



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**16 YILLIK SÜREÇTE KOLELİTİAZİS TANISI İLE
HASTANEMİZDE TEDAVİ GÖREN OLGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslı Nur ABAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**16 YILLIK SÜREÇTE KOLELİTİAZİS TANISI İLE
HASTANEMİZDE TEDAVİ GÖREN OLGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslı Nur ABAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KARAMAN**

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Çocuk cerrahisi eğitimimde, sahip olduğu cerrahi nosyon, bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, asistanlığını yapmaktan onur duyduğum, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Karaman'a,

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerini sabır ve hoşgörüyle aktaran saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İsmet Faruk Özgüner, Prof. Dr. Ayşe Karaman, Prof. Dr. Derya Erdoğan ve Op. Dr. Haşim Ata Maden'e,

Asistanlık yolculuğumda her ihtiyacım olduğunda büyük bir özveri ve sevgiyle bana destek olan eğitmenlerim ve ablalarım Op. Dr. Özlem Balcı ve Op. Dr. Özkan Cesur'a,

5 yıl boyunca güzel anılar paylaştığım dert ortağım, desteğim ve eş kıdemlim Op. Dr. Emine Doğan Uysal'a

Beni sonsuz sevgi, şefkat ve fedakarlıkla yetiştiren, bana okumanın güzelliğini ve değerini öğreten ailem;

Zekasına ve çalışkanlığına hayran olduğum, bugün bile yaşadığım her zorlukta bana aktardığı tecrübe ve tavsiyelerinden yararlandığım, her daim özlemle andığım, rahmetli babam Ahmet Yalçın Altınır'e,

Kendi ayakları üzerinde durabilen, güçlü, başarılı bir kadın ve anne olma yolunda en önemli örneğim ve hayattaki en büyük desteğim, canım annem Ruhan Altınır'e,

En yoğun ve stresli dönemlerimde bile hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, tüm kararlarımda yanımda olan, değerli eşim Abdullah Abay'a,

Bu zorlu süreçte en büyük fedakarlığı gösteren, hayat ışığım, gözümün nuru, canım kızım Ahsen Nihal Abay'a

Sevgi ve saygılarımla, çok teşekkür ederim.

Dr. Aslı Nur Abay

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI	2
2.1.2. Histolojisi.....	3
2.1.3. Anatomisi.....	3
2.1.3.1. İntrahepatik Safra Kanalları	3
2.1.3.2. Ekstrahepatik Safra Kanalları	4
2.1.3.3. Safra Kesesi ve Kanalı	5
2.1.3.4. Damar ve Sinirleri	7
2.1.3.5. Anatomik Üçgenler	8
2.1.4. Fizyolojisi	9
2.2. SAFRA TAŞI.....	11
2.2.1. İçeriği	11
2.2.2. Patofizyolojisi	11
2.2.3. Epidemiyolojisi	12
2.2.4. Risk faktörleri	12
2.3. SAFRA TAŞI İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	14
2.3.1. Asemptomatik Safra Taşı.....	14
2.3.2. Biliyer Kolik	14
2.3.3. Akut ve Kronik Kolesistit	14
2.3.4. Koledokolitiazis ve Kolanjit	15
2.3.5. Akut Pankreatit	16

2.3.6. Kolesistoenterik Fistül ve Safra Taşı İleusu	16
2.3.7. Malignite	16
2.4. SAFRA TAŞI TANI YÖNTEMLERİ	17
2.4.1. Laboratuvar	17
2.4.2. Radyografi	17
2.4.3. Ultrasonografi (USG)	17
2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	18
2.4.5. Manyetik Rezonans (MR).....	18
2.4.6. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP).....	19
2.5. SAFRA TAŞI TEDAVİSİ	19
2.5.1. Medikal Tedavi	19
2.5.2. Ekstrakorporeal Şok Dalgalı Litotripsi (ESWL).....	20
2.5.3. Cerrahi Tedavi.....	20
2.5.3.1. Preoperatif Hazırlık	21
2.5.3.2. Açık Kolesistektomi.....	21
2.5.3.3. Laparoskopik Kolesistektomi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR VE SİMGELER

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CCK	: Kolesistokinin
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
ESWL	: Ekstrakorporeal şok dalgalı litotripsi
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
NG	: Nazogastrik sonda
TPN	: Total parenteral nütrisyon
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	28
Tablo 2: Semptom varlığı ile klinik, USG ve labotaruvar bulguları arasındaki ilişki	30
Tablo 3: Taş boyut ve sayı dağılımı.....	31
Tablo 4: Safra taşlarının kaybolma durumuna göre demografik özellik ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 5: Tedavi yöntemine göre demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması	34
Tablo 6: Hastaların tanı konulma yılına göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 7: Cerrahi yöntemine göre hastaların preoperatif ve postoperatif bulguları..	37
Tablo 8: Kategorik değişkenlere göre yatış süresinin karşılaştırması.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Safra yolları embriyolojisi.....	2
Şekil 2: Koledok ile pankreatik kanalın birleşme varyasyonları.....	5
Şekil 3: Safra yolları anatomisi.....	6
Şekil 4: Sistik kanalın ortak hepatik kanal ile birleşme varyasyonları.....	7
Şekil 5: Sistik arterin anatomik varyasyonları.....	8
Şekil 6: Hepatosistik üçgen ve Calot üçgeninin şematik gösterimi.....	9
Şekil 7: Laparoskopik kolesistektomi ameliyatında en sık tercih edilen trokar yerleşim yerleri.....	22
Şekil 8: Kritik güvenli görüş alanının şematik gösterimi.....	23
Şekil 9: Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı.....	26
Şekil 10: Risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı.....	27
Şekil 11: Hastaların semptom dağılımı.....	28
Şekil 12: Hastaların yaşlarına göre semptom dağılımı.....	29
Şekil 13: Hastalara uygulanan tedavi yöntemi dağılımı.....	31
Şekil 14: Kolelitiazis nedeniyle tanı alan ve opere edilen hastaların yıllara göre dağılımı.....	33

ÖZET

16 YILLIK SÜREÇTE KOLELİTİAZİS TANISI İLE HASTANEMİZDE TEDAVİ GÖREN OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada kolelitiazis gelişiminde etkili faktörleri tanımlamak, klinik, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları ile uygulanan tedavi yöntemleri ve sonuçları arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2020 yılları arasında hastanemizde kolelitiazis tanısı alan 0-18 yaş grubundaki hastalar hastane otomasyon sisteminden geriye dönük olarak belirlendi. Takibi 1 aydan kısa sürede sonlanan ve/veya ultrasonografi ile safra kesesinde sadece safra çamuru görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellik, ek hastalık, geçirilmiş ameliyat, klinik, laboratuvar, ultrasonografi ve uygulanan tedavi ile ilgili bilgileri analiz edildi.

Bulgular: Kolelitiazis tanısı alan hastaların %59'u kızdı. Obezite en sık görülen risk faktörüydü ve 10 yaş üzerindeki hastaların %34,7'sinde mevcuttu. Hastaların %48,7'si semptomatikti. 2 yaş altındaki hastalarda en sık görülen semptom huzursuzluk, 2 yaş üzeridekilerde ise karın ağrısıydı. Taş boyutu ile semptomatik olma, atak geçirme veya taşın kaybolma oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Taş kaybolma oranı seftriakson kullanımı olanlarda %70 ve TPN öyküsü olanlarda %37,5 olarak bulundu. Taşın komplike olma oranı tüm hastalarda %6,2, büyük yaş grubunda %9,8, obezitesi olanlarda ise %12,2'ydı. Opere edilen hastalarda son 8 yılda hematolojik hastalık oranının azaldığı, idiyopatik hastaların oranının arttığı görüldü. Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda açık kolesistektomi yapılanlara göre NG ihtiyacının daha az olduğu, daha erken oral başlandığı, postop antibiyotik kullanım ve yatış süresinin daha kısa olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çocuklarda kolelitiazis görülme sıklığı artmaktadır. 2 yaş altındaki hastalarda taş kaybolma oranı yüksek, komplike olma oranı düşük olduğu için takip edilmeleri daha uygundur. Laparoskopik kolesistektomi güvenli görüş alanına dikkat edilerek uygulandığında çocuklarda güvenilir bir tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavi safra taşı komplike olan hastalarda, semptomatik hastalarda ve adolesan yaş grubunda ön planda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Safra taşı, Çocuk, Kolesistektomi, Laparoskopi

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE PATIENTS WITH THE DIAGNOSIS OF CHOLELITHIASIS WHO TREATED IN OUR HOSPITAL IN A 16-YEARS PROCESS

Objective: In this study, it was aimed to define the factors affecting the development of cholelithiasis and to determine the relationship between clinical, laboratory and ultrasonographic findings, treatment methods and results.

Materials and Methods: Patients in the 0-18 age group who were diagnosed with cholelithiasis in our hospital between 2005 and 2020 were determined retrospectively from the hospital automation system. Patients whose follow-up ended in less than 1 month and/or who had only biliary sludge in the gallbladder were not included. Informations about demographic characteristics, history of diseases, clinical, laboratory, ultrasonography and treatment of the patients were analyzed.

Results: Of the patients with cholelithiasis, 59% were girls. Obesity was the most common risk factor and was present in 34.7% of patients over 10 years of age. 48.7% of the patients were symptomatic. The most common symptom in patients under 2 years of age was restlessness, and abdominal pain in those over 2 years of age. There was no relationship between stone size and the rate of being symptomatic, becoming complicated or stone disappearing. The stone disappearance rate was 70% in those using ceftriaxone and 37.5% in those using TPN. The complication rate of the stone was 6.2% in all patients, 9.8% in the older age group, and 12.2% in those with obesity. The rate of hematological disease has decreased in the operated patients in the last 8 years, and the rate of idiopathic patients has increased. Patients who underwent laparoscopic surgery had less need for NG, earlier oral initiation, shorter postoperative antibiotic use and hospital stay compared to those who underwent open cholecystectomy

Conclusion: The incidence of cholelithiasis is increasing in children. Patients under 2 years of age should be followed up because the stone disappearance rate is high and the complication rate is low. Laparoscopic cholecystectomy is a safe treatment method in children when applied with a safe field of view. Surgical treatment should be considered primarily in patients with complicated gallstones, symptomatic patients and adolescents.

Keywords: Gallstone, Child, Cholecystectomy, Laparoscopy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra taşı hastalığı (kolelitiazis), ciddi morbiditeye sebep olabilen ve en yaygın görülen gastroenterolojik hastalıklardan biridir. Safra taşı içeriği ve etiyolojisi her hastada farklılık gösterebilmektedir. Direkt veya dolaylı yoldan kolesterol metabolizması ve enterohepatik sistem üzerinde etkisi olabilecek tüm doğumsal, ailesel ve edinsel faktörler safra taşı gelişimiyle ilişkilendirilebilir. Safra taşı olan hastalar asemptomatik seyredebileceği gibi taş lokalizasyonuna ve safra yollarındaki etkisine göre farklı semptomlarla da başvurabilir. Taşa bağlı enfeksiyon ve/veya obstrüksiyon gelişmesi durumunda akut tabloya yönelik uygun tedaviyi takiben kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Hastanın semptomatik olması da kolesistektomi için önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda semptomların tariflenmesi ve bu semptomların safra taşı ile ilişkisinin belirlenmesi daha zordur. Bu nedenle çocuk hastalarda tedavi yöntemine hastanın klinik tablosuna göre karar vermek, erişkinlerdeki kadar kolay ve güvenilir olmayabilir. Cerrahi tedavi endikasyonu koyulduğunda en sık tercih edilen ve altın standart olarak kabul edilen yöntem laparoskopik kolesistektomi yöntemidir. Laparoskopik kolesistektomi yönteminin güvenli görüş alanı kriterlerine uygun şekilde uygulandığında çocuklarda da güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu birçok kaynakta bildirilmiştir.

Kolelitiazis sık görülmesi ve son yıllarda sıklığı artmasına rağmen dünyaca kabul gören bir hastaya yaklaşım protokolü bulunmamaktadır. Özellikle çocuk yaş grubunda medikal ve cerrahi tedavi endikasyonlarına yönelik kanıta dayalı bir kılavuz henüz geliştirilmemiştir. Kolelitiazisli çocuk hastaların sayısının görece az olması ve etiyolojik faktörlerdeki çeşitlilik nedeniyle detaylı ve tüm ırk ve coğrafyadaki hastaları kapsayan bir kılavuz hazırlanması oldukça zor olacaktır.

