, monoglisierol ve diğer lipidlerin intestinal kanalda emilimine yardımcı olurlar. Safra tuzları bu fonksiyonlarını lipidler ile küçük kompleksler oluşturarak meydana getirirler. Miçel olarak anılan bu kompleksler safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeni ile erir durumda kalırlar. Lipidler bu yapının içinde mukozadan emilirler (20, 22). Bağırsakta safra tuzları olmadığında miçel oluşumu gerçekleşmeyeceğinden lipidlerin % 40'ı emilemez ve dışkı ile kaybedilir (18, 23).

Safra kesesinin boşalmasında nöral ve hormonal faktörler etkilidir. Vagus (parasempatik) ve splanik (sempatik) sinirler tarafından safra kesesi ve safra yolları innerve olur. Safra kesesi üzerinde hormonal uyarı (kolesistokinin), vagal uyarı, intramural sinir liflerinin uyarısı etkilidir (7). Gastrointestinal sistemin üst kısmında besinin sindirilmeye başlamasıyla, yemekten yaklaşık 30 dakika sonra yağdan zengin olan besinlerin duodenuma ulaşmasıyla safra kesesi boşalmaya başlar.

Safra kesesinin boşalması için 2 koşul gereklidir:

- 1- Safranin koledok kanalından duodenuma geçmesi için Oddi sfinkterinin gevşemesi,
- 2- Safra kesesinin kasılarak safra kesesinde bulunan safranin koledok kanalına itilmesi.

Kolesistokinin uyarısı ile safra kesesinde depolanan konsantre safra duodenuma boşaltılır. Eğer alınan besinlerde yağ içeriği az ise safra kesesi az boşalır, yeterli yağ içeriği var ise safra kesesi 1 saat içinde tamamen boşalır (17).

Sekretin hormonu da safra asitlerinin safra sekresyonu üzerine güçlü uyarıcı etkilerinin yanında safra salgısını da artırır (7).

2.2.SAFRA KESESİ HASTALIKLARI

Çocukluk çağında görülen safra kesesi hastalıklarının prevalansı non-invaziv bir tanı yöntemi olan ultrasonografinin yaygın kullanılmaya başlanması ile sanıldığından daha sık olduğu anlaşılmıştır. Safra kesesi hastalıkları son zamanlarda çocuklarda önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya başlamıştır (24).

2.2.1. Safra Kesesinin Doğumsal Yokluğu

Genel popülasyon içinde 1/7500-1/10000'de görülür. Tek başına görülebileceği gibi başka malformasyonlarla da birlikte de görülebilir. Safra kesesi agenezisi ile birlikte görülebilecek hastalıklar, situs inversus, ekstrahepatik safra yolu atrezisi, doğumsal kalp hastalıkları, aspleni veya polispleni gibi hastalıklardır. Ayrıca safra kesesi hipoplazisi, trizomi 18 ve kistik fibrozis ile beraber de saptanabilir (25).

2.2.2. Kolesistit

Safra taşlarının sistik kanalda yaptığı obstruksiyona bağlı olarak safra kesesinde gelişen inflamasyona kolesistit denir. Kolesistit, akut veya kronik olarak görülebilir. Çocuklarda kronik kolesistit daha çok görülür. Safra kesesinin en sık

görülen inflamatuvar hastalığı akut kolesistittir. Olguların büyük bir kısmında sistik kanal veya kese boynunda obstruksiyona bağlı gelişir. İnflamasyonun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber iskemi, mekanik distansiyon ve bakterilere bağlı olabileceği düşünülmektedir. En sık görülen klinik bulguları ateş, bulantı, kusma, sağ üst kadranda persiste eden karın ağrısı ve safra kesesi üzerinde hassasiyettir. Safra kesesi distansiyon ve inflamasyonun etkisiyle 9-10. kostalara doğru uzanır ve bu bölgede hassasiyet meydana getirir. Buna “Murphy bulgusu“ denir. Çocukların %25-30 kadarında sarılık ve ateş görülebilir (26).

Laboratuvar bulguları sıklıkla nonspesifiktir. En sık görülen bulgu beyaz küre yüksekliğidir. Hastaların %20 ‘sinde aminotransferaz değerlerinde yükseklik ve bilirubin değerlerinde artış mevcuttur. Bilirubin değerlerinin yükselmesi ile beraber gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinin de artması safra kanallarında bir tıkanıklık olabileceğini gösterir (26). Akut kolesistit düşünülen hastalarda öncelikli görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ultrasonografi ile görüntülemelerde safra kesesinde duvar kalınlaşması, pozitif sonografik Murphy bulgusu, safra kesesinde distansiyon, safra çamuru ve perikolesistik sıvı saptanabilir. Gangrenöz kolesistit ve perforasyon, amfizematöz kolesistit, ampiyem, apse görülebilecek komplikasyonlar arasındadır (26).

Kronik kolesistit genellikle safra taşına bağlı safra kesesinde görülen inflamatuvar hastalıktır. Tekrarlayan akut kolesistit veya biliyer ataklarla seyredebilir. Bazı olgularda asemptomatik olabilir. Görüntülemelerde genellikle safra kesesi duvar kalınlaşması ve kolelitiazis saptanır (27).

2.2.3. Taşsız Kolesistit (Akalküloz Kolesistit)

Safra kesesinde inflamasyon ve distansiyon gelişmesi sonucu oluşan ve patofizyolojisi henüz aydınlatılamamış bir hastalıktır. Etiyolojisine bakıldığında travma, pnömoni, askaris ve giardia enfestasyonları, yanık, sepsis, safra yolları anomalileri yer alır. Çocuklarda bu sebeplerin vakaların yaklaşık % 50 sinde

görüldüğü saptanmıştır. Akut kolesistit vakalarının yaklaşık % 5'i akalkülöz kolesistit şeklinde görülür (28).

Etiyolojisinde sistik kanalın damarsal bir yapı, fibroz veya tümör nedeniyle obstruksiyona uğraması, sistemik enfeksiyonlar, leptospiroz, tifo, sepsis gibi enfeksiyonlar, immunsupresif hastalarda fırsatçı enfeksiyonların varlığı rol alabilir (29).

Tanıda ultrasonografide safra kesesi duvar kalınlığında artış, sonografik Murphy bulgusu, perikolestatik sıvı saptanabilir (30).

Tedavide hemodinaminin stabilleşmesi açısından semptomatik tedavi ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Tedaviye cevap alınamayan hastalarda safra kesesinde nekroz ve perforasyonu önlemek amacıyla kolesistektomi planlanmalıdır (30).

2.2.4. Safra Kesesi Hidropsu

Taş, doğumsal anomali ve inflamasyon olmaksızın safra kesesinin belirgin distansiyonuyla oluşan duruma safra kesesi hidropsu denir. Kawasaki hastalığı ile beraberliği dikkat çekmektedir. Bununla beraber streptokok, stafilokok enfeksiyonları, viral hepatitler, yenidoğan sepsisi ve total parenteral beslenme, Henoch Schönlein purpurası gibi durumlarla beraber seyredebilmektedir (31).

Klinikte en sık görülen bulguları; bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık ve sağ üst kadranda ele gelen kitledir. Taşsız kolesistitten farklı olarak benign seyirlidir ve önemli bir inflamatuvar süreç yoktur (30, 31).

Ultrasonografi ile yapılan görüntülemede, safra yollarında genişleme olmadan belirgin derecede distandü, eko vermeyen bir safra kesesi saptanır. Olguların çoğunda cerrahi tedaviye gerek duymadan kendiliğinden düzelmektedir. Elektrolit desteği, geniş spektrumlu antibiyotikler ve nazogastrik dekompresyon gibi destekleyici tedaviler uygulanabilir. Çok nadir olgularda kolesistektomi gerekebilir (30, 31).

2.2.5. Koledokolitis

Safra taşlarının ortak safra kanalına yerleşmesiyle oluşan bir durumdur. Çocuklarda genellikle sık görülen bir durum değildir. Genelde siyah pigment taşları görülse de kolesterol taşları ve enfeksiyona sekonder oluşan kahverengi pigment taşları da görülebilir (32). Hastalarda sarılık, sağ üst kadranda ağrı, kusma ve bazı olgularda ateş görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde ise aminotransferazlar, GGT, ALP değerlerinde yükselme ve lökositöz görülebilir. Ultrasonografi görüntülemesinde taş veya safra yollarında dilatasyon görülebilir (26).

2.2.6. Safra Çamuru

Kolesterol monohidrat kristalleri, kalsiyum bilirubin granülleri ve diğer bazı kalsiyum tuzlarının safra kesesi içerisinde bulunan mukus üzerinde katılaşması ile oluşan yapıya safra çamuru ya da mikrolitiyazis denir (33). Bu yapı içerisinde kalsiyum bilirubin granülleri mutlaka bulunur ve bilirubin unkonjuge formdadır (34).

Safra çamurunun içerdiği kimyasal yapı altta yatan etiyolojiye göre farklılık göstermektedir. Yüksek doz seftriakson tedavisi alan hastalarda seftriakson-kalsiyum, gebe hastalarda görülen kimyasal yapıda kolesterol monohidrat baskınken total parenteral nutrisyon tedavisi alan hastalarda bilirubinatin baskın olduğu görülmüştür (35).

a) Etiyoloji:

Safra çamurunun oluşmasında çeşitli faktörler rol almaktadır:

İlaçlar: Günümüzde sık olarak kullanılan ilaçlar arasında seftriakson ve oktreotid bulunmaktadır:

Seftriakson: Seftriakson tedavisi alan hastalarda seftriaksonun safra kesesi içerisindeki konsantrasyonu serum konsantrasyonuna göre 20-150 kat daha fazla

olmaktadır. Seftriakson tedavisi alan olgularda genellikle kalsiyum-seftriakson kompleksinin oluşmasıyla safra çamuru meydana gelmektedir. Ultrasonografide postakustik gölge şeklinde görünen ve yüksek amplitüdlü ekolar şeklinde görülen safra çamuru bazen safra taşları ile karışabilmektedir (36).

Seftriaksonun yüksek dozda ve uzun süreli kullanımı safra çamuru oluşumu için riski arttırmaktadır. Seftriakson tedavisinin kesilmesi ile safra çamurunun düzeldiği görülmektedir. Seftriakson kullanımına bağlı akut kolesistit, biliyer kolik, safra taşı gibi olgular görülse de çoğu asemptomatik seyretmektedir (37).

Oktreotid: Sentetik somatostatin analogu olan oktreotid akromegali, nöroendokrin tümör ve sekretuar ishal gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır. Oktreotid aynı zamanda somatostatin gibi safra sekresyonunu inhibe etmekte, safra kesesinde su ve sodyum emilimini arttırarak safra kesesinde safranin konsantre olmasını sağlamaktadır (38). Oluşan safra çamurunda ön planda kolesterol kristallerinin olduğu görülmektedir. Akromegali gibi hastalıklar nedeniyle uzun süreli oktreotid kullanımlarında yaklaşık %67 civarında safra çamuru, %24 civarında da safra taşı oluştuğu görülmektedir (39).

Hızlı kilo kaybı: Kilo kaybına bağlı gelişen safra çamuru içeriğine bakıldığında primer olarak kolesterol taşları görülmektedir. Patofizyolojisine bakıldığında hızlı kilo kaybı geliştiği zaman periferik dokulardaki kolesterol içeriğinin safra içine geçtiği düşünülmektedir. Buna bağlı olarak safradaki kolesterol miktarı artmaktadır (40).

Gebelik: Gebelik döneminde oluşan safra çamuru içeriği primer olarak kolesterol monohidrat içermektedir. Genel olarak safra kesesinin motilitesinin azalması ve yüksek litojenite sonucu safra çamuru meydana gelmektedir. Östrojen hormonunun artması ile safrada kolesterol doygunluğu artar. Bununla beraber progesteron seviyesinin de artması ile safra kesesinde kontraktilete inhibe olur (41).

Uzun süreli açlık ve total parenteral nutrisyon(TPN): Altta yatan kronik hastalığı olan hastalarda yaklaşık 5-10 gün süre ile oluşan açlık sonrası safra çamurunun gelişebildiği görülmektedir. Uzun süren açlık sonrası safra çamuruna

neden olan sebep genellikle total parenteral nutrisyon kullanımıdır. Altta yatan hepatobiliyer herhangi bir hastalığı olmayan olgularda total parenteral nutrisyon kullanımı sonrası ilk 3 haftada %6, 4-6 hafta kullanımı sonrası %50, 6 haftadan uzun süren olgularda ise %100 safra çamurunun geliştiği görülmüştür (40).

Safra çamurunun içeriğine bakıldığı zaman genellikle kalsiyum bilirubinattan oluştuğu görülmektedir. Total parenteral nutrisyon tedavisi boyunca safra çamurunun devam ettiği, ancak kesilmesi durumunda gerilediği görülmektedir (42).