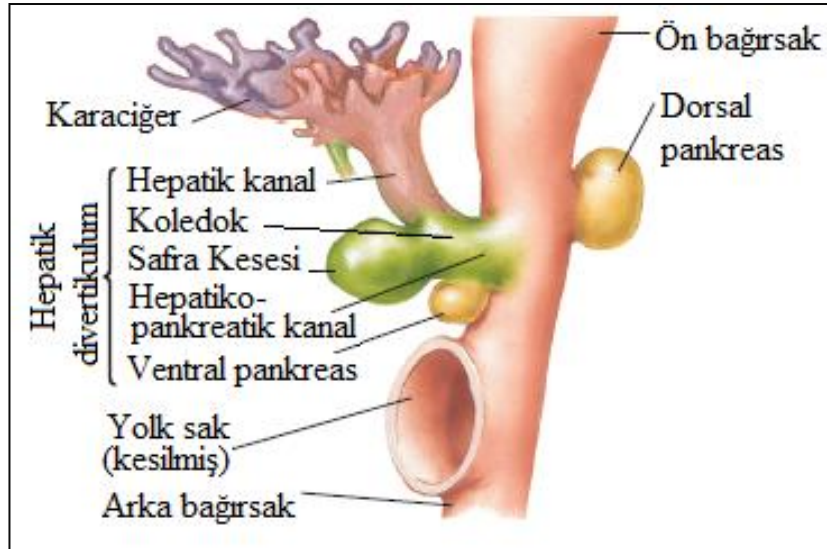
Bu tez çalışmasında 16 yıllık süreçte hastanemizde kolelitiazis tanısı alan çocuk hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Safra taşı olan hastaya yaklaşım kılavuzu oluşturulmasına önemli katkı sağlayacağı düşünülerek, hasta verileri üzerinden safra taşı etiyolojisi, kliniği, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları derlenmiştir. Bu değerlerin arasındaki ilişkilerin belirlenmesi, ameliyat bulguları ve sonuçları üzerinde etkili faktörlerin ortaya konulması ve yıllar içinde tüm bu parametrelerde gelişen değişikliklerin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI

2.1.1. Embriyolojisi

İntrauterin 4. haftada, ön bağırsağın ventral duvarından hepatik divertikulum olarak isimlendirilen tomurcuk şeklinde bir uzantı gelişir. Hepatik divertikulumun kraniyal kısmından karaciğer ve intrahepatik safra kanalları meydana gelir (1). Safra kesesi ve sistik kanal ise bu tomurcuktan kaudale doğru ikincil bir tomurcuklanma şeklinde gelişir (Şekil 1). Hepatik divertikulum ile ön bağırsak arasındaki bağlantı daralır ve ortak safra kanalını oluşturur. Başlangıçta safra kanalları açık haldeyken epitel proliferasyonu sonucu lümeni dolar ve oluşan bu solid yapı daha sonra rekanalize olur. Beşinci haftada safra kesesi, sistik ve hepatik kanal normal anatomik şeklini alır. Konjenital anomalilerin büyük bir kısmı, safra kesesi ve yollarının yetersiz rekanalizasyonu ile veya ön bağırsaktan tomurcuklanma aşamasındaki farklılıklarla ilişkilidir (2; 3).



Şekil 1: Safra yolları embriyolojisi (4)

Pankreas, ön bağırsağın kaudal kısmından iki tomurcuk halinde gelişir. Duodenumun rotasyonu ile birlikte ventral pankreas tomurcuğu arkaya doğru göç eder ve böylece dorsal tomurcuğun hemen altına yerleşir. Ventral pankreas kanalının

tamamı ile dorsal pankreas kanalının distali birleşerek ana pankreas kanalını (Wirsung kanalı) oluşturur. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı ise oblitere olur veya aksesuar pankreas kanalı (Santorini kanalı) olarak kalır. Ana pankreas kanalı koledokla birlikte majör papilladan, aksesuar kanal ise minor papilladan duodenuma açılır (5).

2.1.2. Histolojisi

İntrahepatik safra kanallarının içi tek katlı kübik epitel ile döşelidir ve dış yüzünde elastik liflerden zengin bir bağ dokusu yer alır. Ekstrahepatik safra kanalları kolumnar epitel ile döşelidir. Safra kesesi duvarı dört tabakadan oluşur. En içte kolumnar epitel ve lamina propriyadan oluşan mukoza tabakası (tunika mukoza) bulunur. Lamina propriya gevşek bağ dokusudur ve pencereci kapillerden zengindir. Epitel hücreleri çok sayıda ama iyi gelişmemiş mikrovilluslara sahiptir. Boyun bölgesinde epitel hücreleri propriya içine doğru derin divertiküller şeklinde uzanarak Rokitansky-Aschoff sinüslerini oluşturur (6). Bu sinüsler bakteri birikimi ve dolayısıyla kronik enflamasyon, safra taşı gelişimi ve patolojik dejenerasyon açısından riskli bölgelerdir. Mukoza tabakası kabartılar (plika) şeklindedir ve bu sayede safra kesesi genişleyebilme özelliği kazanır. Muskuler tabaka (tunika muskularis) iki katlı düz kas yapısından oluşmuştur. Muskuler tabakayı perimuskuler bağ dokusu tabakası (adventisya) sarar. Bağ doku tabakası yağ hücrelerini, sinirleri, kan ve lenfatik damarları içeren tabakadır (7). Safra kesesi en dışta karaciğere komşu olan kısmı hariç, seroza tabakası (tunika seroza) ile kaplıdır. Ön bağırsaktan köken almasına rağmen safra kesesinde muskularis mukoza veya submukoza tabakası bulunmaz (8).

2.1.3. Anatomisi

2.1.3.1. İntrahepatik Safra Kanalları

Safra çok küçük damlacıklar halinde karaciğer hücrelerinin kenarlarında toplanır. Karaciğer hücrelerinin birbirine bakan yan yüzleri arasında yer alan, kendilerine ait duvarları olmayan safra kanaliküllerine (canaliculus bilifer) geçer. Kanaliküller karaciğer lobüllerinin köşelerinde birleşerek Hering kanallarını (ductuli

intralobularis) ve ductuli interlobularisi oluşturur. Bu toplayıcı kanalların kendilerine ait duvarları vardır, birleşerek daha büyük safra kanallarını ve sonrasında sağ ve sol hepatik kanalı (ductus hepaticus dexter ve sinister) oluştururlar (9).

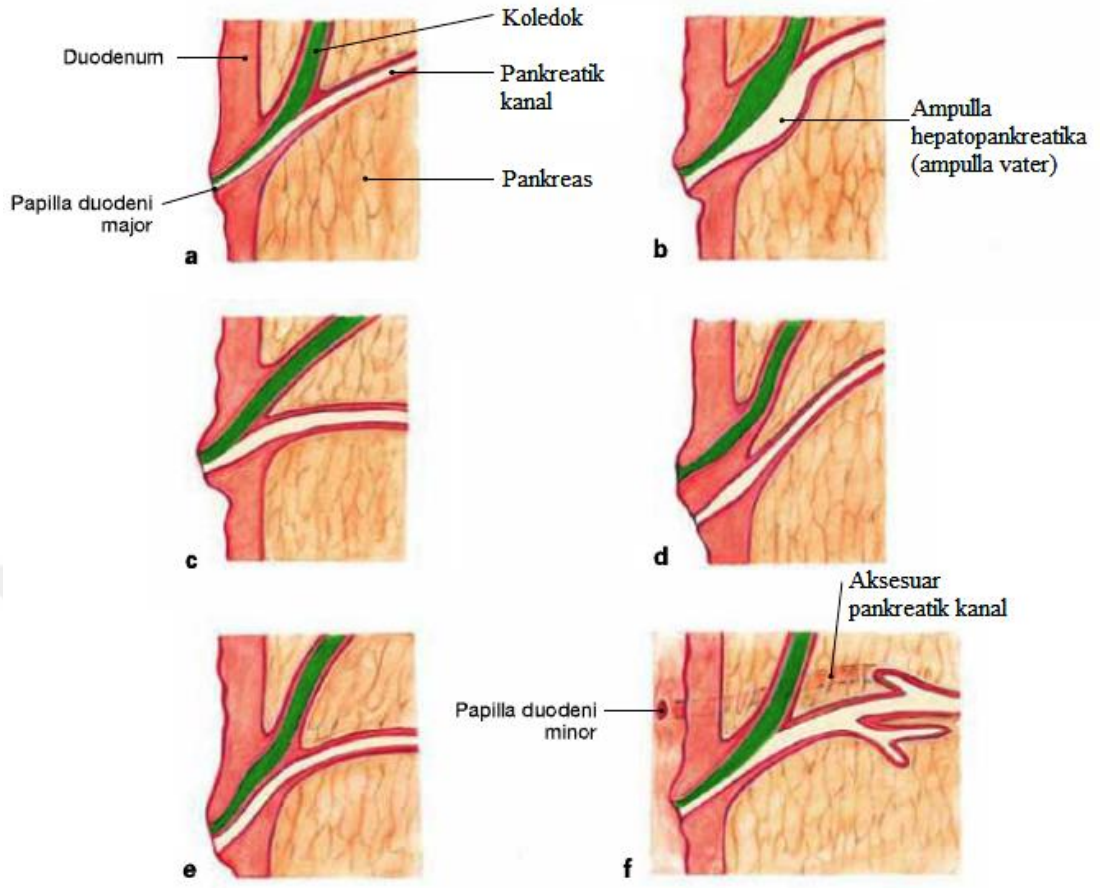
2.1.3.2. Ekstrahepatik Safra Kanalları

Sağ ve sol hepatik kanal porta hepatiste birleşerek ortak hepatik kanalı (ductus hepaticus communis) oluşturur. Ortak hepatik kanal hepatoduodenal ligamanın içerisinde aşağı doğru uzanır ve dar bir açıyla sistik kanalla birleşerek ortak safra kanalını (koledok) meydana getirir. Koledok dört kısımdan oluşur (10):

- a) Pars supraduodenalis: Hepatoduodenal ligamanın içerisinde yer alan kısımdır. V. porta hepatisin önünde ve a. hepatis proprianın sağında seyreder.
- b) Pars retroduodenalis: Duodenumun ampulla kısmının arkasından geçer ve sağ tarafında a. gastroduodenalis ile komşudur.
- c) Pars pankreatika: Pankreasın baş kısmının arkasından aşağı doğru uzanır ve genellikle pankreatik kanal ile komşuluk yapar.
- d) Pars intramuralis: Duodenumun ikinci kısmının posteromedial duvarında pankreatik kanal ile yan yana gelir ve oblik olarak uzanırlar.

Koledok ve pankreas kanalları duodenuma farklı şekillerde açılabilir. Genellikle iki kanal birleşir ve ampulla hepatopankreatika (ampulla vater) adı verilen bir genişleme yaptıktan sonra papilla duodeni majorden duodenuma açılır. Bazen kanallar birleşmeden ayrı açıklıklarla, birleşip ampulla yapmadan tek açıklıkla veya duodenum duvarı içinde kısa bir ortak kanal oluşturup aynı açıklıkla duodenum lümenine açılabilirler (Şekil 2).

Koledok distalinin çevresinde m. sphincter ductus choledochi (Boyden sfinkteri) olarak isimlendirilen sirküler kas tabakası mevcuttur. Benzer şekilde pankreas kanalı distalinde m. sphincter pancreatica ve ampulla vaterin çevresinde m. sphincter ampulla (Oddi sfinkteri) bulunur. Bu sfinkterler safranin duodenuma akışını kontrol eder (11).



Şekil 2: Koledok ile pankreatik kanalın birleşme varyasyonları

a) Uzun ortak kısım **b)** Terminal kısımda ampullar dilatasyon (vakaların %60'ında görülür) **c)** Kısa ortak kısım **d)** Ayrı ayrı giriş **e)** Ortak girişi olan ayrı kanallar **f)** Aksesuar pankreatik kanal (vakaların %65'inde görülür) (12)

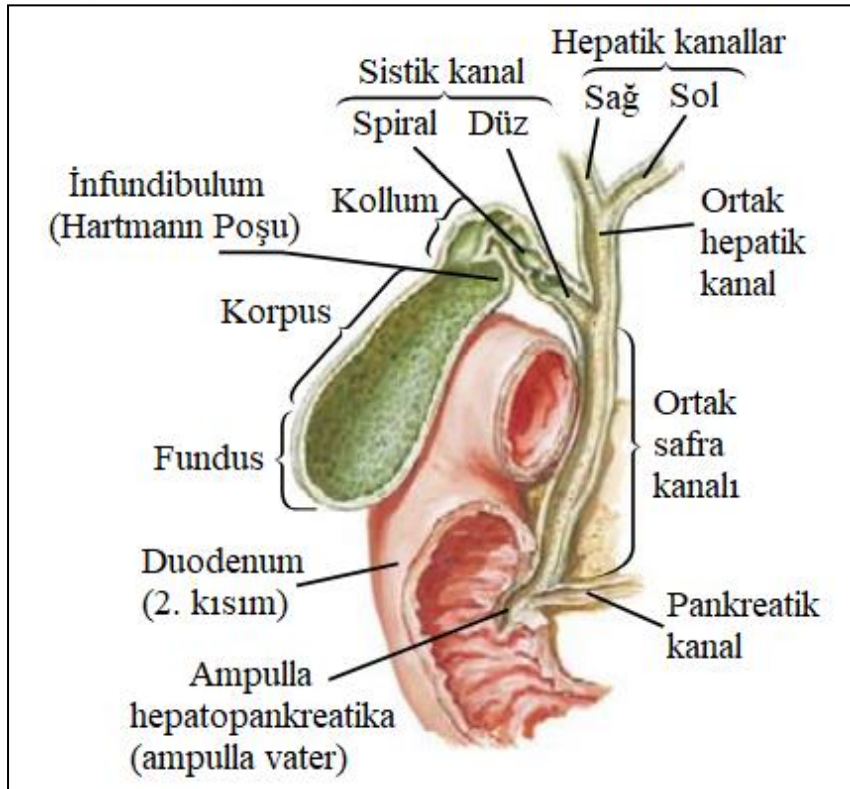
2.1.3.3. Safra Kesesi ve Kanalı

Safra kesesi karaciğerin visseral yüzünde, lobus quadratusun sağında bulunan fossa vesica biliarise yerleşmiştir ve porta hepatisin sağ alt ucundan karaciğer alt kenarına doğru uzanır (13). Safra kesesi ortalama 7-10 cm uzunluğunda ve armut şeklindedir. Yaklaşık 30-50 ml safra depolayabilme kapasitesi vardır fakat duvarı genişleme özelliğine sahip olduğu için kapasitesi 250-300 ml'ye kadar yükselebilmektedir (14). Safra kesesi anatomik olarak fundus, korpus, infundibulum ve kollum olmak üzere dört bölüme ayrılır (Şekil 3);

- a) Fundus: Sağda midklavikular hat ile arcus costarumun kesiştiği yerde (Murphy noktası) bulunan, kesenin yuvarlak görünümdeki uç kısmıdır. Peritonla örtülü halde öne, aşağı ve sola doğru uzanır. Genellikle

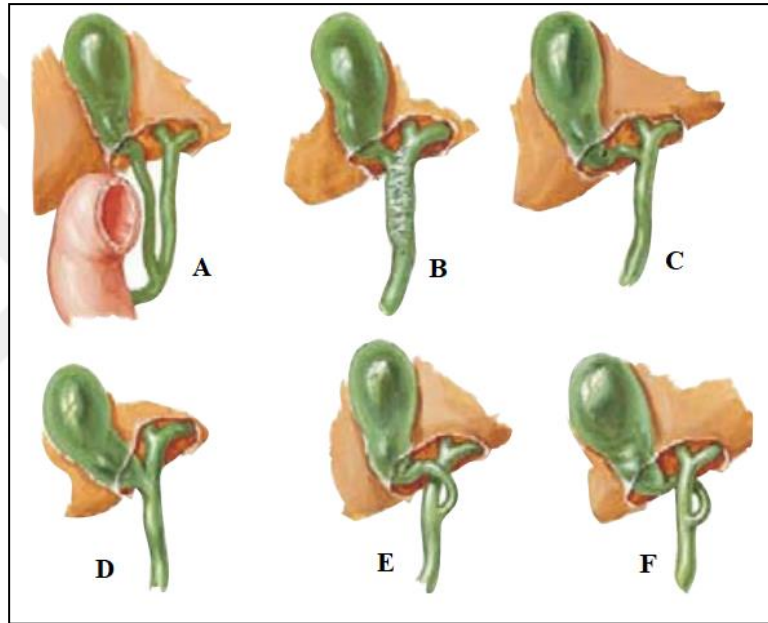
karaciğer alt sınırını 1-2 cm geçer. Karın ön duvarı, duodenumun ikinci kısmı ve transvers kolonun başlangıç kısmı ile komşudur. Nadiren fundusun üst kısmında yer alan bir çöküklük vardır. Buna Frig başlığı denir ve patolojik veya cerrahi önemi yoktur (15).

- b) Korpus: Safra kesesinin gövdesi ve en geniş kısmıdır. Yukarıya, arkaya ve bir miktar sola bakar. Bir yüzü karaciğerle temas eder, aralarında sadece gevşek bağ dokusu bulunur. Diğer yüzü ise periton ile örtülüdür.
- c) İfundibulum: Boyun ile gövde arasındaki konveks bölümdür. Sistik kanalın önüne uzanan, divertiküle benzer görünümdeki bu çıkıntı Hartman poşu olarak da isimlendirilir. İfundibulum ve boyun bölgesinde lokalize tubuloalveolar bezlerden lümene mukus sekresyonu olur.
- d) Kollum: Safra kesesinin porta hepatis'e uzanırken yaptığı "S" şeklindeki kıvrımlı boyun kısmıdır ve en dar yeridir. Hepatoduodenal ligamanın serbest kenarına doğru seyretmesi nedeniyle omental (epiploik) foramen için bir kılavuz görevi görür. Safra kesesinin sistik kanal ile birleşen bölümüdür.



Şekil 3: Safra yolları anatomisi (16)

Sistik kanalın uzunluğu ortalama 2-4 cm'dir fakat varyasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterir. Safra kesesi boynu ve sistik kanalın mukozasında bulunan kıvrımlı katlantılara plica spiralis (Heister valvleri) denir. Bu valvler sistik kanalın sürekli açık kalmasına yardımcı olur, böylece koledokal ve/veya hepatopankreatik sfinkter kasılı haldeyken safranın ters yöne giderek keseye dolmasını kolaylaştırır (17). Ortak hepatik kanalla birbirlerine paralel şekilde omentum minorun iki yaprağı arasında seyrederler ve genellikle porta hepatisin inferiorunda birleşirler (18). İki kanalın birleşim şekli çok sayıda varyasyon gösterebilir ve cerrahi açıdan çok önemlidir (Şekil 4).



Şekil 4: Sistik kanalın ortak hepatik kanal ile birleşme varyasyonları

a) Alçak yerleşimli b) Adheziv c) Yüksek yerleşimli d) Sistik kanal çok kısa veya yok e) Önünden dönerek f) Arkasından dönerek (16).

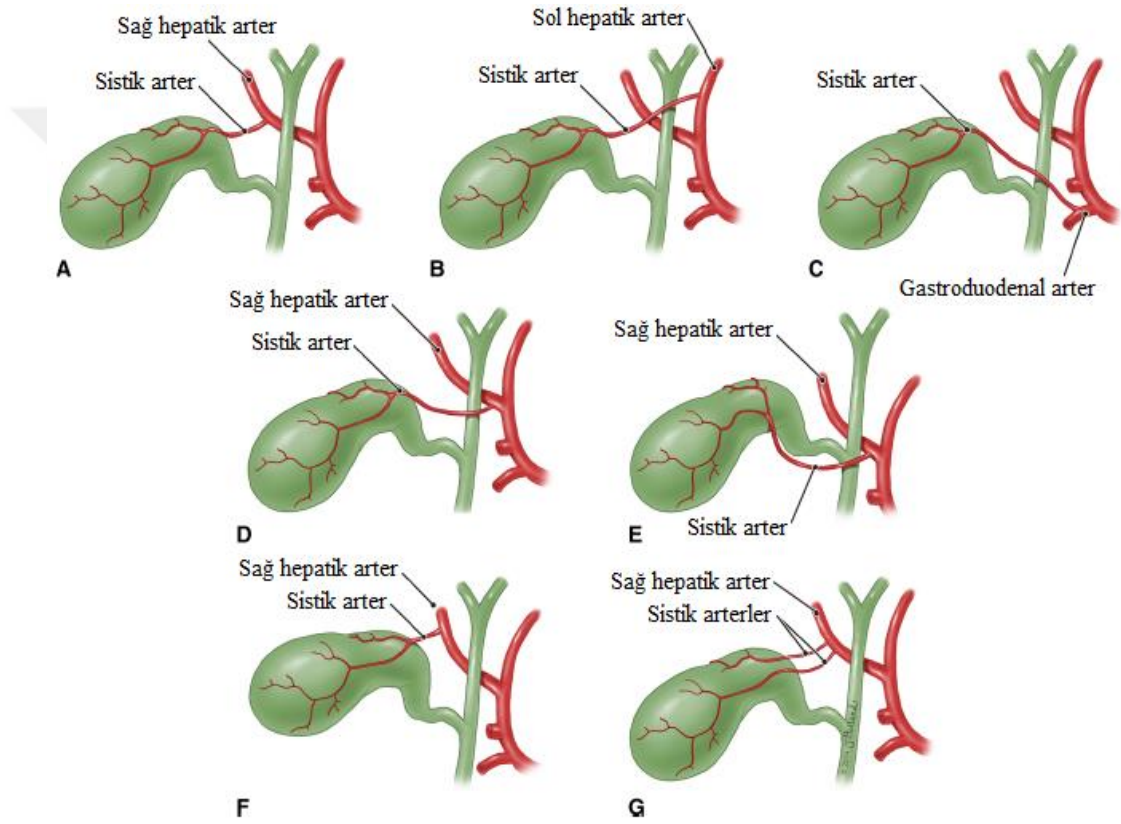
2.1.3.4. Damar ve Sinirleri

Koledoğun kanlanması distalde pankreatikoduodenal arter ve gastroduodenal arterin dalları tarafından, orta kısımda sağ hepatik arter tarafından sağlanır. Proksimal koledok, sistik kanal ve safra kesesi ise sistik arterle beslenir. Sistik arter genellikle sağ hepatik arterin dalı olarak ayrılır. Gastroduodenal arter ya da superior mezenterik arterin direk dalı olarak veya hepatik arterden çift dal olarak çıktığı varyasyonlar da bildirilmiştir (Şekil 5).

Proksimal koledok, safra kesesi fundus ve korpusunun venleri direk karaciğere geçer. Distal koledok, safra kesesi boynu ve sistik kanalın venöz drenajı ise portal sistem içine olur.

Lenfatikleri kese boynu yakınındaki sistik lenf nodu üzerinden hepatik lenf nodlarına, oradan da çölyak lenf nodlarına drene olur.

Sempatik inervasyonunu çölyak pleksustan, parasempatik inervasyonunu nervus vagustan, gelen lifler oluşturur. Duyu lifleri ise sağ frenik sinirden gelir (15).



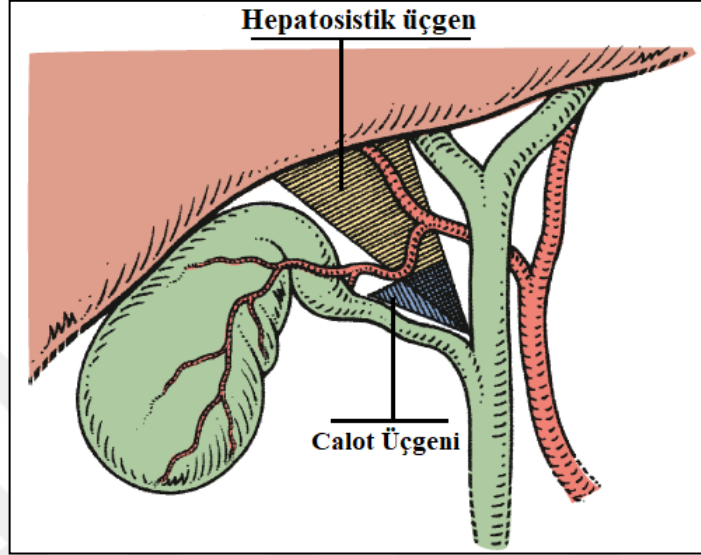
Şekil 5: Sistik arterin anatomik varyasyonları

a) Sağ hepatik arterin dalı olarak, **b)** Sol hepatik arterin dalı olarak, **c)** Gastroduodenal arterin dalı olarak, **d)** Ortak hepatik kanalın önünden dolaşarak, **e)** Koledok ve sistik kanalın önünden dolaşarak, **f)** Kısa sistik arter, **g)** Multipl sistik arter (19).