Kemik iliği ve solid organ nakli: Kemik iliği nakli yapılan hastaların bir kısmında 3-5 gün sonra safra çamurunun oluştuğu görülmektedir. Nakilden 28 gün sonrasında oran artarak hastaların yaklaşık %67 sinde saptandığı görülmektedir (43). İlerleyen dönemlerde safra çamurunun gerilediği görülmekle beraber yaklaşık %25 inde safra taşına dönüşebilir. Safra çamurunun içeriğinde ön planda kalsiyum bilirubinata mevcuttur ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (44).

b) Klinik seyir ve komplikasyonlar:

Safra çamuru klinik olarak tamamen asemptomatik olabileceği gibi sağ üst kadranda ağrısı, karın ağrısı gibi nonspesifik semptomlar ile de görülebilir. Safra çamuru oluşumunda altta yatan nedene yönelik tedavi uygulandığında safra çamuru ortadan kalkar. Altta yatan nedene yönelik tedavi verilmediğinde ya da tekrarladığında safra çamuru safra taşına dönüşebilir (45). Komplikasyon gelişmesine neden olan faktörlerin tam olarak bilinmemesiyle beraber hastaların yaklaşık %10'unda kolanjit, bilier kolik, akut pankreatit gelişebileceği düşünülmektedir (46).

c) Tanı:

Tanıda ilk tercih edilecek yöntem kolay uygulanabilir, ucuz, özgün ve duyarlı olması nedeniyle transabdominal ultrasonografidir. Görüntülemelerde post akustik gölge vermeyen, düşük ekojenitede yaklaşık 0,5-1 mm çapında kalsiyum bilirubinata

ve kolesterol monohidrat kristalleri saptanır. Endoskopik ultrasonografi görüntülemesi transabdominal ultrasonografi ile karşılaştırıldığı zaman safra çamuru görüntüleri benzer olmasına karşı sensitivitesinin %96 olduğu görülmektedir (47). Safra çamurunun kimyasal içeriğinin anlaşılabilmesi için direk mikroskopik analizinin yapılması gerekmektedir. Ultrasonografiye göre daha duyarlı bir yöntemdir ve klinikte kullanımı daha az olmasına rağmen altın standart tetkiktir. Transabdominal ultrasonografide ayırt edilemeyen olgularda endoskopik ultrasonografi ve direkt mikroskopik analiz yöntemleri kullanılabilir (48).

d) Tedavi:

Safra çamuru genelde insidental olarak saptanır. Safra çamurunun oluşmasına sebep olacak faktörler var ise etkene yönelik tedavi verilmelidir. Asemptomatik olgular gözlemlenerek takip edilmelidir. Semptom veya komplikasyon gelişmesi durumunda tedavi önerilmektedir. Safra çamuru olgularında kesin tedavi kolesistektomidir. Cerrahi tedavi için yeterli endikasyonları sağlamayan olgularda oral safra asitleri veya perkütanöz kolesistektomi ile drenaj yöntemleri uygulanabilir. Ancak oral safra asitlerinin safra çamurunun tekrarlaması üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir (24).

2.2.7. Safra Taşı (Kolelitiyazis)

Safra taşları çocukluk çağında nadir görülür. Bu nedenle hastalığın doğal seyri, prognozu ve tedavisi hakkında çalışmalar yetişkin yaş grubu içinde yapılmıştır. Çocukluk çağında ise safra taşının nedenleri ve bu nedenle hastalığın seyri oldukça farklıdır. Günümüzde ultrasonografinin yaygın olarak kullanılması ile çocukluk çağında safra taşı tanısı sıklığı artmıştır. En sık altta yatan bir risk faktörü olduğu düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda olguların büyük bir kısmının idiyopatik olduğu belirlenmiştir. Kronik karaciğer hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, hemolitik hastalıklar, Wilson hastalığı, hiperlipidemi, total parenteral

nütrisyon, sistemik enfeksiyonlar, obezite, Down sendromu, prematürite, gebelik ve seftriakson kullanımı safra taşı oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir (49).

Safra taşları yapılarına göre pigment taşları ve kolesterol taşları olmak üzere iki şekilde görülmektedir. Erişkin yaşlarda kolesterol taşları daha ön planda iken pediyatrik olgularda pigment taşlarının daha sık olduğu görülmektedir. Çocuklarda pigment taşlarının görülme oranı %72 civarındadır (50). Siyah ve kahverengi pigment taşları görülebilir. Total parenteral nutrisyon, kolestatik karaciğer hastalıkları, siroz, kronik hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülmektedir. Paraziter enfestasyonlar ile safra kesesi enfeksiyonlarında ise kahverengi pigment taşları sık görülmektedir. Safra kesesinde safranin kolesterol ile supersatüre olmasıyla kolesterol monohidrat kristalleri birikerek kolesterol taşlarını oluştururlar. Kolesterol taşları kistik fibrozis, obezite, Crohn hastalığında sık görülmektedir (49).

Tablo 2.1. Safra Taşlarının Özellikleri (26)

ÖZELLİK	KOLESTEROL TAŞLARI	PİGMENT TAŞLARI	
		SİYAH	KAHVERENGİ
Renk	Beyaz-Sarı	Siyah-Lacivert	Kahverengi-Turuncu
İçerik	Kolesterol monohidrat >%50 Glikoprotein Kalsiyum tuzları	Safra pigment polimerleri %40 Kalsiyum karbonat veya fosfat tuzları %15 Kolesterol %15 Musin glikoproteinleri %20	Kalsiyum bilirubinat %60 Kalsiyum palmitat ve stearate sabunu %15 Kolesterol %15 Musin glikoproteinleri %10
Sayı	Multipl, 2-25mm	Multipl, <5 mm	Multipl, 10-30 mm
Yerleşim	Safra kesesi-ortak safra yolları	Safra kesesi	Ortak safra kanalı İntrahepatik kanallar
Radyopak	Hayır	Evet (%50)	Hayır
Tekrarlama	Var	Yok	Yok
Risk Faktörleri	Hiperlipidemi Obezite Gebelik Doğum kontrol hapları Kistik fibrozis Oktreotid	Hemolitik anemi Siroz TPN İleal hastalıklar Seftriakson	Bakteriyel enfeksiyon (E.coli) Paraziter enfeksiyonlar Safra yolu anomalileri
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

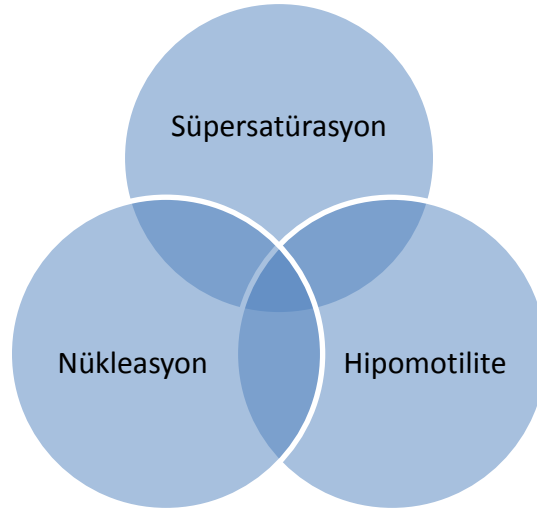
a) Safra taşlarının oluşumu ve yapısı:

Safra taşları biyokimyasal olarak pigment taşları ve kolesterol taşları olarak iki gruba ayrılmaktadır. Taşın meydana gelebilmesi için kolesterol konsantrasyonunun artması ile beraber safra pigmentleri, kalsiyum tuzları, hücre debrisleri, müküs, parazit yumurtaları ve bakteriden oluşabilen taş çekirdeğinin olması gerekmektedir. Safra taşlarının yaklaşık %30'unu oluşturan pigment taşlarının ana bileşeni kalsiyum hidrojen bilirubinattır. Siyah renkli taşlar pigment taşlarının yaklaşık % 80 ini oluşturmaktadır. Safradaki lipidlerin bakteriyel enzimlerce hidrolizi ile kahverengi pigment taşları meydana gelmektedir. Kahverengi pigment taşlarının daha çok tekrarlayan enfeksiyonlarla ve obstrüksiyonla ilişkili olduğu görülmektedir (51).

Kolesterol taşları: Kolesterol taşları yetişkinlerde safra taşlarının yaklaşık % 80' ini oluştururken çocuklarda sadece %21'i kolesterol taşlarıdır. Safrada yer alan kolesterol, lesitin ve safra tuzları kolesterol taşlarının oluşmasında rol oynar. Su ve benzeri ortamlarda kolesterol erimez. Ancak lesitin ve safra tuzları ile ilişkisine bağlı olarak safradaki eriyebilirliği ve sekresyonu değişebilmektedir. Kolesterol taşları adolesan grupta daha çok karşımıza çıkmaktadır. Kolesterol taşlarının oluşumunda çeşitli etkenler rol almaktadır (52, 53):

- 1- Safraya sekrete edilen kolesterol miktarının artması
- 2- Safra kesesinde müsin üretiminin artması
- 3- Safra kesesinde motilitenin azalması
- 4- Primer safra tuzlarının sekonder safra tuzlarına dönüşmesinde artış
- 5- Kolesterol kristallerinin miktarının artması

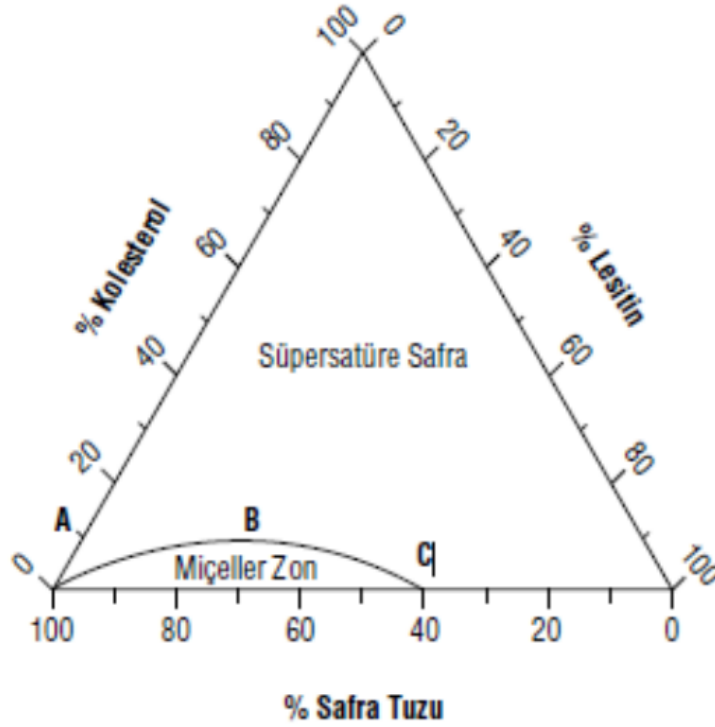
Kolesterol taşları oluşmaya başladıktan sonra bu döngüde rol alan etkenler birbirini tetikler ve taş oluşumunu artırır (53).



Şekil 2.1. Kolesterol taşı oluşumuyla sonuçlanan olaylar zinciri

Kolesterolün tamamen eridiği zona Miçeller Zon denir. Safranın kolesterol ile süpersatüre olduğu kısım bu zon üzerinde kalan alandır. Safra tuzları hidrofil ve hidrofob uçlar barındırır. Biyolojik deterjanlara benzer işlev gören bu uçların iç kısmı hirofob, dış kısmı hidrofil miçeller meydana getirir. Safrada miktar olarak en çok bulunan ikinci sıradaki yapı lesitindir. Lesitin suda erimez. Safra tuzlarının meydana getirdiği miçelleri büyüterek daha da fazla kolesterol ihtiva etmesini sağlar. Safra tuzu ve lesitinden meydana gelen miçeller kolesterolün eriyebilmesi ve sekresyonuna yardımcı olur (49).

Kolesterol, kolesterol + safra tuzu + lesitin'den meydana gelen mikst miçeller ve kolesterol + lesitinden oluşan veziküller şeklinde taşınmaktadır. Safradaki kolesterolün yaklaşık %70'i veziküler formdadır. Kolesterol miktarındaki artış kolesterolün süpersatüre olmasına neden olur. Kolesterol taşlarının meydana gelmesinde süpersatüre safranın varlığı gereklidir. Obez olmayan hastalarda asıl problem safra tuzu ve lesitin sekresyonunda meydana gelen azalmadır. Obez olan hastalarda ise bu sekresyonlarda azalma olmamakla beraber kolesterol sekresyonu da artmış bulunmaktadır. Nükleasyon solid kolesterol monohidrat kolesterollerin meydana gelmesi ve kümelenmesine verilen isimdir. Nükleasyonun oluşabilmesi için safranın kolesterole aşırı doymuş olması gerekmektedir (49).



Şekil 2.2.Kolesterol taşı oluşumu.

Safrada yer alan üç esas komponentin oranları üçgen koordinatlar üzerinde belirtilmiş ve kolesterolün tamamen erimiş olduğu miçeller zon gösterilmiştir. ABC çizgisinin yukarısında kalan bölümde safra, kolesterol ile süpersatüre haldedir (54).

Safra kesesinde safranin stabilize olmasıyla veziküllerin stabilizasyonu bozulur ve içerdikleri kolesterol ve lestitini miçellere transfer ederler. Safra kesesi içine hepatik safra konsantre edilirken veziküllerden miçellere kolesterol ve fosfolipidler transfer olur. Fosfolipitlerin miçellere transferi kolesterole göre daha etkin bir şekilde olur. Kalan veziküllerde kolesterol daha da doymuş hale gelir. Bu veziküller birleşerek multilamellar likid veziküllerini oluşturur. Likid vezikülleri de birleşip kolesterol monohidrat kristallerini meydana getirir. Nükleasyonu provake eden bazı etkenler vardır. Bunlar, fibronektin, immünoglobulinler (IgM, IgA, IgG), müsin, fosfolipaz C, glikoproteinler ve transferrin'dir. Nükleasyonu inhibe eden etkenler ise apolipoprotein A-2, Apolipoprotein A-1 ve 120-kDa glikoprotein gibi etkenlerdir (54).

Taş oluşumunu kolaylaştıran diğer bir etken de safra kesesinin hipomotilitesidir. Somatostatinoma, TPN, gebelik, obezite, kronik oktreotid tedavisi gibi durumlarda safra kesesinde boşalma gecikir veya durur. Bunun sonucunda safra stazı oluşur. Safra kesesinin tam olarak boşalamaması birikim için uygun bir ortam oluşturur. Bundan dolayı taşların büyük bir çoğunluğu safra kesesinde meydana gelir (54).

Kolesterol taşlarının oluşmasına sebep olabilecek diğer bazı faktörler pH, nörohormonal faktörler, kalsiyum metabolizmasıdır (49).

Çocuklardaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Yaşla beraber her iki cinsiyette de yavaş bir artış gözlenmektedir. Obez ve adölesan kızlarda daha sık görülmektedir. Obezitede kolesterol sentezinin artmasıyla kolesterol sekresyonu artar ve bu durum taş oluşmasını kolaylaştırır (26). Puberte döneminde de kolesterol taşı oluşmasında bir artış görülmektedir. Buna sebep olan faktör seks steroidleridir. Seks steroidleri kolesterolün hipersekrete edilmesine ve safra stazının oluşmasına sebep olmaktadır. (26, 55).

Pigment taşları: Safra taşlarının yaklaşık %30 'u pigment taşlarından meydana gelmektedir (56). Puberte öncesi dönemde pigment taşları daha sık görülmektedir. Pigment safra taşlarının meydana gelmesinde bilinen iki mekanizma vardır:

- 1- Safra içinde biriken ve normal olmayan pigment sekresyonu,
- 2- Aşırı hepatik sekresyon ile normal pigmentin safra içinde kendi çözünürlük eşiğini aşması ve bunun sonucunda ekstrahepatik olarak çözünmeyen bir çökelti haline gelmesidir (57).

Çocuklarda daha sık görülen pigment taşları siyah ve kahverengi olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki taşın da esas yapısı kalsiyum bilirubin pigmentidir (26).

a) Siyah pigment taşları: Siyah pigment taşları; diğer taşlara oranla daha fazla mün ve inorganik komponentler içerirler. Genel olarak katran gibidirler. Parlak görümlü, kaya sertliğinde, 2-6 mm çapında, safra kesesinde yerleşen ve

çoğunlukla radyopak taşlardır. Uzun süreli total parenteral nütrisyon, , siroz, hemolitik hastalıklar, ileal rezeksiyon gibi hastalıklarda karşımıza çıkmaktadır (24).

Safrada bilirubin miktarının aşırı artmasıyla siyah pigment taşları oluşabilmektedir. İnefektif eritropoez, hemolitik hastalıklar ve bilirubin enterohepatik sirkülasyona girmesine neden olan hastalıklar gibi konjuge bilirubin safradaki miktarını arttıran durumlarda daha çok karşımıza çıkmaktadır (58, 59).

Çocuklarda pigment taşlarına sebep olan durumlar üç başlık altında toplanabilir:

1. Hemolitik Hastalıklar

Hemoliz oluşmasına neden olan hastalıklar ön planda siyah pigment taşlarının oluşmasına sebebiyet vermektedir. Orak hücreli anemide yaşla beraber safra taşı oluşumunun arttığı görülmektedir (60). Gelişen safra taşına bağlı olarak tedavide açık cerrahi yada laparoskopik kolesistektomi uygulanabilen tedaviler arasında yer almaktadır (61). Siyah pigment taşları herediter sferositoz tanılı olgularda da artmış risk oranına sahiptir ve bu hastalarda da tedavide laparoskopik kolesistektomi ile laparoskopik splenektomi beraber uygulanabilmektedir (62).

2. Bilirubin enterohepatik döngüsünün artması

Bilirubin enterohepatik döngüsünün artmasıyla seyreden hastalıklara bakıldığında Crohn hastalığı, distal ince bağırsak rezeksiyonu ve kistik fibrozis gibi hastalıklar ön plana çıkmaktadır (59). Patogeneze bakıldığı zaman ileumda malabsorbsiyona bağlı olarak kalın bağırsakta safra tuzları miktarı artmaktadır. Safra tuzlarına bilirubin konjugatları eşlik eder ve kolonda bu konjugatlar bakteriyel glukuronidazlar aracılığıyla hidrolize edilmektedir. Konjuge olamayan bilirubin ürobilinoidlere veya kalsiyum tuzlarına dönüştürülmektedir. Safra tuzunun miktarının artmasıyla kolondan karaciğere dönen unkonjuge bilirubin pasif difüzyonu başlamaktadır. Karaciğerde hepatosit hücrelerine girerek glukuronik asitle konjuge edilip kanaliküler safraya salgılanmaktadır (58, 59).

Kistik fibrozis tanılı olgularda safra taşının prevalansının arttığı görülmektedir (63). Parenteral beslenme uygulanan olgularda da safra taşının sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Bu olgularda safra taşı oluşumunun asıl etkeni safrada meydana gelen stazdır (49). Prematür yenidoğanlarda parenteral beslenme nedeniyle oluşan safra taşının mekanizmasına bakıldığında immatürite nedeni ile hepatobiliyer akımın azalması ile safra yollarında staz oluşması; bunun sonucunda safra çamuru ve taşın meydana gelmesidir. Prematüre bebeklerde gestasyon yaşının azalmasıyla kolestaz oranının arttığı görülmektedir. 1000 gram altı prematüre bebeklerde kolestaz oranı %50 civarındadır. Parenteral beslenme süresi iki ayı bulan hastalarda % 80 civarında kolestaz görülmektedir. İnfantlarda safra akış hızı, transportu ve sekresyonu tam olarak gelişmemiştir. Oral beslenmenin yetersiz olması enterohepatik dolaşımı azaltır. Parenteral beslenme süresi on günü bulan infantların %5'inde safra taşı , % 44'ünde safra çamuru meydana geldiği görülmüştür (26).

3. Diğer nedenler

Yenidoğan döneminde özellikle furosemid, kalp transplantı olan hastalarda kullanılan siklosporin gibi ilaçların siyah pigment taşlarının oluşma riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Süt çocukluğu döneminde gram negatif sepsis ve bronkopulmoner displazi de riski arttıran diğer durumlardır (64, 65). Etiyopatogenezi henüz açıklanamayan bir diğer durum da Down sendromu olan olgularda safra taşı oluşma riskinin artmış olduğudur (66).

b) Kahverengi Pigment Taşları: Kahverengi pigment taşları genellikle infeksiyon ve staz ile ilişkilidir. Safra yollarında oluşurlar. %50 oranında koledokta saptanırlar. 5-30 mm çapında, şekilsiz, yumuşak, ışınları geçirir özellikteki taşlardır. Bakterilerin etkisiyle konjuge bilirubinin nonkonjuge halde kalsiyumla birleşir ve kalsiyum bilirubinat halinde çökelti meydana getirir. Bu oluşum sırasında, hücre artıkları, mukus glikoproteini ve ölü bakteriler de yapıya katılırlar. Olguların yaklaşık % 90'ında safrada Escherichia coli saptanır. Çocuklarda özellikle Enterobacter, Staphylococcus, Salmonella ve Citrobacter enfeksiyonları ile beraberlik göstermektedir. İntra ve ekstrahepatik koledok kisti, Caroli hastalığı gibi safra yolu anomalileri ile beraberlikleri görülebilmektedir (26).

b) Epidemiyoloji:

Safra taşı hem çocuklarda hem erişkinde klinik olarak asemptomatik seyrettiği için gerçek prevalansını belirlemek zordur. Safra taşı ile ilgili yetişkinlerde yapılan bazı çalışmalara bakıldığında Afrika ve Asya'da %3-5, Avrupa'da %10-15 civarında olduğu görülmüştür (67). Amerika'da ise prevalans değerlerinin etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği görülmüştür. Amerika'da yaşayan yerliler arasında prevalansın en yüksek olduğu görülmektedir. Örnek verilecek olursa Arizona'da yaşayan bir kabile olan Pima Hindistanlıları'nda prevalansın %48.6 olduğu saptanmıştır (68). Daha önce yapılan bazı çalışmaların sonuçları incelendiğinde çocukluk çağında safra taşı prevalansı % 0.13 ve % 0.22 olarak saptanmıştır (24, 69). Ancak ultrasonografinin daha yaygın kullanılmasıyla beraber daha geniş çalışmalar yapılmıştır ve 4200 ultrasonografik verinin incelendiği bir çalışmada çocuklarda safra çamuru prevalansı %1.46, safra taşı prevalansı ise %1.9 olarak belirlenmiştir (45).

c) Klinik:

Safra taşı mevcut olan olguların yaklaşık % 80'i asemptomatik seyreder ve ultrasonografik görüntülemelerde tesadüfen saptanır. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre çocuk olguların yaklaşık üçte birinin asemptomatik seyrettiği, ilerleyen dönemlerde de ağrı veya komplikasyon geliştirme riskinin de düşük olduğu görülmüştür. Safra taşı tanısı alan olguların ilk bir yılda %1-4, beş yılda %10 ve on yılda %20'sinin semptom geliştirdiği görülmüştür (48).

Semptom gösteren olgularda tipik biliyer semptomlar ile beraber olan kolik ağrı ve atipik semptomlar görülebilir. Kolik ağrı aniden çıkan, yaklaşık 1-5 saat süren ve sonrasında gerileme eğiliminde olan, aralıklı ve şiddetli bir ağrıdır. Olguların üçte ikisinde şiddeti en yüksek seviyeye ulaşır. Ağrının beş saatten daha fazla devam etmesi akut kolesistit gibi komplikasyonların gelişmiş olabileceğini düşündürmelidir. Safra taşının ampulla veya sistik kanalda sıkışması ile buradaki

yapıların distansiyonuna bağlı gelişen ağrıya viseral ağrı denir (46). Taşın ilerleyici hareketlerine bağlı olarak ağrı tekrarlayabilir. Genellikle sağ üst kadranda ve epigastriumda hissedilen bazen sağ omuz ve retrosternal bölgeye yayılan ve yemeklerden sonra kendini hissettiren bir ağrıdır. Bulantı kusma görülebilir. Kolik atak olguların %90 ında on yıl içinde tekrarlayabilir. Çocuk olgularda genellikle adolesan dönemde biliyer kolik görülür (46).

Olguların bir kısmında biliyer kolik olarak tarif edilemeyen non-spesifik ağrılar gelişebilir. İrritabl barsak sendromu veya non-ülser dispeptik yakınmalara benzer semptomlar görülebilir (45).

d) Tanı:

Olguların çoğunda laboratuvar bulguları normaldir. Olguların bazılarında alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve Gama-glutamil Transferaz (GGT) yüksekliği görülebilir. Altta yatan hemolitik hastalığı mevcut olgularda anemi ile birlikte, direk coombs pozitifliği, retikülositoz, bilirubin yüksekliği ve yapılan periferik yaymada hemoliz bulguları saptanabilir. Koledok veya hepatik kanal yerleşimli taşlarda bilirubin değerleri ve karaciğer enzimleri yüksek seyredebilir. Obezite ile beraber seyreden olgularda serum kolesterol ve lipit seviyelerinde yükseklik saptanabilir (50, 70).

Safra taşlarının tanısında uygulanabilecek en iyi yöntem ultrasonografidir. Kolay yapılabilir, güvenli uygulanabilir, non-invazif ve düşük maliyetlidir. Ultrasonografinin safra taşı tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü %95 civarındadır. En iyi sonuç için 4 saat açlık sonrası bakılması uygundur. Ultrasonografik görüntülemelerde safra kesesi lümeni içinde hareketli ve posterior akustik gölgelerle parlak ekojen bir görüntü verir (71). Boyutu 1 milimetreden büyük olan taşlar ultrasonografide görülebilir (30). Safra taşlarının küçük olması veya intestinal gaz gölgelerinin arkasında kalması nedeniyle ultrasonografide bu taşlar ayırt edilemeyebilir. Ortak safra kanalına geçen safra taşları burada dilatasyona sebep olabilir. Ultrasonografik görüntülemelerde bu durum saptanabilir (51).

Safra taşlarının pankreatik kanala geçip inflamasyon oluşturarak pankreatit tablosuna yol açması veya akut kolseüstit gibi komplikasyonlarda bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Safra taşları ile safra radyolojik olarak aynı dansitede görülmektedir. Bu yüzden bilgisayarlı tomografi safra taşlarını görüntülemeye ultrasonografi kadar etkin değildir (71). Biliyer ağacın pankreatik kanalın Manyetik Rezonans (MR) ile görüntülenmesine MR kolanjiyografi denir ve bilgisayarlı tomografiye göre tanısal olarak daha üstündür. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarını görüntülemeye en iyi tetkik Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)'dir, ancak girişimsel bir yöntem olması ve anestezi gerektirmesi nedeniyle tanısal amaçlı rutin tercih edilmemekte, tedavi amaçlı safra yoluna girişim endikasyonu bulunan hastalarda tercih edilmektedir. (24, 70).

e) Tedavi:

Asemptomatik olgularda semptom ve komplikasyonların gelişmesi düşük olasılıktadır bu nedenle bu olgularda klinik ile beraber ultrasonografi takibi önerilmektedir (70). İnfant olgularda yaşla beraber hepatobiliyer sistemin olgunlaşması sonucu taş spontan kaybolabilmektedir. Total parenteral nütrisyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası taşların spontan düzeldiği gözlenmiştir. Tedavi süresi az olan asemptomatik olgularda izlem önerilmektedir (55). Etiyolojide Down sendromu mevcut olan olguların çoğu asemptomatik seyretmektedir ve % 28,9 civarında spontan erime gözlenmiştir (66). Kolesistektomi semptomatik olan olgular için önerilmektedir. Çocuk olgularda laparoskopik kolesistektomi önerilen cerrahi yöntemdir (72). Çocuk olgularda semptomatik safra taşları ortak safra kanalında da bulunabildiğinden dolayı intraoperatif kolanjiyografiyi rutin bir uygulama olarak öneren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık % 18'sinde ortak safra kanalında taş saptanmıştır (73). Ortak safra kanalındaki taşların tedavisinde kullanılan bir diğer yöntem ERCP'dir. ERCP ile sfinkterotomi yapılarak safra akışı hızlandırılabilir ve ortak kanaldaki taşlar retrograd olarak çıkarılabilmektedir. (74).