2.1.3.5. Anatomik Üçgenler

Calot üçgeni 1891’de üst kenarı sistik arter, medial kenarı ortak hepatik kanal ve lateral kenarı sistik kanal olacak şekilde tanımlanmıştır. Zamanla cerrahi olarak sistik arterin yerinin belirlenmesini kolaylaştırmak amacıyla üçgenin üst sınırı

karaciğer sağ lobunun inferior kenarı olarak modifiye edilmiştir ve bu yeniden tariflenen alan hepatosistik üçgen olarak adlandırılmıştır (Şekil 6). Kolesistektomi ameliyatı sırasında sistik arter ve sağ hepatik arterin varyasyonları hemen her zaman bu üçgenin içinde bulunabileceğinden kritik öneme sahiptir (11,14).



Şekil 6: Hepatosistik üçgen ve Calot üçgeninin şematik gösterimi (20)

2.1.4. Fizyolojisi

İntrauterin 3. aydan itibaren fetal karaciğerdeki hepatositler tarafından safra salgılanmaya başlar. Hepatositlerde salgılanan safra önce safra kanaliküllerine, sonra küçük safra kanalcıklarından sağ ve sol hepatik kanala, oradan da koledoğa geçer.

Safra başlangıçta safra asitleri, kolesterol, bilirubin ve başka bazı organik maddelerden oluşur, daha sonra buna safra kanallarındaki salgı epitelleri tarafından salgılanan sodyum ve bikarbonat iyonları içeren sulu bir salgı eklenir. Safrada bulunan yağların çoğunluğunu kolesterol ve fosfolipidler oluşturur. Fosfolipidlerin de %90'ı lesitindir. Karaciğerde kolesterol metabolizması sonucu safra asitleri oluşur. Safra asitleri safranın kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. “Kolik asit” ve “kenodeoksikolik asit” primer safra asitleridir. Primer safra asitleri kolonda bakteriler tarafından metabolize edilerek “deoksikolik asit” ve “litokolik asit” isimli sekonder safra asitlerine dönüşür. Safra %40 kolik asit, %40 kenodeoksikolik asit ve %20 deoksikolik asitten oluşur (21). Safra asitleri karaciğerde glisin ve taurin ile

konjuge olduğuunda safra tuzları meydana gelir. Safra tuzları besinlerdeki yağları emülsifiye ederek pankreatik lipaz tarafından daha kolay parçalanmalarını sağlar, buna deterjan etkisi denir. Daha sonra lipidler ile miçel adı verilen küçük kompleksler oluşturarak bağırsaktan emilimlerine yardımcı olur. Bu sayede aynı zamanda yağda eriyen vitaminlerin emilimini de kolaylaştırır. Safra tuzları olmadığında lipidlerin gayta ile atılımı artar ve emilimi %40 azalır. Konjuge olmaları nedeniyle safra tuzlarının suda çözünürlüğü artmıştır ve çoğu terminal ileumdan emilerek enterohepatik sistemle karaciğere döner (22).

Bilirubin, eritrositlerin parçalanmasıyla oraya çıkan hemoglobinin içindeki hemin yıkım ürünü olan biliverdinden gelişir. Bilirubinin unkonjuge ve suda çözünmeyen hali indirek bilirubin olarak isimlendirilir. İndirek bilirubin albümine bağlı şekilde kanda taşınarak karaciğere gelir, burada UDP-glukuronil transferaz enzimi aracılığıyla glukuronik asitle birleşerek konjuge olur. Suda çözünür haldeki konjuge, diğer adıyla direk, bilirubin safrayla atılarak bağırsaklara geçer. Bağırsaklardaki bakteriler tarafından ürobilinojene çevrilir. Ürobilinojenin bir kısmı enterohepatik sistemle karaciğere döner, bir kısmı ise portal sistemle böbreklere geçer ve idrara sarı rengini verir. Ürobilinojenin bağırsakta kalan kısmı sterkobiline dönüşür ve gaytaya koyu rengini verir (23).

Günde yaklaşık 600-1000 ml safra salgılanır. Safra kesesinin hacmi yaşa bağlı değişmekle birlikte ortalama 30-60 ml kadardır. Safra, safra kesesinde biriktiğinde içerisindeki sodyum aktif taşıma ile epitelden emilir. Safradaki su, klor ve diğer çözünür maddeler de sodyuma ikincil olarak emilir. Böylece safra ortalama 5 kat, en fazla 20 kat konsantre edilebilir.

Koledoktaki safra ya duodenuma dökülür ya da depolanması amacıyla sistik kanal aracılığıyla safra kesesine dolar. Koledoğun alt ucundaki Oddi sfinkteri duodenum boşken kasılı durumdadır ve koledoğu kapatır. Karaciğerden devamlı salgılanan safra, ortak hepatik kanalı doldurur ve daha sonra gevşemiş halde olan safra kesesine dolar. Safra kesesi safrayı depolamak ve konsantre etmekle görevlidir (17). Duodenuma yağlı bir besin girdiğinde kolesistokinin (CCK) salınımı uyarılır. Kolesistokinin hormonu uyarısıyla safra kesesi kasılır, eşzamanlı olarak Oddi sfinkterinin tonusu azalır ve safra duodenuma boşalır (24,25).

2.2. SAFRA TAŞI

2.2.1. İçeriği

Safra taşları içeriğine göre kolesterol ve pigment taşları olarak iki ana gruba ayrılmaktadır.

a) Kolesterol taşları: Taş kompozisyonunun %90'ı ve daha fazlası kolesterolden oluşan taşlar saf kolesterol taşları olarak isimlendirilir. Saf kolesterol taşları genellikle büyük ve tek olarak görülür. Karma taşlar kolesterol taşlarının çoğunluğunu oluşturur, saf kolesterol taşlarına göre daha küçük ve çok sayıda olma eğilimindedir (26). Kolesterol taşları genellikle radyolusenttir (21).

b) Pigment taşları: Safranin içerisindeki unkonjuge bilirubin ile kalsiyumun birleşerek kalsiyum bilirubinat şeklinde çökelti haline gelmesi sonucu oluşurlar. Siyah pigment taşları genellikle hemolitik hastalıklar, total parenteral nütrisyon (TPN) veya siroz ile ilişkili olarak ortaya çıkarlar. İçerisindeki kalsiyum oranının yüksek olması sebebiyle genellikle radyoopaktırlar. Kahverengi pigment taşları ise bakteriyel veya paraziter enfeksiyonlarda görülürler. Enfeksiyon kaynağı patojenin salgıladığı enzimlerin, safra kesesi mukozasında ve safranin içerisindeki bilirubinin yapısında değişiklik yaptığı ve buna bağlı taş oluştuğu düşünülmektedir (27,28).

Kolesterol taşları gelişmiş ülkelerde görülen safra taşlarının büyük çoğunluğunu oluştururken, pigment taşları enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkisi nedeniyle gelişmekte olan ülkelere daha sıktır (29).

2.2.2. Patofizyolojisi

Safra taşlarının patogenezi multifaktöriyeldir. Kolesterolün suda çözünabilirliği kolesterol taşı oluşumu açısından kritik rol oynar. Safra tuzları ve fosfolipidler amfipatik yapıları sayesinde iç kısmı hidrofobik, dış kısmı ise hidrofilik uçlardan oluşan bir küre meydana getirirler. Kolesterol, miçel olarak isimlendirilen bu kürenin içindeyken suda çözünür haldedir (30). Safranin içerisindeki kolesterol, safra tuzu ve fosfolipid dengesi safra taşı oluşumunda en önemli faktördür. Kolesterol süpersaturasyonu durumunda miçellerin taşıma kapasitesinin üstünde

kalan kolesterol çökerek taşlaşır. Benzer şekilde safra tuzu ve fosfolipidlerin safradan fazla absorbe edilmesi ve konsantrasyonunun kolesterole göre azalması durumunda da miçel oluşumu yetersiz olacağı için kolesterol taşı gelişebilir (31,32). Safra kesesi safrayı konsantre ederken ayrıca mukozasını korumaya yarayan bir mukus salgılar. Bu mukus safranın içindeki kolesterolün kümelenmesini kolaylaştırır. Safra kesesi motilisinde azalma veya safra stazı olması halinde safra mukusla daha fazla temas eder ve kolesterolün kümelenerek taşlaşması artar. Safra kesesinde enfeksiyon olma halinde de mukozasında meydana gelen değişiklikler taş gelişimine zemin hazırlayabilir (33,34).

2.2.3. Epidemiyolojisi

Safra taşı tüm dünyada sık görülen bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik seyrettiği için gerçek prevalansını tespit etmek zordur. Amerika'da erişkin popülasyonun yaklaşık %10-20'sinde safra taşı olduğu ve her yıl 750.000'e yakın kolesistektomi ameliyatı yapıldığı bildirilmiştir (35). Erişkin çalışmalarında Avrupa'da %10-15, Afrika ve Asya'da %3-5, ülkemizde ise %5-10 oranında saptanmıştır (36,37). Çocuklarda ilk safra kesesi taşı 1737'de bildirilmiştir, yapılan araştırmalar çocuklardaki safra taşı insidansının beklenenden yüksek olduğunu göstermiştir. Çocuklarda safra taşı prevalansı geçmiş çalışmalarda %0,1 olarak, daha sonrakilerde ise yaklaşık %2 olarak saptanmıştır (38,39).

2.2.4. Risk faktörleri

Yaş; safra taşı gelişimi açısından en önemli risk faktörlerindendir. Çocukluk çaığında kolelitiazis insidansı her geçen yıl artış gösterse de erişkin yaş grubuyla kıyaslandığında görülme oranı hala oldukça düşüktür. Yaşa bağlı taş içeriğinde de değişiklikler görülmektedir. Kolesterol taşları tüm yaş gruplarında en sık görülen tipken, pigment taşları çocuk hastalarda daha sık görülür (40). Bu durum kabaca hemolitik hastalıkların genç yaş grubunda, kolesterolden zengin diyet ve obezitenin erişkinlerde daha sık görülmesiyle açıklanmaktadır (41).

Kadınlarda, özellikle doğurgan yaş grubunda kolelitiazis görülme oranı erkeklere göre daha fazladır. Östrojen kolesterol sekresyonunu artırır ve progesteronla birlikte safra tuzu sekresyonunu azaltır, böylece safranin

süpersaturasyonuna sebep olur. Progesteron ayrıca safra kesesinin boşalmasını yavaşlatarak staza yol açar ve taş oluşumunu kolaylaştırır. Kadın olmak, gebelik, östrojen replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı safra taşı gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilmektedir (31,42).

Safra taşı olan bir hastanın akrabalarında taş gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Risk artışında genetik yatkınlığın beraberinde benzer beslenme ve yaşam tarzının da etkili olduğu düşünülmektedir.

Obezite ve kolesterolden zengin beslenme; safraya kolesterol sekresyonunun artması sebebiyle kolelitiazis için majör risk faktörleridir. Obezite ile sıklıkla beraber görülen diabetes mellitus ve hiperlipidemi de benzer şekilde safra taşı gelişme riskini arttırmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ve kontrollü kilo kaybının safra taşına karşı koruyucu faktörler olduğu bildirilmiştir. Hızlı kilo kaybı ve çok düşük kalorili diyetlerin safra taşı oluşumunu tetkiklediği kabul edilmektedir. Patogenezi net olarak ortaya konulamamakla beraber safra kesesinde hipomotilite, safra stazı, safra kesesi mukozasında ve safra içeriğinde değişiklikler gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (43,44). Uzun süre total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalarda enteral beslenme olmaması sebebiyle benzer mekanizma ile safra kesesi motilitesi azalır ve safranin kesede kalma süresi uzayarak çamur veya taş gelişimine zemin hazırlar (45).

Üçüncü kuşak sefalosporin grubundaki seftriaksonun %30-60'ı vücuttan safra yoluyla atılır. Safra içerisindeki yüksek konsantrasyondaki seftriakson kalsiyumla birleşerek çöker. Hastanede yatan hastalarda safra çamuru ve taşı gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri seftriakson kullanımıdır (46).