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) ve safra tuzları uygulanabilecek diğer tedavi yöntemleridir. Safra tuzu olarak ursodeoksikolik asit ve kenodeoksikolik asit kullanılabilir. Safraya sekrete edilen kolesterolu azaltarak safranın kolesterole desatüre olmasını sağlarlar (75). Kenodeoksikolik asit tedavisi alan hastaların yarısında ishal gibi yan etkilerin olduğu ayrıca erişkin olgularda %14.5 civarında iki yıl içinde safra taşlarını eritebildiği gözlemlenmiştir (76). Ursodeoksikolik asit tedavisi alan olgularda ishal daha az görülmektedir. Olguların çoğunda safra taşının erimesinde etkisiz olduğu görülmüştür. Çözünen safra taşlarının da yaklaşık yarısının tekrar ettiği gözlemlenmiştir. Ancak semptomatik olan olgularda klinik olarak semptomların kaybolması üzerine olumlu etkileri görülmektedir. ESWL daha çok radyolüsen olan taşlar üzerine etkilidir. Bu tedavide amaç safra kesesinin taşı atabileceği küçüklükte parçalara bölmesi veya taşı ufak parçalara ayırarak kimyasal eriticilerle daha çabuk erimesini sağlamaktır (76).

f) Komplikasyon:

Koledokolitiyazis, pankreatit, asenden bakteriyel kolanjit, kolesistit gibi komplikasyonlar izlenebilir. Komplikasyonun gelişmesi durumunda lökositoz, ateş, inatçı ağrı ve kusmalar görülebilir. Sarılık, ateş ve inatçı ağrının beraber seyrettiği Charcot triadı olarak bilinen semptomların gelişmesi akut kolanjiti düşündürülebilir. İntrahepatik yerleşimli safra taşları tekrarlayan piyogenik kolanjit ataklarına neden olabilir (30, 53).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bölümüne, Ocak 2015 - Aralık 2019 tarihleri arasında safra taşı tanısı ile başvuran ve takibe alınan hastalar poliklinik kayıtlarından belirlendi. Hastaların dosya bilgilerine ulaşılarak geriye dönük olarak değerlendirilmesi yapıldı.

Bu çalışma için hiçbir kurum ve kuruluştan maddi yardım alınmadı.

Tez yazımı ve değerlendirme sürecinde görev alan hiç kimse olası çıkar çatışması bildirmedi.

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı 94 sayılı karar ile alınmıştır.

3.1.HASTA GRUBU

Hastalara yapılan ultrasonografi verilerine göre safra taşı tanısı belirlendi. Ultrasonografide safra taşı, safra yollarında veya safra kesesi içerisinde akustik gölge oluşturan “ekojenik odak” olarak belirlendi. Safra çamuru tanısı ise lümen içerisinde gölge oluşturmeyen ekojenik çökelti olarak tanımlandı (5). Çalışmaya safra çamuru olan hastalar alınmadı. Sadece safra taşı tanısı olan hastalar dahil edildi.

Safra taşı tanısı olan olguların dosyalarından yaşı, cinsiyeti, yakınması (kusma, kolik ağrı sarılık, koyu renk idrar), risk faktörleri (hemolitik hastalık, Down sendromu, obezite, total parenteral nütrisyon ve sepsis, seftriakson kullanımı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, idiyopatik) , aile öyküsü, safra taşının büyüklüğü, tedavi alıp almadığı, kontrol ultrasonografide gerileme olup olmadığı, kontrol ultrasonografide gerileme var ise safra taşının kaç milimetre gerilediği, laboratuvar bulguları (Hemogloblin, kırmızı küre sayısı, hematokrit, beyaz küre sayısı, retikülosit yüzdesi, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin, trigliserit, kolesterol, seruloplazmin, alfa-1antitripsin, G6PD, pirüvat kinaz) sonuçları kayıt altına alınarak değerlendirildi.

Dahil Edilme Kriterleri:

- Safra taşı tanılı çocuklar
- 18 yaş altı hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul edeneler

Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- Safra taşı tanısı olmayanlar
- Dosya bilgilerine erişilemeyen hastalar

3.2.YAŞ GRUPLARI

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 semptomu olmayanlar (asemptomatik) ve semptomu olanlar olarak ikiye ayrıldı. Aseptomatik hastaların tanısı safra taşı ile ilişkili olmayan nedenlerle (obezite, Down sendromu gibi hastalara tarama amacı ile) yapılan ultrasonografi görüntülemelerinde taş görülmesi nedeniyle konulmuştu. Semptomatik hastalar da, kusma, sarılık, biliyer kolik ağrı ve koyu idrar olarak kabul edildi. Kolik ağrı; sağ üst

kadran veya epigastriuma lokalize, sırt veya sağ omuza da yansıyabilen, ani gelişen ağrı olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi persentili >95p olanlar obez kabul edildi.

3.4.RİSK FAKTÖRLERİ

Tüm hastalar hemolitik hastalık, Down sendromu, obezite, total parenteral nütrisyon ve sepsis, seftriakson kullanımı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi risk faktörleri açısından değerlendirildi. Safra taşı tanısında risk faktörü saptanamayan hastalar idiyopatik olarak değerlendirildi. Ailede safra taşı öyküsü değerlendirildi.

3.5.LABORATUVAR

Hastaların dosyalarından Hb, KKS, Htc, BKS, retikülosit yüzdesi, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin, trigliserit, kolesterol, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, G6PD, pirüvat kinaz değerleri kayıt altına alındı.

Ultrasonografide safra taşının yeri ve büyüklüğü dikkate alındı. Ultrasonografik görüntülemelerde safra kesesi içinde taş olan olgular dahil edildi. Safra taşı büyüklüğü 0-5 mm arası, 5-10 mm arası, 10-15 mm arası ve 15 mm'den büyük olanlar şeklinde sınıflandırıldı.

3.6.TEDAVİ

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

3.7.İZLEM

Hastalara safra taşı tanısının konulmasından sonra üçer aylık aralıklarla yapılan klinik ve ultrasonografik kontrolleri incelendi. En az üç ay izlem süresi olan hastaların son kontrollerindeki durumlarına göre ultrasonografide taşın kaybolması tam düzelme olarak değerlendirildi.

3.8.İSTATİSTİK

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için dört bağımsız grup arasında Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Dört bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında safra taşı tanısıyla izlenen toplam 117 çocuk incelendi. İncelenen çocukların yaş ortancası 12 (min:1-maks:17.5) yıl olup %22.2'si (n=26) 1-5 yaş arasında, %27.4'ü (n=32) 6-11 yaş arasında ve %50.4'ü (n=59) 12-17.5 yaş arasında idi. Çocukların %63.8'i (n=74) kızdı. Çocukların semptomlarına bakılacak olursa; %64.7 (n=75) ile ilk sırada kolik ağrı yer alırken bunu %9.5 (n=11) ile kusma ve %1.7 (n=2) ile sarılık izliyordu. Çocukların %24.1'i asemptomatikti. Çocukların %4.7'sinin (n=4) ailesinde safra taşı öyküsü mevcuttu. Çocuklarda saptanan safra taşı büyüklüğüne bakıldığında; %49.1'inin (n=57) 5 mm ve daha küçük iken %33.6'sının (n=39) 6-10 mm arasında, %12.1'inin (n=14) 11-15 mm arasında ve %5.2'sinin (n=6) taşları 15 mm'den daha büyüktü.

Safra taşı tanılı çocukların etiyolojilerine bakıldığında ise; %61.5 (n=72) ile ilk sırada idiyopatik yer alırken bunu %17.1 (n=20) ile obezite, %7.7 (n=9) ile hemolitik hastalık, yine %7.7 (n=9) ile seftriakson kullanımı ve %5.1 (n=6) ile TPN ve sepsis takip ediyordu. En az görülen etiyoloji %0.9 (n=1) ile Down sendromu ve %0.9 (n=1) ile alfa-1 antitripsin eksikliği idi.

Etiyolojiler arasında yapılan karşılaştırmalarda Down sendromu ve alfa-1 antitripsin eksikliği sayıca çok az olduğu için dışlanmış olup idiyopatik, obezite ve hemolitik hastalık birer grup, geriye kalan (sepsis, seftriakson ve TPN etiyolojileri benzer mekanizmalara sahip olduğu için) etiyolojiler ise diğer grubu olarak sınıflandı ve bu 4 grup arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Çocukların etiyolojilerine göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

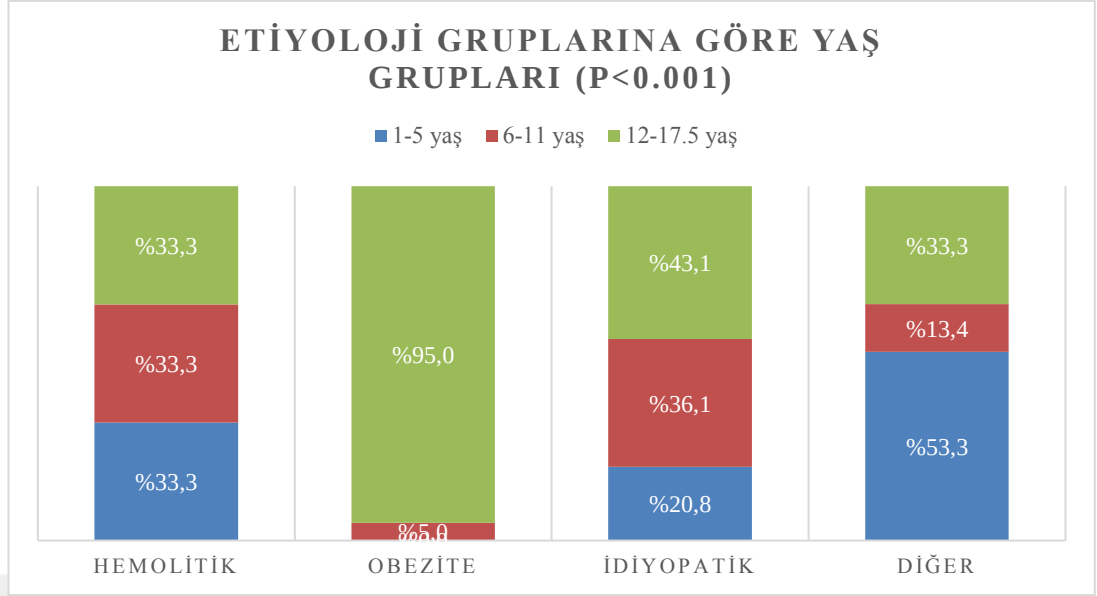
Etiyoloji grupları arasında yaş ve yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (her ikisi için de; $p < 0.001$). Yaş için yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın obezite etiyolojisinden kaynaklandığı görüldü. Safra taşı etiyolojisi obezite olan çocukların yaşı etiyolojisi hemolitik hastalık, idiyopatik ve diğer olanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca etiyolojisi obezite olan çocuklar içinde 12-18 yaş arasında olanların yüzdesi diğer etiyolojilerden anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.1**; **Şekil 4.1**).

Diğer taraftan etiyoloji grupları arasında cinsiyet, semptom, ailede safra taşı öyküsü ve safra taşı büyüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1; Şekil 4.2).

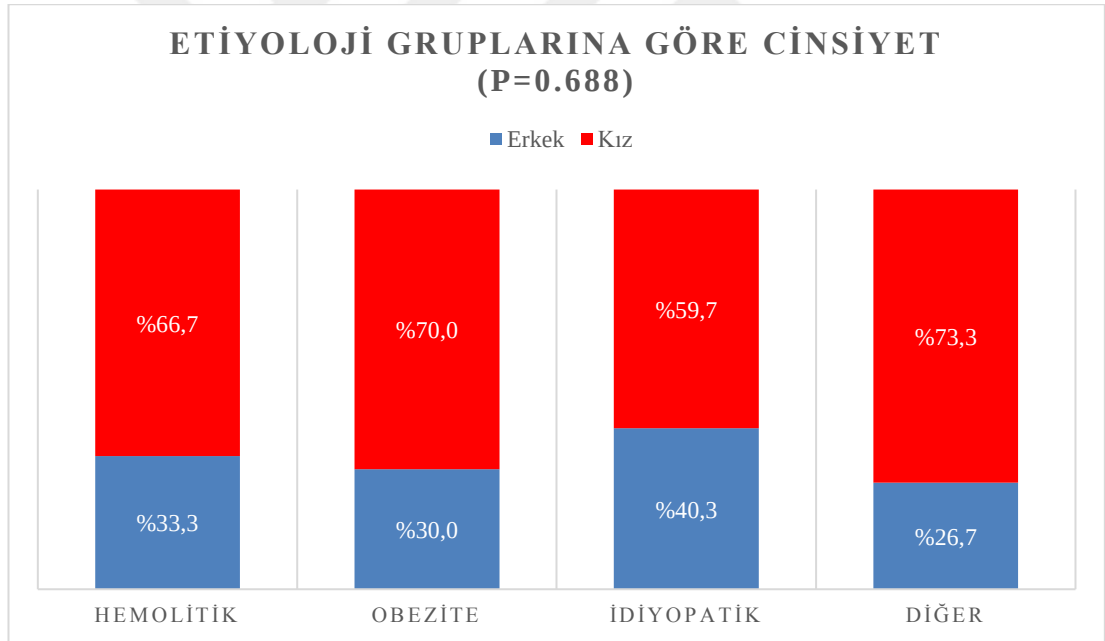
Tablo 4.1. Etiyoloji grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Hemolitik (n=9)	Obezite (n=20)	İdiyopatik (n=72)	Diğer (n=15)	P
Yaş (yıl), medyan (min-maks)	9.5 (2-16)	16 (6-17) ^{1,3,4}	10 (2.3-17.5)	4.5 (1-17.5)	<0.001^{***}
Yaş Grubu, n (%)					
1-5 yaş	3 (33.3)	0	15 (20.8)	8 (53.3)	<0.001^{b**}
6-11 yaş	3 (33.3)	1 (5.0)	26 (36.1)	2 (13.4)	
12-17.5 yaş	3 (33.3)	19 (95.0)	31 (43.1)	5 (33.3)	
Cinsiyet, n (%)					
Kız	6 (66.7)	14 (70.0)	43 (59.7)	11 (73.3)	0.688 ^b
Erkek	3 (33.3)	6 (30.0)	29 (40.3)	4 (26.7)	
Semptom, n (%)					
Kusma	2 (22.2)	0	7 (9.7)	2 (13.3)	0.054 ^b
Kolik ağrı	6 (66.7)	13 (65.0)	49 (68.1)	7 (46.7)	
Sarılık	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	
Asemptomatik	0	7 (35.0)	16 (22.2)	5 (33.3)	
Ailede Safra Taşı Öyküsü, n (%)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	1 (9.1)	0.813 ^b
Safra Taşının Büyüklüğü, n (%)					
≤5 mm	4 (44.4)	8 (40.0)	33 (45.9)	12 (80.0)	0.527 ^b
6-10 mm	4 (44.4)	8 (40.0)	25 (34.7)	2 (13.3)	
11-15 mm	1 (11.2)	3 (15.0)	9 (12.5)	1 (6.7)	
>15 mm	0	1 (5.0)	5 (6.9)	0	

n: Çocuk sayısı; %: Sütun yüzdesi; aKruskal Wallis Testi; bPearson Ki-Kare Testi; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; ¹Post-hoc ikili karşılaştırmada “hemolitik” grubu ile anlamlı fark saptandı; ²Post-hoc ikili karşılaştırmada “hemolitik” grubu ile anlamlı fark saptandı; ³Post-hoc ikili karşılaştırmada “idiyopatik” grubu ile anlamlı fark saptandı; ⁴Post-hoc ikili karşılaştırmada “diğer” grubu ile anlamlı fark saptandı



Şekil 4.1. Etiyoloji gruplarına göre yaş gruplarının dağılımı



Şekil 4.2. Etiyoloji gruplarına göre cinsiyetin dağılımı

Araştırmaya dahil edilen çocukların etiyoloji grupları arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı **Tablo 4.2**'de sunulmuştur.

Çocukların safra taşı etiyoloji grupları arasında hemogloblin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.005). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın obezite ve diğer grupları arasında olduğu

görüldü. Safra taşı etiyolojisi obezite olan çocukların hemogloblin değeri etiyolojisi diğer olanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.2**).

Safra taşı etiyoloji grupları arasında KKS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.033$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın obezite ve diğer grupları arasında olduğu görüldü. Safra taşı etiyolojisi obezite olan çocukların KKS değeri etiyolojisi diğer olanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.2**).

Etiyoloji grupları arasında hematokrit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.004$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın obezite ve diğer grupları arasında olduğu görüldü. Safra taşı etiyolojisi obezite olan çocukların hematokrit değeri etiyolojisi diğer olanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.2**).

Çocukların safra taşı etiyoloji grupları arasında trigliserid değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.014$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın obezite grubu ile hemolitik ve diğer grupları arasında olduğu görüldü. Safra taşı etiyolojisi obezite olan çocukların trigliserid değeri hemolitik ve diğer gruplarından anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.2**).

Safra taşı etiyoloji grupları arasında kolesterol değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın obezite grubundan kaynaklandığı görüldü. Safra taşı etiyolojisi obezite olan çocukların kolesterol değeri etiyolojisi hemolitik, idiyopatik ve diğer olanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.2**).

Diğer taraftan çocukların safra taşı etiyoloji grupları arasında BKS, retikülosit, ALT, AST, GGT, ALP, total ve direkt bilirubin, serüloplazmin, alfa-1 antitripsin, G6PD ve pirüvat kinaz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.2**). Gruplar arasında ALT, AST, GGT farkı olmamasının yanında safra taşı nedeniyle başvuran hasta gruplarında etiyolojiden bağımsız olarak eşlik eden transaminaz düzeyi yüksekliği görülmedi.

Tablo 4.2. Etiyoloji grupları arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

	n	Hemolitik medyan (min-maks)	n	Obezite medyan (min-maks)	n	İdiyopatik medyan (min-maks)	n	Diğer medyan (min-maks)	p ^a
Hemoglobin (g/dL)	9	12 (10-13)	20	13.2 (8.6-15.8) ⁴	72	12.6 (3.1-15.3)	15	11.5 (8.4-14.6)	0.005**
KKS	9	4.5 (4.0-6.1)	20	4.8 (4.2-5.4) ⁴	72	4.6 (3.5-5.5)	15	4.4 (2.9-4.9)	0.033*
Hematokrit (%)	9	34.9 (32-40)	20	38 (28-46) ⁴	72	37 (30.0-44.1)	15	35 (27-43)	0.004**
BKS	9	8290 (6880-12100)	20	7975 (3950-14700)	72	8175 (4570-16850)	15	7460 (4930-16700)	0.978
Retikülosit	9	0.73 (0.30-1.10)	19	0.6 (0.3-1.4)	72	0.5 (0.06-1.14)	8	0.52 (0.4-1.0)	0.359
ALT	9	17 (9-31)	20	22 (8-259)	72	15 (7-2138)	15	17 (10-45)	0.109
AST	9	25 (18-39)	20	24 (17-60)	72	26.5 (9-306)	15	32 (17-60)	0.251
GGT	9	12 (8-50)	20	21.5 (6-176)	72	13 (5-280)	15	12 (6-208)	0.141
ALP	9	214 (126-315)	20	134 (60-336)	72	194 (24-1500)	15	185 (90-663)	0.113
T. Bilirubin	9	0.4 (0.17-2.46)	20	0.34 (0.04-74.0)	72	0.40 (0.11-13.3)	15	0.37 (0.18-1.87)	0.515
D. Bilirubin	9	0.12 (0.04-0.75)	20	0.10 (0.01-0.30)	72	0.13 (0.02-21.0)	15	0.15 (0.04-0.76)	0.326
Trigliserid	8	81.5 (67-122)	20	128.5 (43-250) ^{1,3}	72	84 (37-195)	11	104 (37-253)	0.014*
Kolesterol	8	136.5 (125-157)	20	184 (132-231) ^{1,3,4}	72	145.5 (102-257)	11	137 (125-178)	<0.001**
Serüloplazmin	3	25.3 (24-27)	13	27 (18-37)	72	24 (14.0-39.9)	3	25 (17.3-33.7)	0.292
α 1-Antitripsin	3	0 (0-143)	20	114 (108-158)	71	132 (111-186)	3	137 (137-145)	0.399
G6PD	4	14 (11.8-20.8)	8	14.7 (8.1-31.0)	72	16.6 (11.3-22.0)	5	15.3 (10-23)	0.415
Piruvatkinaz	4	118.5 (99-140)	8	111.6 (65-171)	72	118.5 (62.1-184.0)	5	115 (110-209)	0.973

n: Çocuk sayısı; *Kruskal Wallis Testi; *p<0.05; **p<0.01; ¹Post-hoc ikili karşılaştırmada “hemolitik” grubu ile anlamlı fark saptandı; ²Post-hoc ikili karşılaştırmada “hemolitik” grubu ile anlamlı fark saptandı; ³Post-hoc ikili karşılaştırmada “idiyopatik” grubu ile anlamlı fark saptandı; ⁴Post-hoc ikili karşılaştırmada “diğer” grubu ile anlamlı fark saptandı

Ayrıca obezite grubunda yer alan 20 çocuğun 2'sinde (%10) ve diğer grubunda trigliserid değerine ulaşılabilen 11 çocuğun 1'inde (%9.1) olmak üzere toplamda trigliserid değerine ulaşılabilen 11 çocuğun 3'ünde (%2.7) trigliserid değeri 200'ün üzerindeydi. Buna ek olarak hiçbir çocuğun retikülosit değeri 1.5'in üzerinde değildi.

Etiyoloji grupları arasında UDKA tedavisi alma durumunun, kontrol USG'de gerileme varlığının ve gerileme olanlarda gerileme düzeyinin dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen çocukların safra taşı etiyolojileri arasında kontrol USG'de gerileme olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.008$). Safra taşı etiyolojisi sepsis, seftriakson ve TPN olan çocuklar içinde kontrol USG'de gerileme saptananların yüzdesi etiyolojisi hemolitik hastalık, obezite ve idiyopatik olanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.3**).

Diğer taraftan etiyoloji grupları arasında UDKA tedavisi alma durumu ve kontrol USG'sinde gerileme saptananların gerileme düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Etiyoloji grupları arasında UDKA tedavisi alma durumunun, kontrol USG'de gerileme varlığının ve gerileme olanlarda gerileme düzeyinin dağılımı

	Hemolitik (n=9)	Obezite (n=20)	İdiyopatik (n=72)	Diğer (n=15)	p ^a
UDKA Tedavisi Alma Durumu	8 (88.9)	16 (80.0)	59 (81.9)	13 (86.7)	0.911
Kontrol USG'de Gerileme Varlığı	3 (33.3)	7 (35.0)	31 (43.1)	13 (86.7)*	0.008**
Gerileme Düzeyi (n=54)					
Tam gerileme	3 (100)	5 (71.4)	18 (58.1)	12 (92.3)	
0-5 mm gerileme	0	2 (28.6)	8 (25.8)	0	0.230
6-10 mm gerileme	0	0	5 (16.1)	1 (7.7)	

n: Çocuk sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

Safra taş etiyolojisi obezite olan hastalarda trigliserid ve kolesterol düzeylerine göre safra taşı boyutunun dağılımı **Tablo 4.4**'te sunulmuştur.

Etiyolojisi obezite olan çocukların hem trigliserid hem de kolesterol düzeyleri arasında safra taşı boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Etiyolojisi obezite olan hastalarda trigliserid ve kolesterol düzeylerine göre safra taşı boyutunun dağılımı

	Safra Taşı Boyutu				p ^a
	≤5 mm	6-10 mm	11-15 mm	>15 mm	
	(n=8)	(n=8)	(n=3)	(n=1)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Trigiliserid Düzeyi					
≤100 g/dl	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0.218
101-150 g/dl	4 (30.8)	7 (53.8)	2 (15.4)	0	
Kolesterol Düzeyi					
101-150 g/dl	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0.870
151-200 g/dl	3 30.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	
>200 g/dl	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7	0	

n: Çocuk sayısı; %: Satır yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

Araştırmaya dahil edilen çocukların 9'unda (%7.7) seftriakson kullanımı mevcuttu. Seftriakson kullanan 9 çocukla kullanmayan 108 çocuk arasında UDKA tedavisi alma durumu, kontrol USG'de gerileme varlığı ve gerileme olanların gerileme düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5. Etiyolojisi seftriakson kullanımı olan ve olmayan çocuklar arasında UDKA tedavisi alma durumunun, kontrol USG’de gerileme varlığının ve gerileme olanlarda gerileme düzeyinin dağılımı

	Seftriakson Kullanmış (n=9)	Seftriakson Kullanmamış (n=108)	p ^a
UDKA Tedavisi Alma Durumu	8 (88.9)	88 (82.2)	1.000 ^b
Kontrol USG’de Gerileme Varlığı	7 (77.8)	47 (43.9)	0.080 ^b
Gerileme Düzeyi (n=54)			
Tam gerileme	6 (85.7)	32 (68.1)	
0-5 mm gerileme	0	10 (21.3)	0.400 ^a
6-10 mm gerileme	1 (14.3)	5 (10.6)	

n: Çocuk sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi; ^bFisher’in Kesin Testi; *p<0.05; **p<0.01