Bazı kronik hastalıklarda kolelitiazis görülme sıklığı yüksek bulunmuştur. Hemolitik hastalıklarda artmış eritosit yıkımına bağlı kandaki ve safradaki unkonjuge bilirubin yükselir. Hiperbilirubinemiye sekonder safra kesesinde pigment taşları gelişir. Crohn hastalığı, diğer ileal hastalıklar ve ileal rezeksiyon yapılan hastalarda safra tuzlarının emiliminde ve bilirubin enterohepatik döngüsündeki değişikliklere bağlı özellikle pigment taşlarında artış görülmüştür (47). Siroz, Hepatit C Virüsü enfeksiyonu, kistik fibrozis, Wilson hastalığı ve diğer kronik karaciğer hastalıkları da safra taşı risk faktörlerindendir (35,39).

2.3. SAFRA TAŞI İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

2.3.1. Asemptomatik Safra Taşı

Safra kesesindeki taşlar inflamasyona veya obstrüksiyona sebep olmadıkça semptom vermeyebilirler. Safra taşlarının yaklaşık %40'ı asemptomatik seyreder, genellikle ek hastalıklara yönelik yapılan tetkiklerde insidental olarak tespit edilirler (40). Asemptomatik hastaların her yıl %3'ünün semptomatik hale geldiği düşünülmektedir (21).

2.3.2. Biliyer Kolik

Safra taşı sistik kanalda kısmi veya geçici obstrüksiyona sebep olduğunda safra kesesinde kontraksiyonlar gelişir. Kontraksiyona bağlı oluşan sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede lokalize, epizodik, şiddetli, genellikle yemeklerden sonra kendini gösteren ağrı tablosuna biliyer kolik adı verilir. Ağrıya bulantı, kusma veya mide yanması gibi dispeptik şikayetler eşlik edebilir. Safra taşı kanaldan çıktığında hastanın semptomları ortadan kaybolur ve taşın kanalı tekrar tıkanmasıyla semptomlar atak şeklinde yeniden başlar.

2.3.3. Akut ve Kronik Kolesistit

Akut kolesistit olgularının %95'i sistik kanalın safra taşı ile tıkanmasına bağlı olarak gelişir. Obstruksiyon ve safra stazı nedeniyle kese distandü, ödemli ve inflame hale gelir. Histolojik olarak mukoza ve serozadaki ödemi takiben kese duvarı kalınlaşır, vaskülarite artışı ve inflamasyon başlar. İlerleyen dönemde mukozal ülser, ampiyem, iskemi alanları, gangren ve buna bağlı perforasyon görülebilir. Hastaların %50'sinde safra stazına sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişir. Pozitif safra kültürlerinde en sık karşılaşılan bakteri escherichia colidir. Akut kolesistitin ilk ve en tipik semptomu genellikle sağ üst kadranda ortaya çıkan, şiddetli ve devamlı ağrıdır. Ağrıya iştahsızlık, bulantı ve kusma eşlik edebilir. İnflamasyon visseral peritondan pariyetal peritona ilerlediğinde hasta mümkün olduğunca hareket etmemeye çalışır. Sistemik enflamasyona bağlı ateş ve taşikardi gelişebilir. Klinik tabloya nadiren sarılık eklenebilir. Fizik muayenede karın sağ üst kadranda

hassasiyet ve defans vardır. Sağ midklavikular hat ile subkostal sınırın kesişim noktasına (murphy noktası) bası yapılırken hasta nefes aldığı anda ağrı nedeniyle aniden nefesinin kesilmesine Murphy bulgusu denir. Bu tepki; inflame ve ödemli safra kesesinin hasta nefes alırken diyaframla birlikte aşağı doğru itilmesi ve derin palpasyon halindeki ele çarpmasıyla ortaya çıkan anlık çok şiddetli ağrıya bağlıdır. Tedavide oral beslenme kesilir, intravenöz sıvı desteği, analjezik ve antibiyotik başlanır. Midenin dekomprese edilmesi için nazogastrik sonda uygulanır. Hastaların %30'unda safra kesesi perforasyonu, apse ve ampiyem gibi komplikasyonlar, %1'inde amfizematöz kolesistit görülebilir (48,49). Akut kolesistit tablosu düzeldikten sonra tekrarlayan atakları önlemek için elektif kolesistektomi yapılmalıdır (50). Tekrarlayan kolesistit atakları olması halinde kronik kolesistit gelişir. Safra kesesinde fibrozis ve duvar kalınlaşmasına neden olur, safra kesesi genişleme ve kontrakte olma fonksiyonlarını kaybeder. Hastanın karın sağ üst kadranda ağrısına, şişkinlik hissi ve yağlı gıdalara karşı intolerans şikayetleri eklenir.

2.3.4. Koledokolitiazis ve Kolanjit

Koledokolitiazis çocuklarda nadir görülür. Koledok taşlarının büyük kısmı safra kesesi taşlarından kaynaklanan sekonder taşlardır. Safra kesesinde taş olan hastaların %6-12'sinde koledok taşı da görülür. Primer koledok taşları ise darlıklar, papilla stenozları ve tümörlere bağlı biliyer staz sonucunda oluşur. Safra yolu obstrüksiyonunun inflamasyonu tetiklemesiyle birlikte kolanjit gelişebilir. Hastalarda sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve sarılık görülür. Bu klinik tablo Charcot triadı olarak adlandırılır. Hipotansiyon ve konfüzyon eşlik etmesi halinde ise Reynold pentadı adı verilir.

Kolanjit tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanır. Tanı ve tedavide endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) kullanılabilir. ERCP ile safra yolunda darlık görülürse dilatasyon yapılarak stent yerleştirilebilir ve taş lokalizasyonu teyit edildikten sonra sfinkterotomi ile taşın kanaldan düşmesi sağlanabilir (21,24).

2.3.5. Akut Pankreatit

Akut pankreatit olgularının yaklaşık %40'ında safra kesesi veya koledok taşları mevcuttur. Koledoktaki safranın ortak kanal yoluyla pankreatik kanala reflüsüyle veya safra yolu taşlarının ampulla vateri bölgesinde pankreatik kanalı geçici olarak obstrukte etmesiyle pankreatit gelişebilir. Semptomatik safra taşı hastalığı olanlarda akut pankreatit görülme oranı %3-8'dir. Akut pankreatitli hastalar en sık karın ağrısı şikayetiyle başvurur. Öncesinde aralıklı biliyer kolik öyküsü olabilir. Karın ağrısı genellikle karın üst kadrantlarında, şiddetli, sürekli ve kuşak tarzındadır. Ağrı sırta doğru yayılabilir ve öne eğilince ağrının şiddeti azalabilir. Sıklıkla bulantı ve kusma eşlik eder. Olguların %10'unda pankreatit ciddi seyreder ve ateş, hipotansiyon, taşikardi gibi sistemik bulgular gelişir. Nadiren hemorajik pankreatik sıvının umbilikus etrafında veya flank bölgede ekstravaze olmasına bağlı sırtta (Grey Turner belirtisi) ve periumblikal bölgede (Cullen belirtisi) ekimoz ortaya çıkabilir (40). Kalsiyum düşüklüğüne bağlı tetani gelişebilir. İlerleyen durumlar pankreatik nekroz ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanabilir.

2.3.6. Kolesistoenterik Fistül ve Safra Taşı İleusu

Akut kolesistitli hastaların %1-2'sinde kesede bulunan büyük bir taş nedeniyle erozyon ve buna bağlı perforasyon gelişir. Perfore olan safra kesesi ile komşu organlar arasında fistül görülebilmektedir. En sık duodenuma fistülizasyon görülür (%70). Bağırsağa geçen taş, özellikle ileoçekal valvde takılarak ileusa neden olabilir (48).

2.3.7. Malignite

Safra kesesi karsinomu gelişme riski safra taşı bulunan hastalarda daha fazladır. Karsinomlu hastaların %80'inden fazlasında safra taşı görülmektedir (51). Safra taşına bağlı malignite gelişebileceği gibi safra yollarından kaynaklanan veya safra yollarına bası yapan tüm maligniteler de safra stazına sebep olması nedeniyle taş gelişimine yol açabilir. Nadiren safra kesesi duvarındaki kronik inflamasyona bağlı diffüz kalsifikasyon (porselen safra kesesi) gelişebilir ve bu durumun %10-25 oranında malignite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26).

2.4. SAFRA TAŞI TANI YÖNTEMLERİ

2.4.1. Laboratuvar

Laboratuvar bulguları genellikle nonspesifiktir. Komplike olmamış kolelitiazis olgularında hafif lökosit, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin transaminaz) ve bilirubin yüksekliği görülebilir. Taşın lokalize olduğu bölgede enflamasyona sebep olması durumunda akut faz reaktanlarında yükselme olur. Safra yollarında tıkanıklık gelişirse GGT (gama glutamil transpeptidaz) ve ALP (alkalen fosfataz) yüksekliği, pankreatit gelişmesi halinde amilaz ve lipaz yüksekliği eşlik edebilir (48).

2.4.2. Radyografi

Safra taşlarının yaklaşık %10-15'i radyoopaktır. Pigment taşlarının çocuklarda erişkinlere göre daha sık görüldüğü göz önünde bulundurarak direk grafiler tanıda yardımcı olabilir. En yaygın kullanım amacı karın ağrısı olan hastaların ayırıcı tanısında diğer sebeplerin dışlanmasıdır (41). Safra taşı ile ilişkili ileus tablosunda tanı ve tedaviye yanıtın takibinde ayakta direk batın grafisinden yararlanılabilir. Oral kolesistografide iyotlu bir kontrast madde ağızdan verilir. Kontrast madde bağırsaktan emilir, karaciğer tarafından alınır, konjuge olur ve safraya salgılanır. Oddi sfinkter fonksiyonunun ve safra dolumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir ancak bu yöntem pahalı ve zahmetli olması ve diğer tanı yöntemlerine belirgin bir üstünlüğü olmaması nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir (31,52).

2.4.3. Ultrasonografi (USG)

Safra taşı tanısında noninvaziv ve güvenilir olması nedeniyle ilk ve en sık tercih edilen yöntem ultrasonografidir. Ultrasonografinin özgünlük ve hassasiyeti %95'in üzerinde olarak bildirilmiştir. Hemolitik anemi gibi kolelitiazis gelişimi açısından riskli çocuklarda yıllık ultrasonografi kontrolü önerilmektedir. Ultrasonografide safra taşı ile birlikte safra kesesinde duvar kalınlaşması, pozitif Murphy bulgusu olması akut kolesistit tanısını destekler. Kronik kolesistitte, akut

kolesistitteki bulguların hepsi olabilir ama tamamen normal görünümde de olabilir (53). Ultrasonografi ile taş lokalizasyonu, boyutu ve sayısı belirlenebilir, koledok ve hepatik kanallardaki etkisi incelenebilir, eşlik edebilecek safra yolları, karaciğer ve pankreas anomalileri tespit edilebilir, akut/kronik kolesistit açısından safra kesesi duvarında ve mukozasındaki değişiklikler değerlendirilebilir, sebep olabileceği pankreatit gibi hastalıkların tanısı konulabilir (40).

2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi safra taşı için özellikle çocuk yaş grubunda gereksiz radyasyon maruziyetinden kaçınmak amacıyla tanı yöntemi olarak çok tercih edilmemektedir. Sensitivitesi safra taşı için USG'den düşük, akut kolesistit için ultrasonografiyle benzerdir. Safra taşı içeriğine göre BT'de farklı dansitelerde görülebilir. BT'nin hassasiyetinin düşük olmasının sebebi bazı taşların safrayla aynı dansitede olması nedeniyle görüntüde fark edilememesidir. Taşın dış kısmı yüksek dansitede, merkezi düşük dansitede olduğunda BT'de taşın çatlaklarından geçen gazın oluşturduğu yıldız şeklindeki görüntüye "Mercedes işareti" denilmektedir (54). Akut kolesistitli hastalarda safra kesesi duvarında kalınlaşma, ödem, kese etrafında sıvı ve enflamatuvar kirlenme görülebilir. Ayrıca radyoaktif analoglar karaciğerden atılır, ancak kistik kanalın inflame ve tıkalı olması nedeniyle safra kesesi içerisine geçmez (40). BT'den genellikle akut batın ve sarılık ayırıcı tanısında yararlanılmaktadır. Safra kesesi, pankreas başı gibi organlara bağlı malignite şüphesi olduğunda da tanı yöntemi olarak BT'ye öncelik verilmektedir (21).