5. TARTIŞMA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde, Ocak 2015 - Aralık 2019 tarihleri arasında safra taşı tanısı ile izlenen çocukların yakınma, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması, uygulanan tedavi ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve etiyolojiye yönelik predispozan faktörlerin belirlenmesinin amaçlandığı retrospektif ve gözlemsel çalışmamızda hastalara ait demografik verilere ek olarak anlamlı ve önemli sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda elde edilen anlamlı veriler özetle şu şekildeydi: Hastaların yaş ortancası 12 yıl (min: 1 - maks: 17.5) iken yaklaşık yarısı 12-17.5 yaş grubundaydı. Hastalarda en sık rastlanan semptom beklendiği gibi %64.7 ile kolik ağrı idi ve çocukların %24.1'i asemptomatikti. En sık etiyoloji %61.5 ile idiyopatik iken bunu sırasıyla obezite, hemolitik hastalık, seftriakson kullanımı, TPN ve sepsis takip etti. Etiyolojisi obezite olan çocukların yaşı, trigliserit ve kolesterol düzeyleri ve genel olarak hemogram değerleri diğer etiyoloji sahiplerine kıyasla anlamlı yüksekti. Çalışmamızın verileri ışığında obezite, hemolitik hastalık, seftriakson kullanımı, TPN ve sepsis durumlarının pediatrik popülasyonda safra taşları için bir risk faktörü olmasının yanı sıra obezitenin yüksek kan lipid ve hemogram değerleri ile de ilişkili olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 117 hastanın yaş ortancası 12 yıldır (min: 1 - maks: 17.5) ve hastaların %63.8'i kız cinsiyetteydi. Cinsiyet grupları arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların yaklaşık yarısı 12-17.5 yaş, %22.2'si 1-5 yaş ve %27.4'ü 6-11 yaş aralığındaydı. Önemli olarak bir yaş altında hiç hastamız yoktu. Çocukların %4.7'sinin (n=4) ailesinde safra taşı öyküsü mevcuttu. Çocuklarda safra taşları etiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır. Yakın tarihte ülkemizde yapılan, 0-18 yaş arasında her yaştan hastanın bulunduğu 70 katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 9.3 ± 5.29 (0.3-18) yıl iken hastaların %55.7'sinin kızlardan oluştuğu ve hastaların %17.1'inde ailede safra taşı öyküsü bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak kız hastaların yaşı erkeklere göre anlamlı yüksek

bulunmuştur (77). Ülkemizde 60 çocuk hasta ile yapılan bir diğer çalışmada katılımcıların %63,3'ü kız olup ortalama yaşları $7,8 \pm 5,1$ yıl (0,25-18 yıl) olarak bulunmuş ancak soygeçmiş bilgileri verilmemiştir (7). Çok geniş kapsamlı bir derlemede ifade edildiğine göre çocuklarda safra taşları bimodal yayılım göstermekte ve yenidoğan döneminde küçük bir pik ve sonra erken adölesan dönemde büyük bir pik sergilemektedir (78-80). Bizim çalışmamızda bir yaş altında hastaya rastlanmadı ancak en sık grup 12-17.5 yaş grubu idi. Bu bulgumuz literatürdeki adölesan dönemde insidans artışını gösteren veriler ile uyumludur. Derlemelerde genel olarak safra taşı olan hastalarda kız ve erkek oranları eşittir ancak erken çocukluk döneminden adölesan döneme ilerledikçe açık bir şekilde kız hastaların oranında artış görülmektedir (80). Bizim çalışmamızda da bunu destekler şekilde, adölesan hastaların yoğunlukta olması nedeniyle kız hastaların oranının daha yüksek bulunduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda safra taşı olan çocuklarda en sık rastlanan semptomlar (%64.7) kolik ağrı, kusma (%9.5) ve sarılık (%1.7) iken hastaların %24.1'i asemptomatikti. Hastalarda bulunan semptomlar ile etiyoloji grupları arasında anlamlı ilişki saptanmamasının yanı sıra yaş, cinsiyet, ailede safra taşı öyküsü ve safra taşı büyüklüğü açısından da anlamlı fark yoktu. Ayrıca çalışmamızdaki hastalardan hiçbirisi yenidoğan değildi ve yenidoğan dönemine ait semptomlar açısından veri elde etmemiz de mümkün olmadı. Literatürdeki çalışmalarda ise çalışmamızdan farklı olarak semptomlar yaşa göre belirgin farklılıklar gösterirken bizim çalışmamızla benzer şekilde cinsiyet, ailede safra taşı öyküsü ve safra taşı büyüklüğü açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Prenatal görüntülemelerde safra taşı tanısı olan vakalar raporlansa da bunlar oldukça nadirdir ve doğal seyri ile klinik önemi bilinmemektedir. Daha önceki çalışmalarda bildirildiğine göre gebelikte başlayan safra kesesi hastalığı olan bebeklerde genellikle safra çamuru taşlardan daha siktir. İster safra çamuru ister taş olsun bunların büyük bir kısmı hayatın ilk 1 ila 12 ayları arasında gerileme eğilimindedir ve iki yaş altında nadiren semptomatik seyretmektedir. Dolayısıyla yenidoğanlarda ve iki yaş altında safra taşları nadiren tanı almaktadır (80). Bu da bizim çalışmamızda 1 yaş altında hasta bulunmamasını açıklayabilir. Bir çalışmada, birkaç düzine çalışma derlenerek çocuklarda safra taşlarının neden olduğu semptomlar kategorize edilmiştir. Buna göre 2-14 yaş arası

çocuklarda semptomlar daha belirgin hale gelmektedir (80). Bu çocuklarda akut karın ağrısı %5-10 civarında görüldüğü, yakınmaların daha çok tipik sağ üst kadranda ağrısı (%50) veya non-spesifik abdominal semptomlar (%25), bulantı ve kusma şeklinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, vakaların yaklaşık %20 kadarının asemptomatik olduğu ve safra taşlarının insidental olarak saptandığı ifade edilmiştir (79, 81). Semptomlar yaşa göre farklı şekillerde prezente olmaktadır ve 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda sıklıkla sağ üst kadranda lokalize ağrı tariflenirken 5 yaş ve altı çocuklarda non-spesifik semptomların ön planda olduğu raporlanmıştır (79). Geç çocukluk döneminde ise daha çok yetişkinlerde tipik bir bulgu olan yağlı yiyeceklere karşı intolerans geliştiği ve adolesan dönemde bulguların daha çok yetişkinlere benzediği bildirilmiştir (81). Genel olarak ise semptomların sıklıkları şu şekilde özetlenebilir: tipik biliyer semptomlar (bulantı, kusma ve yağ intoleransı eşlik etsin veya etmesin sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı) %40-50, non-spesifik abdominal ağrı %20-30, akut abdomen %5-10 ve asemptomatik %20 (80).

Hastalarımızdaki etiyoloji grupları arasında lökosit, retikülosit, ALT, AST, GGT, ALP, total ve direkt bilirubin, serüloplazmin, alfa-1 antitripsin, G6PD ve pirüvat kinaz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasının yanı sıra safra taşı nedeniyle başvuran hasta gruplarında etiyolojiden bağımsız olarak eşlik eden transaminaz düzeyi yüksekliği görülmedi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde transaminazlar, bilirubin düzeyleri, lökosit ve hemoglobinin seviyelerinde anlamlı değişimler bulunmamıştır (77). Çalışmamızda obezitede bu değerler beklendiği gibi hemolitik hastalığa bağlı olanlardan fazla idi, ancak farklı olarak hemolitik hastalarda anemi yoktu ve retikülosit medyan değeri 0.73 (0.30-1.10) olarak saptandı. Fakat aneminin ve retikülositozun yokluğu hemolitik hastalık ihtimalini ekarte etmez. Farklı olarak bizim çalışmamızda hemolitik hastalıklara bağlı safra taşı olanlarda beklendiği şekilde KKS, hemoglobinin ve hematokrit düzeyleri obezite olanlara göre daha düşük bulundu. Bunun aksine ülkemizdeki bir diğer çalışmada ise hastalarda anlamlı şekilde anemi, lökositoz, GGT, transaminaz ve bilirubin yükseklikleri saptanmıştır ancak bunların etiyoloji ile ilişkilerine dair anlamlı bir veri paylaşılmamıştır (7). Derlemelerde de ifade edildiğine göre, çalışmaların çoğunda laboratuvar bulguları ile etiyolojiler arasında

anlamli iliŖki bulunmamaktadır ve genel olarak laboratuvar bulguları hastalar için spesifik sonuçlar vermemektedir ancak yine de etiyoloji ve hastalık seyri hakkında fikir verebilir (80). Basit, komplike olmamış kolelitiyazisde tüm laboratuvar sonuçlarının referans aralıkları dahilinde olması gerektiği vurgulanmıştır. Daha çok, biliyer obstrüksiyon ve kolesistit dahil olmak üzere daha kompleks hastalık süreçlerinin tanımlanmasında kullanılabilecekleri belirtilmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde veya tam kan sayımındaki anormal sonuçlar enfeksiyon, obstrüksiyon veya her ikisini de gösterebilmektedir. Bu nedenle hastalarda tam kan sayımı, GGT, amilaz, bilirubin, ALP ve transaminaz değerleri bakılması önerilmektedir (82).

Çalışmamızda safra taşı olan çocuklarda en sık etiyolojiler idiyopatik (%61.5), obezite (%17.1), hemolitik hastalık (%7.7), seftriakson kullanımı (%7.7), TPN (%5.1) ve sepsis (%5.1) olarak bulundu. En az görülen etiyolojiler ise %0.9 ile Down sendromu ve alfa-1 antitripsin eksikliği idi. Çocuklarda safra taşları etiyolojisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Fakat son yıllarda safra taşları artan oranlarda teşhis edilmeye başlanmıştır. Ancak bunun gerçek bir insidans artışından daha çok gelişen görüntüleme yöntemleri nedeniyle tanı koyma oranının artmasından kaynaklandığı ifade edilmektedir. Yine de son yıllarda artan TPN, furosemid tedavisi ve yenidoğanda fototerapi uygulanmasının insidans artışına etkisi olabileceği de eklenmiştir. Dolayısıyla safra taşlarının çocuklarda kesin prevalansı ve etiyolojisi bilinmemektedir (80). Geniş çaplı çalışmaların gösterdiği önemli bir bulgu var ki, bizim çalışmamızdaki bulgulardan da birisi olan çocuklarda bilinen en sık etiyolojinin obezite olmasıdır.: Son yıllarda obez çocuklarda ve adölesanlarda safra taşı insidansı belirgin olarak artış göstermiştir (83). Aslında obezitenin safra taşları ile ilişkisi şaşırtıcı değildir (2). Safra taşları ya kolesterol taşları ya da pigment taşlarıdır. Safranin kolesterol ile süper satüre olması kolesterol taşı oluşumuna yol açmaktadır (80). Obezite durumunda dislipidemi ortaya çıkmakta ve plazma serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri artmaktadır (84). Bilinmektedir ki artan kolesterol ve trigliserit düzeyleri safra taşları sıklığı ile pozitif korelasyon gösterir (85). Çalışmamızda obezitesi olan çocuklarda trigliserit ve kolesterol değerleri obezite haricindeki diğer tüm etiyoloji gruplarından anlamli olarak daha yüksekti ancak buna rağmen hem trigliserit hem de kolesterol düzeyleri arasında safra taşı boyutu açısından fark yoktu. Her ne kadar hastalarımızda saptanan safra taşlarının yapısı

incelenerek ne kadarının kolesterol taşları olduğu net olarak ortaya konmamış olsa da obezitenin safra taşı etiyojisinde yer alması ve safra taşları için risk oluşturmaları beklenen bir durumdur.

Ülkemizde, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, pediatrik safra taşları etiyojisi konusunda yapılan çalışmalar arasında uyum yoktur. Serdaroğlu ve ark.'ın (77) çalışmasında etiyojilerin sıklıkları çalışmamızdan daha farklı sonuçlar vermiştir. Burada hastaların %50'sinde etiyoji saptanmazken (idiyopatik) %10'unda total parenteral beslenme, %8.6'sında seftriakson, %5.7'sinde obezite, %4.3'ünde kalıtsal sfersitoz ve %4.3'ünde Down sendromu saptanmıştır. Fakirullahoğlu ve ark. (7) ise çalışmasında etiyojiler %43.3 idiyopatik, %25 seftriakson kullanımı, %10 hemolitik hastalık, %8.3 Down sendromu, %6.6 obezite, %3.3 total parenteral beslenme ve sepsis olarak bulunmuştur. Bir başka yerli çalışmada ise en sık nedenler hemolitik hastalıklar ve seftriakson olarak saptanmıştır (86). Ayrıca her üç çalışmada da hiçbir hastada alfa-1 antitripsin eksikliği raporlanmamıştır. Bizim çalışmamız dışında ülkemizde belirlenen etiyojiler içinde en sık olanının obezite olduğunu raporlayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ülkemizde yapılan bu çalışmalarda sonuçların farklılık göstermesinin, çalışma popülasyonlarının küçük olması ve ülkemizin farklı bölgelerinde ve farklı sosyoekonomik düzeyden hastalarla yapılması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmalar arasında etiyojiler açısından bu şekilde bariz farklılıklar olması bazı otörleri, meta-analizler ve derlemeler yolu ile safra taşları etiyojisi hakkında daha geçerli sonuçlar aramaya itmiştir. Bunun geniş kapsamlı örneklerinden birinde, 1965 yılından 2009 yılına kadar pediatrik safra taşları ile ilgili yayınlanmış 372 çalışmadan uygun olan 61'i analize dahil edilmiş ve sonuçta kolelitiyazis etiyojileri şu şekilde bulunmuştur: idiyopatik (%30-40), hemolitik hastalık (%20-30) ve diğer bilinen etiyojiler (total parenteral beslenme, ileal hastalık, doğumsal biliyer hastalıklar) (% 40-50) (80). Görüldüğü üzere toplumlar arasında ciddi farklılıklar vardır ve örneklem sayısı fazla olan çalışmalarda bu derlemede saptanan sonuçlara yakın veriler elde edilmiştir (79, 87-89). Bu nedenle ülkemizde çok merkezli ve büyük örneklem ile yapılacak çalışmaların daha geçerli sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda çocukların yaşı arttıkça obeziteye bağlı safra taşlarının oranı da diğer etiyojilere kıyasla anlamlı olarak artmakta idi. Bunu destekleyen şekilde obeziteye bağlı safra taşı olan hastalar arasında 12-17.5 yaş aralığında olan çocukların oranı diğer tüm etiyojilere göre anlamlı şekilde daha fazlaydı. Obeziteye bağlı safra taşları ile yaş arasında bu şekilde bir ilişki varken diğer etiyojilerde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgumuzun önemli olduğunu vurgulamak isteriz. Çünkü her ne kadar adölesanlarda obezitenin arttığı ve obez çocuklarda da safra taşı insidansının yükseldiği ifade edilmiş olsa da, bildiğimize göre obeziteye bağlı safra taşları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki raporlayan ilk çalışma bu olmuştur. Etiyojiler ile yaş arasındaki ilişkiye dair literatürdeki veriler daha çok hemolitik hastalıkların ilişkisini ortaya koymuştur. Beş yaşından önce çoğunlukla hemolitik hastalıklarla ilişkili safra taşları görülmemektedir (80). Orak hücre hastalığında 10 yaş altındaki çocukların %10-15'inde safra taşları varken 10 yaş üstünde bu oran %40'lara ve yetişkinlerde %50'lere çıkmaktadır (90-92). Herediter sferositoz hastalarında da yaşla birlikte safra taşlarında 4 kata kadar artış raporlanmıştır (93). Benzer şekilde talasemi, G6PD ve pirüvat kinaz eksikliği gibi diğer hemolitik hastalıklarda da yaşla birlikte anlamlı şekilde safra taşlarında artış bulunmuştur (80). İfade ettiğimiz gibi bizim çalışmamızda hemolitik hastalıklar açısından bakılan tetkiklerde G6PD, pirüvat kinaz eksikliğine rastlanmamıştı fakat hemolitik hastalıklara bağlı safra taşı olanlarda beklendiği şekilde KKS, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri obezite olanlara göre daha düşük bulundu. Ancak bu verilerin hiçbirisinin yaşla ilişkisi yoktu. Sonuç olarak, yaş ile hemolitik hastalıklara bağlı safra taşları arasında anlamlı ilişki görülmedi. Çalışmamızla literatür arasındaki bu farklı sonuçların temel olarak hasta sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda safra taşı boyutları çocukların %49.1'inde 5 mm ve daha küçük iken %33.6'sında 6-10 mm arasında, %12.1'inde 11-15 mm arasında ve %5.2'sinde 15 mm'den daha büyük idi. Hastaların %46.1'inde safra taşlarında gerileme saptandı. Hastalarımızda UDKA tedavisi uygulaması sonrası hemolitik hastalık ve obeziteye bağlı taşları ve idiyopatik safra taşları olan çocuklar içinde gerileme oranları diğer etiyojilere göre anlamlı düşüktü, ancak gerileme saptananların gerileme düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Yalnız, seftriakson