4.2.5. Manyetik Rezonans (MR)

Kolelitiazisin saptanması için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi USG olsa da MR safra kesesi boynundaki, sistik kanaldaki ve özellikle de koledoktaki taşları lokalize etmede, %100'e yakın bir duyarlılık ve %93 özgüllük ile genel olarak USG'den üstündür. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), komplike safra taşı hastalığı ve koledokolitiazisi araştırmak, pankreas ve safra yolları anatomisini belirlemek için giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır (53).

4.2.6. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, pankreas ve safra yollarında hem tanısal hem de daha yaygın olarak terapötik müdahaleler için kullanılan birleşik bir endoskopik ve radyolojik prosedürdür. Başlangıçta bir tanı yöntemi olarak geliştirilse de ultrasonografi ve MRCP'nin yaygın ve efektif kullanımı nedeniyle neredeyse tamamen terapötik bir role doğru kaymaya başladı.

Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde ERCP'nin birincil endikasyonu, diğer yöntemlerle tanı konamadığı durumlarda kolestazın değerlendirilmesidir. 1 yaşından büyük çocuklarda ve adolesanlarda ERCP için tanısal ve/veya terapötik biliyer endikasyonları arasında ön planda tıkanma sarılığı, koledokolitiazis şüphesi veya bilinen koledokolitiazis, künt karın travması veya kolesistektomi sonrası safra kanalı sızıntılarının tedavisi bulunur (41).

ERCP, iyonize radyasyon maruziyeti ve pankreatit gibi morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilecek komplikasyon riskleri olduğu göz önünde bulundurularak dikkatle seçilmiş hastalarda tercih edilmelidir.

2.5. SAFRA TAŞI TEDAVİSİ

2.5.1. Medikal Tedavi

Safra taşı için medikal tedavinin tarihi Çin'de ayıların safрасından elde edilen ve karaciğer hastalıkları için yüzyıllarca kullanılan ilaçlara dayanmaktadır. 20. yüzyılın başlarında İsveçli bir araştırmacının ayı safрасından kenodeoksikolik asit elde ettiği ama yeterli sadeleştirmeyi sağlayamadığı, ondan da yıllar sonra Shoda'nın "ayı" anlamına gelen "urso" kelimesini ekleyerek ursodeoksikolik asit olarak adlandırdığı safra asitini izole ettiği bildirilmiştir. Kolesterol safra taşlarının başarılı bir şekilde medikal olarak çözünmesi ilk kez 1972'de yayınlanmıştır.

Safra asitleri, hepatositlerde kolesterolden sentezlenen asidik steroidlerdir. Hidrofobik safra asitleri hepatositlerde ve kolanjiyositlerde toksik etkiye sebep olabilmektedir. Ursodeoksikolik asit (UDKA) hidrofilik bir safra asididir. Terapötik dozda UDKA kullanımı safra asitlerinin hidrofobik konsantrasyonunu ve hücreler üzerindeki yıkıcı etkisini azaltır. UDKA ayrıca kolesterolün bağırsaktan emilimini ve

safraya salınımını yavaşlatarak kolesterol taşı gelişimini azaltır. UDKA kullanımının kolesterol taşlarında özellikle de küçük boyuttaki taşlarda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Uzun dönem sonuçlarında ise taşların tekrar geliştiği ve multipl taşlarda nüks oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. UDKA için asemptomatik, 5-10 mm'den küçük ve tek kolesterol safra taşı olan hastalar en uygun grup olarak bildirilmiştir. Kolesistektomi planı olan, semptomatik ve/veya pankreatit öyküsü olan hastalarda ameliyata kadar destek tedavi olarak tercih edilebilir. Ayrıca gastrik bypass ameliyatı yapılan hastalarda UDKA kullanımının hızlı kilo kaybına bağlı safra taşı gelişme insidansını azalttığı bildirilmiştir. (55,56).

2.5.2. Ekstrakorporeal Şok Dalgalı Litotripsi (ESWL)

Erişkin çalışmaları ESWL ile safra taşının tamamen kaybolma oranını %55 ve 4 yıl içinde taşın tekrarlama oranının da %40'dan fazla olduğunu göstermiştir (57). Çocuklarda safra taşlarının daha küçük olması, hemolitik hastalıklarla ilişkisi ve pigmentli yapısı nedeniyle tedavi başarı oranının %25 olduğu ve relapsın da daha yüksek olduğu bildirilmiştir (58). İşlem sonrası en sık görülen komplikasyon biliyer koliktir.

2.5.3. Cerrahi Tedavi

Safra taşına ilk cerrahi yaklaşım 1743'te, safra kesesinin açılıp içerisindeki taşların çıkarılması şeklinde bildirilmiştir. Kolesistotomi sonrası kronik ağrı ve fistüllerin geliştiği görülmüş fakat organın çıkarılmasının hayati risk taşıdığı düşünülmüştür. 1882'de Carl Johann August Langenbuch tarafından ilk kolesistektomi ameliyatı uygulanmıştır. Laparoskopik kolesistektomi ilk kez 1987'de Fransa'da gerçekleştirilmiş ve 1992'de National Institutes of Health tarafından safra taşı tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul görmüştür (55,59). Çocuklarda ise ilk laparoskopik kolesistektomi 1991 yılında uygulanmıştır (60).

Safra taşı olan çocuklarda cerrahi tedavi endikasyonları net şekilde belirlenmemiştir. Safra kesesi duvarının tamamen kalsifiye olması olarak tariflenen porselen safra kesesi hastalığı yüksek malignite riski nedeniyle kesin olarak kabul edilen kolesistektomi endikasyonudur. Ayrıca taşa bağlı kolesistit, kolanjit veya

pankreatit gibi bir hastalık gelişmesi durumu da kolesistektomi için kesin endikasyon olarak kabul edilmektedir. Erişkin kılavuzlarında safra taşının 2,5-3 cm'den büyük olmasının hastalarda malignite riskini arttırdığı ve bu nedenle göreceli kolesistektomi endikasyonu olarak kabul edildiği bildirilmektedir. Diğer bir göreceli endikasyon da safra taşının semptomatik hale gelmesidir. Yaygın olan yaklaşım taşın komplike olmasını önlemek amacıyla, genel durumu uygun olan tüm semptomatik hastaların opere edilmesi şeklindedir. Asemptomatik hastalarda ise taşla bağlı komplikasyon gelişme insidansı ile ameliyata bağlı komplikasyon gelişme riski kıyaslandığında, aralıklı USG ile takip edilmesinin daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Hemolitik anemi ve kardiyak hastalık gibi kronik hastalığı olan çocuklarda acil kolesistektomide morbidite ve mortalite riskinin ciddi oranda artması nedeniyle genel durumunun en uygun olduğu dönemde elektif kolesistektomi yapılması önerilmektedir (61,62).

2.5.3.1. Preoperatif Hazırlık

Elektif kolesistektomi ameliyatı artık gününbirlik hasta grubunda kabul edilmektedir ve gerekli açlık süresine uymak şartıyla hastanın ameliyat gününden önce yatışına gerek görülmemektedir. Hemolitik anemisi olan hastaların preoperatif transfüzyon ihtiyacı olabileceği için preoperatif yatış gerekebilmektedir (63). Erişkin çalışmalarında preoperatif antibiyotik kullanımının gerekli olmadığı bildirilmiştir fakat çocuk hastalarla ilgili yayınlarda profilaksi önerilmektedir (57,64-66).

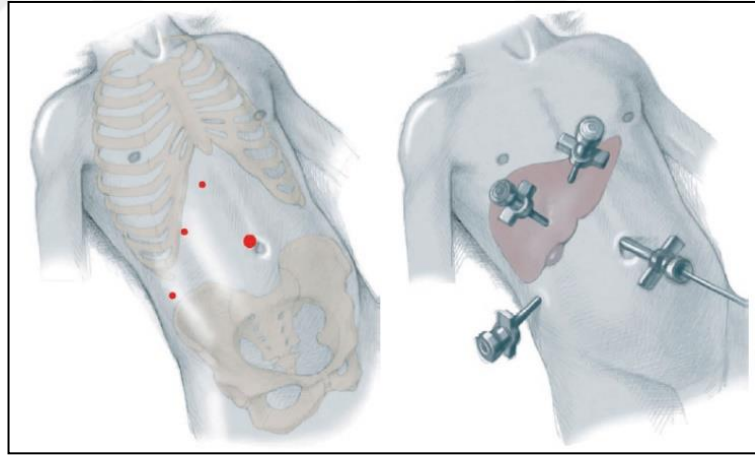
2.5.3.2. Açık Kolesistektomi

Sağ subkostal veya median insizyon kullanılarak batın içine girilir. Erişkin hastalarda kolelitiazise hiatal herni ve divertikülitin eşlik ettiği Saint üçlemesi (Saint's triad) olarak bilinen tablo açısından karın içi organların explore edilmesi önerilmektedir. Safra kesesinin daha rahat görülebilmesi için ameliyat masasının başı 15° derece yukarı kaldırılır. Hepatik fleksura ve duodenum aşağıya, mide sola ekarte edilir. Eşlik eden koledokolitiazis açısından koledok palpe edilir. Diseksiyon sistik arter ve kanal bağlandıktan sonra yukarıya doğru (antegrad) veya fundustan başlayıp koledoka doğru (retrograd) yapılabilir. Safra kesesinin karaciğerden diseksiyonu ve

hem sistik kanalın hem de sistik arterin güvenli şekilde bağlanarak kesilmesiyle kolesistektomi işlemi tamamlanır. Daha sonra kanama kontrolü yapılır. Gereklik halinde batın içine dren yerleştirilir ve katlar anatomik plana uygun şekilde kapatılarak ameliyat sonlandırılır (67).

2.5.3.3. Laparoskopik Kolesistektomi

Kolesistektomi için genellikle dört port ile laparoskopi yöntemi tercih edilir. Batın içine göbek altı veya üstü umbilikal insizyonla, Veress iğnesi yardımıyla veya en güvenilir yöntem olan açık Hasson yöntemiyle girilebilir. Göbek trokarı safra kesesinin çıkarılabilmesi için genellikle 10mmlik tercih edilir. Diğer trokarlar sıklıkla 5mmlik veya hastanın yaş ve kilosuna uygunsa 3mmlik kullanılır. Karaciğer ekartasyonu için yaklaşık olarak umbilikus hizasında, ön-orta aksillar çizgi üzerinden trokar girilir. Safra kesesi ekartasyon ve manipülasyonu için sağ üst kadranda subkostal hizada diğer bir trokar girilir. Son olarak orta hattının hemen sağından epigastriuma en aktif olarak kullanılacak olan trokar girilir (Şekil 7).

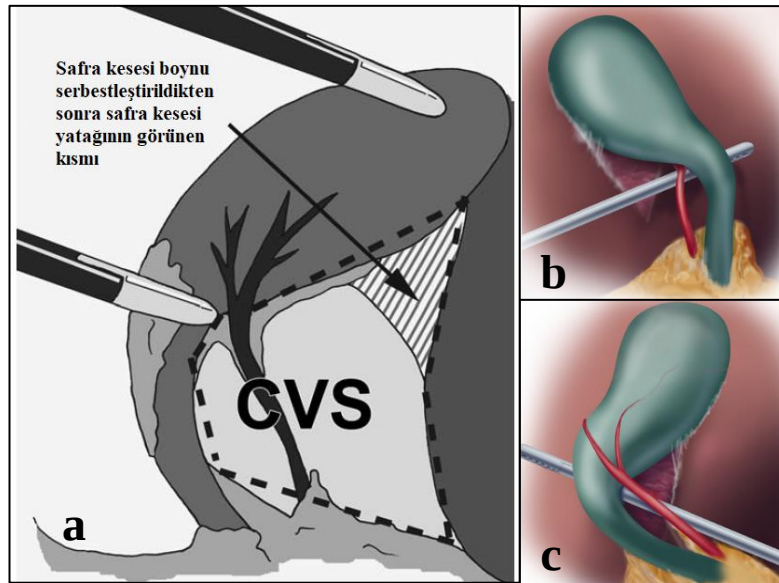


Şekil 7: Laparoskopik kolesistektomi ameliyatında en sık tercih edilen trokar yerleşim yerleri (68)

Hastaya ters Trendelenburg ve hastanın sağ tarafı yukarıda olacak şekilde pozisyon verilir. Karaciğer ekartasyonu için safra kesesi fundusundan tutularak karaciğerin üzerine ve yukarı doğru itilir. Sol eldeki alet ile safra kesesi laterale doğru retrakte edilerek sistik kanal ile ortak safra kanalı arasında 90° açı oluşturulmaya çalışılır. Sağ eldeki alet ile sistik kanal ve sistik arteri ortaya koymak için infundibulumdaki yapışıklıklar dikkatli şekilde diseke edilir. Sınırları medialde

ortak safra kanalı, altta sistik kanal, lateralde safra kesesi ve üstte karaciğer olacak şekilde kritik güvenli görüş alanı sağlanmalı ve diseksiyonlar her zaman Rouvière sulcusunun üzerinde yapılmalıdır (Şekil 8). Eşlik eden ortak kanal taşlarından şüpheleniliyorsa kolanjiyogram çekilebilir. Güvenli görüş alanı içerisinde yeterli diseksiyon sağlandıysa ve koledokolitiazis şüphesi yoksa, sistik kanal ve sistik arter klips yerleştirilerek kesilir. Daha sonra safra kesesi koter ile retrograd diseksiyon yapılarak karaciğerden ayrılır. Safra kesesinin karaciğerden tamamen ayrılmadan önce, hemostaz sağlamak için diseksiyon alanı incelenmeli ve ardından safra kesesi tamamen ayrılmalıdır. Kesenin inflamasyon ve ödem durumuna göre direk olarak veya endoskopik torba kullanılarak göbek trokarından dışarı çıkarılır (40,63).

Laparoskopik kolesistektomide en sık karşılaşılan komplikasyon karaciğer yatağındaki kanamalardır. Bu kanamalar genellikle kese diseksiyonu tamamlanmadan önce kanama kontrolü yapılarak kontrol altına alınabilmektedir. Diseksiyon veya batın dışına çıkarılma aşamasında safra kesesi açılabilir, genellikle postoperatif probleme sebep olmasa da karın içine yayılan kese içeriği mümkün olduğunca temizlenmelidir. Güvenli görüş alanına dikkat edilmezse veya anatomi yeterince ortaya konulmazsa safra yolu, arter, bağırsak ve karaciğer yaralanması görülebilir (68,69). Ayrıca tüm laparoskopik ameliyatlarda görülebilecek kardiyopulmoner etkiler ve gaz embolisi gibi komplikasyonlar akılda tutulmalıdır.



Şekil 8: Kritik güvenli görüş alanının şematik gösterimi

a) Sınırları b) Diseksiyon sonrası anterior görünüm c) Diseksiyon sonrası posterior görünüm (70,71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya Ocak 2005 ile Aralık 2020 tarihleri arasında SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kolelitiazis tanısı alan 0-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Ultrasonografi ile safra kesesinde sadece safra çamuru görülen hastalar ve takibi 1 aydan kısa süre içerisinde sonlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, kolelitiazis ile ilişkili risk faktörlerinin varlığı (obezite, aile öyküsü, hematolojik hastalık, seftriakson kullanımı, TPN kullanımı, hiperlipidemi, prematürite, gebelik), ek kronik hastalık veya geçirilmiş operasyon varlığı, başvuru şikayetleri, ultrasonografi ve laboratuvar bulguları, takiplerinde kolesistit/pankreatit atağı geçirme durumu, cerrahi uygulanan hastalarda tercih edilen yöntem, intraoperatif bulgu ve komplikasyonları, postoperatif takibi ve komplikasyonları retrospektif olarak hastane bilgi işlem sistemi üzerinden tarandı.

Çalışmada tanı anında kolelitiazis ile ilişkili olabilecek karın ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybı varlığı semptom olarak kabul edildi. Hematolojik hastalıklar içerisindeki hemolitik hastalıklar (herediter sferositoz, herediter eliptositoz, talasemi, otoimmün hemolitik anemi, orak hücreli anemi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği) safra taşı gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edildi. Laboratuvar bulguları içerisinde safra taşı ile ilişkili olabilecek AST, ALT, GGT, amilaz, lipaz ve bilirubin değerleri çalışmaya dahil edildi. Klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak ultrasonografi ile akut inflamasyonun teyit edildiği durumlar kolesistit/pankreatit atağı olarak kabul edildi. Hastaların yaşları <2 yaş, 2-10 yaş ve >10 yaş olmak üzere 3 grupta, ultrasonografide görülen safra taşları ise sayısına (tek/multipl) ve boyutuna (<1 cm, 1-2 cm, >2cm) göre düzenlendi. 16 yıllık verilerin kullanıldığı çalışmada yıllara göre hastaya bağlı faktörlerdeki ve tercih edilen tedavi yöntemlerindeki değişikliklerin daha ayrıntılı

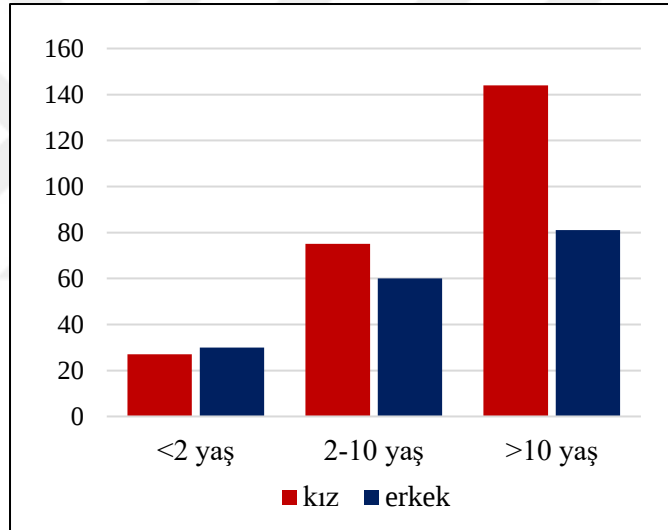
değerlendirilmesi amacıyla 8 yıllık periyotlarda 2 grup oluşturuldu. Tüm veriler tanı ve operasyon yılına göre 2 grup halinde ayrıca istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples T-Test, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U test kullanıldı. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında Pearson Ki-Kare, Fisher's Exact Test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Parametrik olmayan testlerde ise gruplar arasındaki farklılıklar Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Spearman's Rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

İstatistiksel analizler Jamovi (Version 2.2.5.0) ve JASP (Version 0.16.1) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi (p-değeri) 0.05 olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

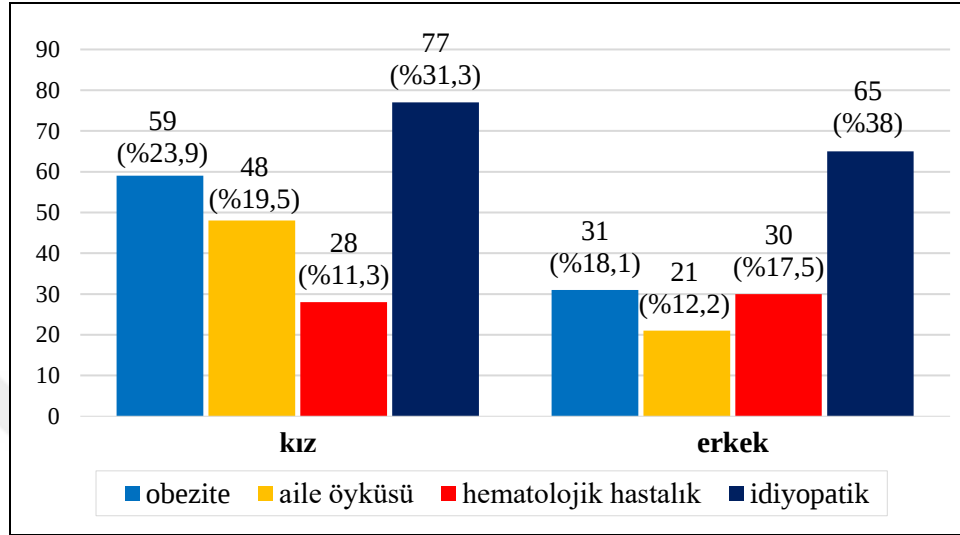
Çalışmada hastanemizde kolelitiazis tanısı alan 417 hasta vardı. Tüm hastaların %59'u (n=246) kız, %41'i (n=171) erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması $9,9 \pm 5,5$ (median 10,8) yıl idi. Hastalar yaşlarına göre <2 yaş, 2-10 yaş ve >10 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların %13,7'si (n=57) 2 yaş altında, %32,3'ü (n=135) 2-10 yaş arasında ve %54'ü (n=225) 10 yaş üzerindiydi. İki yaşından küçük çocuklarda erkek cinsiyet (%52,6) daha fazla iken, 10 yaş üzeri çocukların kız cinsiyete sahip olma oranı daha fazla idi (%64,0). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$). Hastaların yaş grubuna göre cinsiyet dağılımı grafik olarak gösterildi (Şekil 9).



Şekil 9: Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Hastalar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların %66'sında (n=275) safra taşı gelişimi ile ilişkili olabilecek en az bir risk faktörü mevcuttu. Hiçbir risk faktörü bulunmayan hastaların oranı %34 (n=142) idi. Hematolojik hastalığı olanların %53,4'ü (n=31) herediter sferositoz, %19'u (n=11) talasemi, %10,4'ü (n=6) otoimmün hemolitik anemi, %6,9'u (n=4) glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, %6,9'u (n=4) orak hücreli anemi ve %3,4'ü (n=2) herediter eliptositoz tanılıydı. Ayrıca 12 hastada down sendromu, 10 hastada gastrointestinal, 6 hastada kardiyak, 15 hastada nörolojik hastalık olmak üzere

hastaların %19,9’unda (n=83) ek kronik hastalık mevcuttu. Obezitesi olan hastaların %65’i kızdı ancak cinsiyete göre obezite oranında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,183). Sık görülen risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 10’da gösterildi.



Şekil 10: Risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı

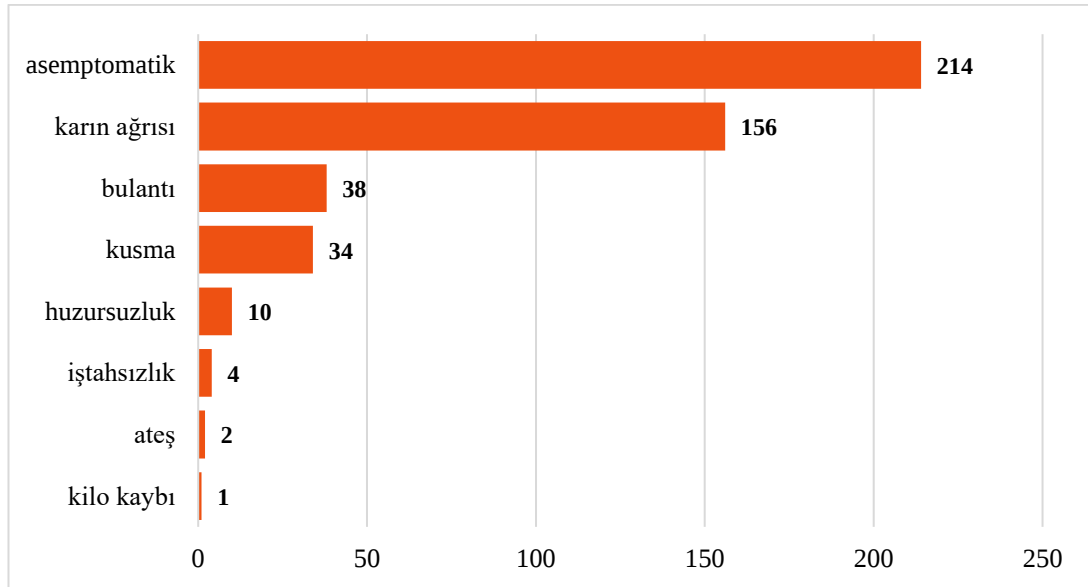
Yaş grubu temelli yapılan karşılaştırmada risk faktörleri açısından anlamlı farklılıklar görüldü (Tablo 1). Obezite oranının yaşla birlikte arttığı görüldü. 10 yaş üzeri hastalardaki obezite oranının diğer yaş gruplarına göre ve 2-10 yaş arasındaki obezite oranının 2 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0,001). 10 yaş üzeri hasta grubunun %34,7’sinde obezite, %12,9’unda hematolojik hastalık, %17,8’inde aile öyküsü, %11,1’inde hiperlipidemi, %4,9’unda seftriakson kullanımı mevcuttu. 16 yaşında bir hasta tanı aldığında hamilelik dönemindeydi, 17 yaşında diğer bir hasta ise doğum yaptıktan 3 ay sonra kolelitiazis tanısı almıştı. İki yaş altı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre seftriakson ve TPN kullanılma öyküsü daha fazla, hematolojik hastalık öyküsü daha az oranda görüldü ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,020, p<0,001 ve p=0,002). Seftriakson kullanım öyküsü olanlarda kullanım sebebi 19 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 6 hastada pnömoni, 3 hastada santral sinir sistemi enfeksiyonları, 2 hastada ise başka bir nedenle yapılan ameliyat sonrası tedaviydi. Seftriakson kullanım süresi ortalama $10 \pm 4,2$ gün, TPN kullanım süresi ise ortalama

27,5 ± 12,7 gündü. 25 hastada prematür doğum ve 2 hastada ileal atrezi nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu.

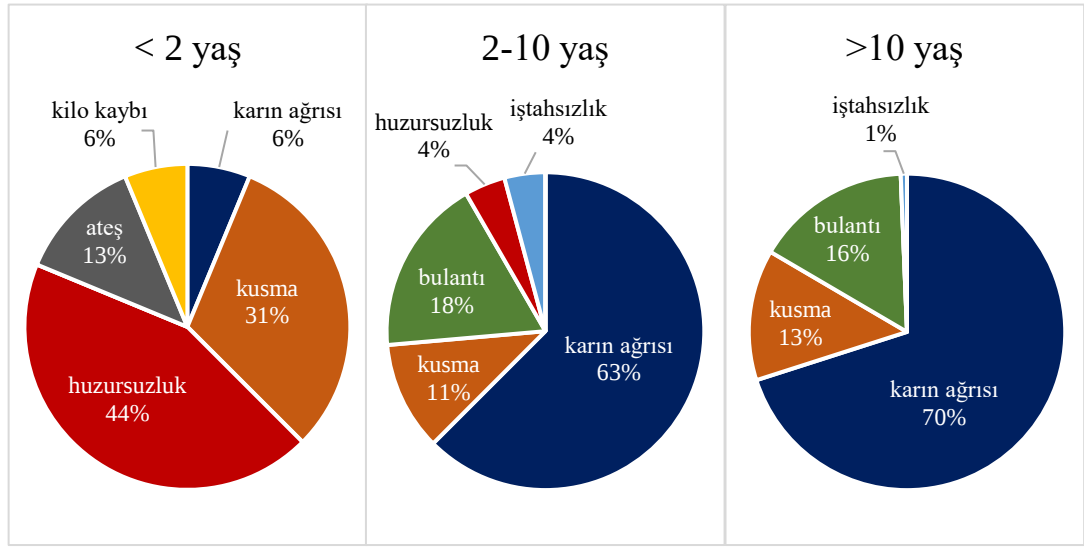
Tablo 1: Risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Yaş grupları			p
	<2 yaş (n=57) n (%)	2-10 yaş (n=135) n (%)	>10 yaş (n=225) n (%)	
Obezite	0 (0,0)	12 (8,9)	78 (34,7)	<0,001
Hematolojik hastalık	1 (1,8)	28 (20,7)	29 (12,9)	0,002
Aile öyküsü	9 (15,8)	20 (14,8)	40 (17,8)	0,754
Hiperlipidemi	2 (9,5)	1 (3,8)	4 (11,1)	0,605
Seftriakson kullanımı	9 (15,8)	10 (7,4)	11 (4,9)	0,020
TPN	8 (14,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001

Hastaların %51,3'ünde başka nedenlerle yapılan USG sırasında tesadüfen safra kesesinde taş saptandı. Hastaların semptom dağılımı Şekil 11'de ve semptomların yaşa göre dağılımı Şekil 12'de gösterildi. Tanı anında semptomatik olan hastaların oranı %48,7'ydi. 42 hastada birden fazla semptom mevcuttu. Karın ağrısı semptomatik olan hastaların %76,8'inde (n=156) mevcuttu ve 2 yaş üstündeki hastaların en sık başvuru şikayeti idi. 2 yaş altında en sık görülen semptom ise huzursuzluktu.



Şekil 11: Hastaların semptom dağılımı



Şekil 12: Hastaların yaşlarına göre semptom dağılımı

Tanı anında semptomatik olma ile ilgili karşılaştırmalar Tablo 2’de gösterildi. Kızlarda semptomatik olma oranı daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,179$). 2 yaş altındaki çocukların semptomatik olma oranı büyük çocuklara göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Obezitesi olan çocuklarda semptomatik olma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Diğer risk faktörleri ile semptomatik olma arasında anlamlı ilişki görülmedi. Bir cm’den küçük tek safra taşı olan çocukların asemptomatik olma oranı daha yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,101$). AST, ALT yüksekliği ve kolesistit/pankreatit atağı geçirme öyküsü olanlarda tanı anında semptomatik olma oranı daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tüm hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde hastaların %7,2’sinde AST, %10,6’sında ALT, %8,2’sinde GGT, %0,5’inde amilaz ve %5’inde bilirubin yüksekliği tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde yükseklik ile hastaların cinsiyeti arasında anlamlı ilişki görülmedi. AST, ALT ve GGT yüksekliği diğer yaş gruplarına göre 2 yaş altında anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,009$, $p=0,044$ ve $p=0,042$). Bilirubin yüksekliği olan hastaların %52,4’ünde hematolojik hastalık olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Diğer laboratuvar bulguları ile risk faktörleri arasında ilişki görülmedi.

Tablo 2: Semptom varlığı ile klinik, USG ve labotaruvar bulguları arasındaki ilişki

	Semptom varlığı		P
	Var (n=203) n (%)	Yok (n=214) n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	76 (44,4)	95 (55,6)	0,179*
Kız	127 (51,6)	119 (48,4)	
Yaş (yıl)	11,4 ± 4,8 12,5 [0,1 – 17,9]	8,4 ± 5,6 8,3 [0,2 – 17,8]	<0,001**
Yaş grup			
<2 yaş	10 (17,5)	47 (82,5)	<0,001*
2-10 yaş	63 (46,7)	72 (53,3)	
>10 yaş	130 (57,8)	95 (42,2)	
Obezite	53 (58,9)	37 (41,1)	0,039*
Aile öyküsü	41 (59,4)	28 (40,6)	0,068*
Hematolojik hastalık	27 (46,6)	31 (53,4)	0,835*
Seftriakson kullanımı	17 (56,7)	13 (43,3)	0,472*
TPN	1 (12,5)	7 (87,5)	0,068*
Hiperlipidemi	2 (28,6)	5 (71,4)	0,701*
Ultrasonografi			
Tek			0,101*
<1 cm	24 (28,2)	61 (71,8)	
1-2 cm	21 (61,8)	13 (38,2)	
>2 cm	4 (66,7)	2 (33,3)	
Multiple			
<1 cm	123 (52,3)	112 (47,7)	
1-2 cm	30 (53,6)	26 (46,4)	
>2 cm	1 (100,0)	0 (0,0)	
AST, yüksek	21 (70,0)	9 (30,0)	0,025*
ALT, yüksek	33 (75,0)	11 (25,0)	<0,001*
GGT, yüksek	25 (73,5)	9 (26,5)	0,004*
Amilaz, yüksek	2 (100,0)	0 (0,0)	0,236*
Bilirubin, yüksek	13 (61,9)	8 (38,1)	0,308*
Kolesistit/pankreatit atağı, var	25 (96,1)	1 (3,9)	<0,001*
*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test			
**. Mann-Whitney U test			

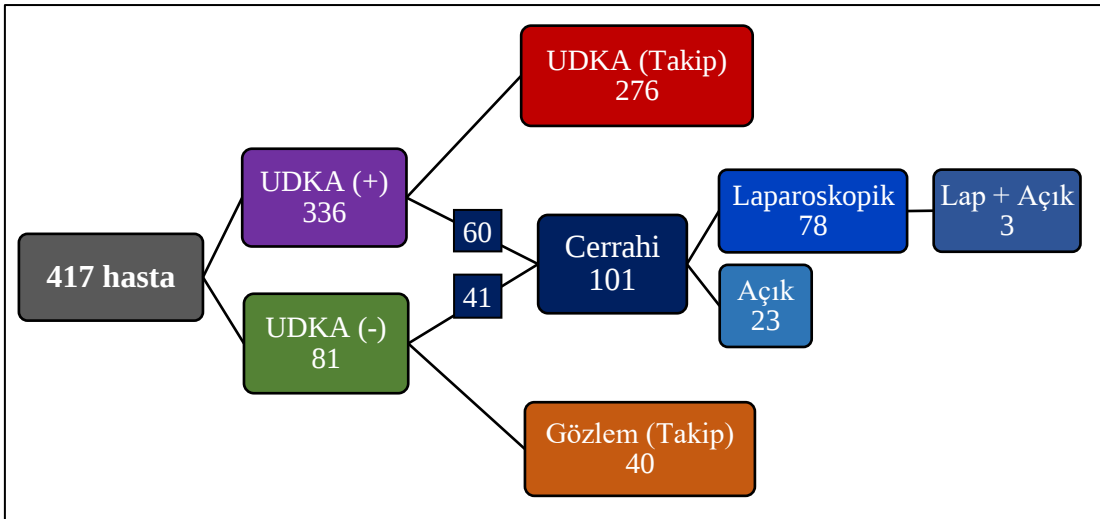
Tüm hastaların ultrasonografi bulgularına göre safra kesesi taşı sayı ve boyut dağılımı Tablo 3'te gösterildi. En fazla hasta sayısı 1cm'den küçük, çok sayıda taşı

olan grupta mevcuttu. Taşların boyut ve sayısı ile hastaların yaş, cinsiyet ve risk faktörleri arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 3: Taş boyut ve sayı dağılımı

	<1 cm	1-2 cm	>2 cm	Toplam
Tek	85 (%20,4)	34 (%8,2)	6 (%1,4)	125 (%30)
Multipl	235 (%56,4)	56 (%13,4)	1 (%0,2)	292 (%70)
Toplam	320 (%76,8)	90 (%21,6)	7 (%1,6)	417

Çalışmamızda uygulanan tedavi yöntemi dağılımı Şekil 12’de gösterildi. 417 hastanın 336’sına gastroenteroloji bölümü değerlendirmesi, aile görüşü ve hasta uyumuna bağlı olarak oral ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi verildi. 101 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Opere edilmeyen tüm hastalar takip grubu olarak kabul edildi. Takip grubundaki 40 hastaya hiçbir tedavi uygulanmadı ve gözlem grubu olarak isimlendirildi. UDKA tedavisi uygulanan hastaların ortalama ilaç kullanma süresi 8 ay (1– 36 ay) idi. 2 yaş altındaki hastalarda UDKA kullanım oranı (%66,7) diğer yaş gruplarına göre belirgin düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Semptomatik hastalarda UDKA kullanımı asemptomatik gruba göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0,018$).



Şekil 13: Hastalara uygulanan tedavi yöntemi dağılımı

Yapılan kontrol ultrasonografilerde 47 hastada safra taşının kaybolduğu görüldü. Taş kaybolma zamanı tanıdan ortalama 3 ay (1 – 18 ay) sonraydı. 2 yaş altındaki hastalarda taşın kaybolma oranı diğer yaş gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu. Seftriakson ve TPN kullanma öyküsü ile taşın kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,050$). Taş kaybolma oranı seftriakson kullanım öyküsü olanlarda %70 ve TPN öyküsü olanlarda %37,5 olarak bulundu. Cinsiyet ve diğer risk faktörleri ile taşın kaybolması arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4). Ek hastalık varlığı taşı kaybolan hastalarda, taşı sebat eden hastalara oranla daha yüksekti. Taşı kaybolan hastaların 10'u herhangi bir tedavi almıyordu. UDKA kullanımı, tanı anında semptomatik olma, taş sayı ve boyutu ile taşın kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. UDKA kullanan hastalarda taş kaybolma oranı %11 olarak bulundu ve bu grup içerisinde de taş boyutu ve sayısı ile taş kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. 47 hasta içerisinde sadece 1 hastada 9