ilişkili safra taşları olan çocuklarda gerileme varlığı ve gerileme olanların gerileme düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İran’da yapılan bir çalışmada idiyopatik pediatrik safra taşları <3 mm ve 3-11 mm şeklinde iki gruba ayrılmış, taş boyutu ilk grupta ortalama 2.25 mm, ikinci grupta 5.7 mm ve genel ortalama 6 mm (2-11 mm) olarak bulunmuş ve hastaların %16.6’sının <3 mm taşları olduğu tespit edilmiştir. Hastaların hepsinde iyileşme sağlanmış ancak bu hastalarda litotripsi (ESWL) dışında tedavi verilmemiştir (94). İtalya merkezli bir başka çalışmada boyutları 2-45 mm arasında değişen ve ortalaması 8 mm çapında olan safra taşlarına sahip 88 hastaya ortalama 13 ay süresince UDKA tedavisi verilmiş ve her 3-6 ayda bir USG ile takip edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak UDKA ile tedavi edilen hastaların safra kesesi taşları sadece çocukların %12.1’inde gerileme gösterirken %7,2’sinde tam gerileme olmuştur. Ancak bunların da % 50’sinde takipler sırasında kolelitiazis tekrarlamıştır. Gerileme sonuçlarının etiolojilerle anlamlı bir ilişkisi de bulunmamıştır. Ek olarak, bizim çalışmamızla benzer şekilde seftriaksona bağlı kolelitiazisi olan çocuklardaki gerileme diğerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (88). Fakirullahoğlu ve arkadaşlarının (7) çalışmasında taş boyutları hastaların %38.3’ünde <5mm, %31.7’sinde 6-11 mm, %28.3’ünde 11-20 mm ve %1.7’sinde >20 mm iken ortalama boyut $6,2 \pm 5,2$ (2-22) mm olarak bulunmuştur. Burada bizim çalışmamızdakinden hafif yüksek şekilde hastaların %52,2’sinde gerileme sağlanmıştır. Bu çalışmada UDKA kullanılan hastaların %32.3’ünde 1-12 ay arasında anlamlı gerileme saptanırken genel olarak UDKA tedavisi ile hastaların %69.2’sinde semptomlarda düzelme görülmüştür. Ancak önemli olarak seftriakson kullanan çocuklarda UDKA tedavisi ile anlamlı gerileme sağlanamamıştır (7). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise hastalar ≤ 5 mm; 6–10 mm ve 11–20 mm şeklinde üç gruba ayrılmış ve bunların bir kısmına UDKA verilerek tedavi alan ve almayan gruplarda gerileme oranları hesaplanmıştır. Olguların %78.6’sında UDKA tedavisi uygulanmış, bu tedavi ile %38.1’inde gerileme olmuştur ki gerileme oranları bizim çalışmamıza kıyasla daha düşüktür. UDKA almayan olguların %53.3’ünde taşlar spontan gerileme göstermiştir. UDKA alan ve almayan olgular arasında gerileme açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca seftriakson kullanımı da dahil olmak üzere etiyoloji ile gerileme oranları arasında da ilişki bulunmamıştır. Gerileme üzerine etkili olan

faktörler yaş, taş boyutu ve tek/multipl taş varlığı olmuştur (77). Görüldüğü üzere çalışmalarda farklı taş boyutları ve sıklıklarına ek olarak gerileme oranlarında da uyumsuzluk vardır. Ancak bizim çalışmamız ile literatür verileri beraber değerlendirildiğinde genel olarak UDKA kullanımının taşların gerilemesinde her zaman anlamlı sonuçlar vermediği, gerileme sağlandığında bunun etiyolojiler ile direkt bir ilişkisi bulunmadığı ve özellikle seftriaksona bağlı kolelitiyazis tedavisinde başarılı olmadığı görülmektedir. Ancak daha geniş serilerle araştırmalar yapılarak bu konu daha net ortaya konmalıdır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle istatistiksel olarak yeterli sayıda hasta olsa da örneklem büyüklüğümüz sonuçlarımızın genellenmesi için yeterince büyük değildi. İkincisi tek bir merkezde sınırlı hasta sayısı ile gerçekleştirilmiş ve gözlemsel bir niteliğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır ve bu nedenle, herhangi bir nedensel çıkarıma izin vermez, sadece önemli ilişkilerin tanımlanmasına izin verir. Bu durum sonuçların genellenmesine engel teşkil etmektedir. Üçüncüsü, hastalardaki safra taşlarının yapısı incelenmediğinden etiyoloji ile safra taşları arasındaki ilişkiye dair (örn. obezitede kolesterolün artmasının kolesterol taşları riskini artırıp artırmadığı gibi) yorum yapılamadı. Yine de sonuçlarımız çocuklarda safra taşı etiyolojisi ve safra taşları ile ilişkili potansiyel risk faktörlerini ortaya koymuştur ve daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla konfirme edilmelidir.

6. SONUÇLAR

Safra taşları olan çocuklarda semptomlar, laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve etiyolojiye yönelik predispozan faktörlerin belirlenmesini amaçladığımız çalışmamıza 117 hasta dahil edildi. Bunların yaş ortancası 12 yıldır ve hastaların %63.8'i kız cinsiyetteydi. Önemli olarak bir yaş altında hiç hastamız yoktu. Çocukların %4.7'sinin (n=4) ailesinde safra taşı öyküsü mevcuttu.

En sık rastlanan semptomlar kolik ağrı (%64.7), kusma (%9.5) ve sarılık (%1.7) iken %24.1'i asemptomatik olarak bulundu. Semptomlar ile etiyoloji grupları arasında, yaş, cinsiyet, ailede safra taşı öyküsü ve safra taşı büyüklüğü açısından anlamlı fark yoktu.

Gruplar arasında lökosit, retikülosit, ALT, AST, GGT, ALP, total ve direkt bilirubin, serüloplazmin, alfa-1 antitripsin, G6PD ve pirüvat kinaz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat hemolitik hastalıklara bağlı safra taşı olanlarda beklendiği şekilde KKS, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri obezite olanlara göre daha düşük bulundu.

Etiyolojiler idiyopatik (%61.5), obezite (%17.1), hemolitik hastalık (%7.7), seftriakson kullanımı (%7.7), TPN (%5.1) ve sepsis (%5.1) olarak bulundu. En az görülen etiyolojiler ise %0.9 ile Down sendromu ve alfa-1 antitripsin eksikliği idi. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde obeziteye bağlı safra taşları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki raporlayan ilk çalışma bu olmuştur. Bu açıdan önemlidir.

Obezitesi olan çocuklarda trigliserit ve kolesterol değerleri obezite haricindeki diğer tüm etiyoloji gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti. Bu da çalışmamızda obeziteye bağlı safra taşlarının sıklığının artmış olması ile uyumludur.

Safra taşı boyutları çocukların %49.1'inde 5 mm ve daha küçük iken %33.6'sında 6-10 mm arasında, %12.1'inde 11-15 mm arasında ve %5.2'sinde 15 mm'den daha büyük idi. Hastaların %46.1'inde safra taşlarında gerileme saptandı.

Hastalarımızda UDKA tedavisi sonrası hemolitik hastalık ve obeziteye bağı safra taşları ve idiyopatik safra taşları olan çocuklar içinde gerileme oranları diğ etiyolojilere göre anlamlı düşüktü, ancak gerileme saptananların gerileme düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Seftriakson ilişkili safra taşları olan çocuklarda gerileme varlığı ve gerileme olanların gerileme düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak, pediatrik popülasyonda safra taşları için en sık etiyolojinin ve dolayısıyla en önemli risk faktörlerinden birisinin obezite olduğu, UDKA kullanımının taşların gerilemesinde her zaman anlamlı sonuçlar vermediği, gerileme sağlandığında bunun etiyolojiler ile direkt bir ilişkisi bulunmadığı ve özellikle seftriaksona bağı kolelitiyazis tedavisinde UDKA'nın başarılı olmadığı görülmektedir. Ayrıca pediatrik hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği de akılda tutulmalıdır.

Çalışmamız ile ülkemiz ve dünya tıp literatürüne önemli bir katkı sağlanmıştır. Ancak daha geniş hasta grupları ile çok merkezli, kontrollü ve deneysel çalışmalar ile bu sonuçlar konfirme edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kennedy M, Friedman JR. Pediatric Gallstones (Cholelithiasis) Philadelphia: Medscape; 2015 [updated 19.11.2015. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/927522-overview>.
2. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2014;28(4):623-35.
3. Prince JS, Senac MO. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis in a child. Pediatric radiology. 2003;33(9):648-51.
4. Nakken KE, Labori KJ, Rødningen OK, Nakken S, Berge KE, Eiklid K, et al. ABCB4 sequence variations in young adults with cholesterol gallstone disease. Liver International. 2009;29(5):743-47.
5. Sancak B, Cumhuri M, Vakfi O. Fonksiyonel anatomi: baş-boyun ve iç organlar. ODTÜ Geliştirme Vakfı. 2002:286.
6. Akçam AT. 1995-2004 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilen safra yolu yaralanmalarının retrospektif analizi. Tez çalışması. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005:3-7.
7. Fakirullahoğlu F, Dinler G, Kalaycı AG. Gallstones in childhood: Retrospective analysis of 60 cases. Turkish Archives of Pediatrics. 2010;45(2):119-23.
8. Putman CE. Textbook of Diagnostic Imaging. Philadelphia: Saunders 1994. p. 908-959.
9. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Gallbladder And Biliary Tract Anatomy. Cerrahi Sanatlar Dergisi. 2009;2(2):12-19.
10. Pham TH, Hunter JG. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. Schwartz's Principles of Surgery. 2. 7th ed. USA: McGraw-Hill Education; 1999. p. 1437-66.
11. Smadja C. The biliary tract and the anatomy of biliary exposure. Surgery of the liver and biliary tract. 1988;1:11-22.
12. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. Hepatobiliary system. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 39 ed. London: Churchill-Livingstone; 2005. p. 1227-30.
13. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 240.
14. Klatt EC. The Liver and Biliary Tract. 3 ed: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 286-292.
15. Ross M, Romrell L, Kaye I. Histology: A Text and Atlas. 3'd edition. Williams and Wilkins Baltimore, Maryland, USA pp. 1995:636-58.
16. Andreoli TE, Fitz JG, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine Philadelphia: Saunders; 2015. p. 345-349.
17. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 7 ed: Saunders 1986. p. 1709.
18. Erdal S. Gastrointestinal Fonksiyonun Düzenlenmesi. In: Ganong WF, editor. Ganong Tıbbi Fizyoloji 19. Türkçe Baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 524-58.
19. Değerli Ü, Bozfakioğlu Y. Cerrahi-2, Gastrointestinal. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevi; 1990. p. 322-350.
20. Sherlock S. Safra Yolları Hastalıkları. HÜ Yayınları. 1994:790-820.
21. Kalaycı G. Genel Cerrahi. 109. 1 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 1177-92.
22. Friedman AC, Dachman AH. Radiology of the liver, biliary tract and pancreas: Mosby; 1994. p. 335-403.
23. Sanaç Y. Safra Kesesi Hastalıkları. In: Sayek İ, editor. Temel Cerrahi El Kitabı. 1 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 1993. p. 943-55.
24. Di Dato F, Ranucci G, Iorio R. Gallstone Disease. Pediatric Hepatology and Liver Transplantation: Springer; 2019. p. 219-26.

25. Heubi E, Lewis G, Pohl J. Diseases of the gallbladder in infancy, childhood, and adolescence. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 343-62.
26. Gilger M. Diseases of the gallbladder. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 2 ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 651-62.
27. Raptopoulos V, Compton CC, Doherty P, Smith EH, D'Orsi CJ, Patwardhan NA, et al. Chronic acalculous gallbladder disease: multiimaging evaluation with clinical-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(4):721-4. doi: 10.2214/ajr.147.4.721.
28. Holcomb Jr GW, O'Neill Jr JA, Holcomb 3rd G. Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents. *Annals of surgery*. 1980;191(5):626.
29. Ternberg JL, Keating JP. Acute acalculous cholecystitis. Complication of other illnesses in childhood. *Arch Surg*. 1975;110(5):543-7. doi: 10.1001/archsurg.1975.01360110089016.
30. Svensson J, Makin E, editors. *Gallstone disease in children*. *Seminars in pediatric surgery*; 2012; Elsevier; 21(3):[255-65 pp.].
31. Suddleson EA, Reid B, Woolley MM, Takahashi M. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg*. 1987;22(10):956-9. doi: 10.1016/s0022-3468(87)80600-0.
32. Treem WR, Malet PF, Gourley GR, Hyams JS. Bile and stone analysis in two infants with brown pigment gallstones and infected bile. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 1):519-23. doi: 10.1016/s0016-5085(89)91579-5.
33. Allen B, Bernhoft R, Blanckaert N, Svanvik J, Filly R, Gooding G, et al. Sludge is calcium bilirubinate associated with bile stasis. *The American Journal of Surgery*. 1981;141(1):51-56.
34. Lee SP, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1986;90(3):677-86. doi: 10.1016/0016-5085(86)91123-6.
35. Xia Y, Lambert KJ, Schteingart CD, Gu JJ, Hofmann AF. Concentrative biliary secretion of ceftriaxone. Inhibition of lipid secretion and precipitation of calcium ceftriaxone in bile. *Gastroenterology*. 1990;99(2):454-65. doi: 10.1016/0016-5085(90)91029-6.
36. 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(2):356-61. doi: 10.1093/infdis/171.2.356.
37. Biner B, Oner N, Celtik C, Bostancioglu M, Tuncbilek N, Guzel A, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound*. 2006;34(5):217-22. doi: 10.1002/jcu.20228.
38. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(8):704-10. doi: 10.1007/BF03346419.
39. Bergeron E, Bensoussan M. Massively distended, necrotic and hemorrhagic gallbladder in a long-term octreotide-treated patient with added everolimus. *Int J Surg Case Rep*. 2019;61:107-10. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.07.014.
40. Hou L, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Weiss JM, Yang G, et al. Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol*. 2009;19(5):344-50. doi: 10.1016/j.annepidem.2008.12.002.
41. Wu Z, Shen W. Progesterone inhibits L-type calcium currents in gallbladder smooth muscle cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(12):1838-43. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06299.x.
42. Kwan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis*. 2004;8(4):893-913, ix-x. doi: 10.1016/j.cld.2004.06.003.
43. Safford SD, Safford KM, Martin P, Rice H, Kurtzberg J, Skinner MA. Management of cholelithiasis in pediatric patients who undergo bone marrow transplantation. *J Pediatr Surg*. 2001;36(1):86-90. doi: 10.1053/jpsu.2001.20016.
44. McDonald GB. Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(3):441-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03001.x.

45. 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(4):411-7. doi: 10.1097/00005176-200010000-00015.
46. Portincasa P, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, Di Ciaula A, Pezzolla A. Gallstone disease: Symptoms and diagnosis of gallbladder stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1017-29. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.005.
47. Mirbagheri SA, Mohamadnejad M, Nasiri J, Vahid AA, Ghadimi R, Malekzadeh R. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of biliary microlithiasis in patients with normal transabdominal ultrasonography. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(7):961-4. doi: 10.1016/j.gassur.2005.03.002.
48. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, van Erpecum KJ, Gurusamy K, van Laarhoven CJ, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology.* 2016;65(1):146-81.
49. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(2):71-80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423.
50. Debray D, Franchi-Abella S, Irtan S, Girard M. Cholelithiasis in infants, children and adolescents. *Presse Med.* 2012;41(5):466-73. doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.018.
51. Sanaç Y. Safra Kesesi Hastalıkları. In: Sayek İ, editor. *Temel Cerrahi El Kitabı*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 1372-80.
52. Shoda J, Oda K, Suzuki H, Sugiyama Y, Ito K, Cohen DE, et al. Etiologic significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi. *Hepatology.* 2001;33(5):1194-205. doi: 10.1053/jhep.2001.23936.
53. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):171-83, vii. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.010.
54. Cao AM, Eslick GD. Epidemiology and pathogenesis of gallstones. *The management of gallstone disease*: Springer; 2018. p. 53-66.
55. Pogorelic Z, Aralica M, Jukic M, Zitko V, Despot R, Juric I. Gallbladder Disease in Children: A 20-year Single-center Experience. *Indian Pediatr.* 2019;56(5):384-86.
56. Gilger M. Diseases of the gallbladder. In: Wyllie R, Hyams J, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 989-1001.
57. Frybova B, Drabek J, Lochmannova J, Douda L, Hlava S, Zemkova D, et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196475. doi: 10.1371/journal.pone.0196475.
58. Dawson PA. Bile formation and the enterohepatic circulation. *Physiology of the gastrointestinal tract*: Elsevier; 2018. p. 931-56.
59. Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N, et al. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology.* 2017;65(5):1645-54.
60. Martins RA, Soares RS, Vito FB, Barbosa VF, Silva SS, Moraes-Souza H, et al. Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(1):28-31. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.09.009.
61. Al Talhi Y, Shirah BH, Altowairqi M, Yousef Y. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children with sickle cell disease. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(4):320-26. doi: 10.1007/s12328-017-0750-3.
62. Schizas D, Katsaros I, Karatza E, Kykalos S, Spartalis E, Tsourouflis G, et al. Concomitant Laparoscopic Splenectomy and Cholecystectomy: A Systematic Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* (Published Online) 2020. doi: 10.1089/lap.2020.0004.
63. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors in a large cohort of French patients. *Hepatology.* 2019;69(4):1648-56.
64. Girija Mohan KC, Daniel S, Joseph RS, Sarin K, Pillai SK. Cholelithiasis in a young infant - A case report. *Pediatric Oncall Journal.* 2010;7(3):75-76.

65. Kargl S, Gitter R, Pumberger W. Cholelithiasis in children with CHD: is it a problem? *Cardiology in the Young*. 2017;27(4):630-33.
66. Boëchat MCB, Silva KSd, Llerena Jr JC, Boëchat PRM. Cholelithiasis and biliary sludge in Down s syndrome patients. *Sao Paulo Medical Journal*. 2007;125(6):329-32.
67. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1591-602. doi: 10.1002/ijc.21683.
68. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med*. 1970;283(25):1358-64. doi: 10.1056/NEJM197012172832502.
69. Gilger M. Cholelithiasis and cholecystitis. In: Wyllie R, Hyams J, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 1 ed. Philadelphia: Saunders 1993. p. 931-40.
70. Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, Calacoci M, Pastore M, Francavilla R, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: a national multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(9):1383-8. doi: 10.3748/wjg.14.1383.
71. Gubernick JA, Rosenberg HK, Ilaslan H, Kessler A. US approach to jaundice in infants and children. *Radiographics*. 2000;20(1):173-95. doi: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja25173.
72. Lai SW, Rothenberg SS, Shipman KE, Kay SM, Slater BJ. Two-Incision Laparoscopic Cholecystectomy in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017;27(3):306-10. doi: 10.1089/lap.2016.0221.
73. Waldhausen JH, Graham DD, Tapper D. Routine intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy minimizes unnecessary endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Surg*. 2001;36(6):881-4. doi: 10.1053/jpsu.2001.23960.
74. Prasil P, Laberge JM, Barkun A, Flageole H. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: A surgeon's perspective. *J Pediatr Surg*. 2001;36(5):733-5. doi: 10.1053/jpsu.2001.22948.
75. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res*. 2008;38(2):123-31. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00297.x.
76. Hyun JJ, Lee HS, Kim CD, Dong SH, Lee SO, Ryu JK, et al. Efficacy of Magnesium Trihydrate of Ursodeoxycholic Acid and Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution: A Prospective Multicenter Trial. *Gut Liver*. 2015;9(4):547-55. doi: 10.5009/gnl15015.
77. Serdaroglu F, Koca YS, Saltik F, Koca T, Dereci S, Akcam M, et al. Gallstones in childhood: etiology, clinical features, and prognosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(12):1468-72. doi: 10.1097/meg.0000000000000726.
78. Schweizer P, Lenz MP, Kirschner H. Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. *Digestive surgery*. 2000;17(5):459-67.
79. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;31(4):411-17.
80. Poddar U. Gallstone disease in children. *Indian Pediatr*. 2010;47(11):945-53. doi: 10.1007/s13312-010-0159-2.
81. Holcomb JG. Cholelithiasis in infants, children, and adolescents. *Pediatrics in review*. 1990;11(9):268-74.
82. Kennedy M. *Pediatric Gallstones (Cholelithiasis) Workup* Philadelphia: Medscape; 2015 [updated 19.12.2015. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/927522-workup>.
83. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, Kessler AL, Haenle MM, Mayer H, et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42(1):66-70.
84. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40. doi: 10.3390/nu5041218.

85. Atamanalp SS, Keles MS, Atamanalp RS, Acemoglu H, Laloglu E. The effects of serum cholesterol, LDL, and HDL levels on gallstone cholesterol concentration. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):187-90. doi: 10.12669/pjms.291.2798.
86. Gökçe S, Yıldırım M, Erdoğan D. A retrospective review of children with gallstone: single-center experience from Central Anatolia. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014;25(1):46-53. doi: 10.5152/tjg.2014.3907.
87. Mehta S, Lopez ME, Chumpitazi BP, Mazziotti MV, Brandt ML, Fishman DS. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic pediatric gallbladder disease. *Pediatrics*. 2012;129(1):e82-e88.
88. Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, Calacoci M, Pastore M, Francavilla R, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: a national multicenter study. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(9):1383.
89. Tannuri ACA, Leal AJG, Velhote MCP, Gonçaves MEP, Tannuri U. Management of gallstone disease in children: a new protocol based on the experience of a single center. *Journal of pediatric surgery*. 2012;47(11):2033-38.
90. Gumiero APdS, Bellomo-Brandão MA, Costa-Pinto EALd. Gallstones in children with sickle cell disease followed up at a Brazilian hematology center. *Arquivos de gastroenterologia*. 2008;45(4):313-18.
91. Tripathy D, Dash B, Mohapatra B, Kar B. Cholelithiasis in sickle cell disease in India. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1997;45(4):287-89.
92. Webb DK, Darby J, Dunn DT, Terry SI, Serjeant GR. Gallstones in Jamaican children with homozygous sickle-cell disease-abstract. *West Indian med j*. 1989;38(Suppl. 1):21.
93. Kar R, Rao S, Srinivas UM, Mishra P, Pati HP. Clinico-hematological profile of hereditary spherocytosis: experience from a tertiary care center in North India. *Hematology*. 2009;14(3):164-67.
94. Mousavi SA, Karami H, Barzegarnejad A. The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of idiopathic gallstones in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2014;19(4):218-21. doi: 10.4103/0971-9261.142010.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Tuğba Aktürk

Doğum yeri ve tarihi: Mardin, 03/04/1989

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Bekar

İletişim Adresi, telefonu ve e-posta: SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-5070100508-tugbakturk208@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2019- halen: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

2017-2019: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği

2016-2017: Ankara Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

2015-2016: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı

2008-2014: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008: Mardin Anadolu Lisesi

1997-2004: Mardin Altınova İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

Pratisyen Hekim: Mardin Kızıltepe Toplum Sağlığı Merkezi (2014-(4 ay))

Asistan Hekim:

2019- halen: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

2017-2019: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği

2016-2017: Ankara Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

2015-2016: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: Poster Sunumları

Aktürk T, Özpenpe Ö, Hatice Sena DönmezAstım tanılı hastada viral üst solunum
yolu enfeksiyonu sonrası gelişen perikardit olgu sunumu7. Çocuk Dostları Kongresi

Aktürk T, Demir E, and Çağlayan F. Tarihteki En İlginç Hastalıklar Hacettepe
Üniversitesi 6. Tıpta İnsan Bilimleri Kongresi

Aktürk T, Yılmaz E, Akbay B, Yumuşak D, Test Tüplerinde Yaşam Hacettepe
Üniversitesi 5. Tıpta İnsan Bilimleri Kongresi

Aktürk T, Çağlayan F, Cindemir Ö. 9, 10 ve 11. Sınıflarda cep telefonu bağımlılığı ile ilgili anket çalışması



EKLER

EK 1. OLGU RAPOR FORMU

ÇOCUKLUK ÇAĞI SAFRA TAŞI OLGULARININ ETİYOLOJİK AÇIDAN GERİYE DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VERİ FORMU

HASTA NO:

YAŞI:

CİNSİYETİ:

YAKINMASI:

KUSMA:

KOLİK AĞRI:

SARILIK:

KOYU RENK İDRAR:

DİĞER:

SEMPATOM YOK:

PREDİSPOZAN FAKTÖR:

HEMOLİTİK HASTALIK:

DOWN SENDROMU:

OBEZİTE:

TPN VE SEPSİS:

SEFTRİAKSON KULLANIMI:

İBH:

İDYOPATİK:

DİĞER:

AİLEDE SAFRA TAŞI ÖYKÜSÜ:

SAFRA TAŞININ BÜYÜKLÜĞÜ:

LABORATUVAR BULGULARI:

HB:

RBC:

HTC:

WBC:

RET%:

ALT:

AST:

GGT:

ALP:

T. BİL:

D. BİL:

TG/KOL:

SERULOPLASMIN:

ALFA1ANTİTRİPSİN:

G6PD:

PİRUVAT KİNAZ:

UDCA TEDAVİSİ ALDI MI:

EVET:

HAYIR:

KONTROL US'DE GERİLEME VAR MI?

KONTROL USG DE GERİLEME VAR İSE KAÇ MM:







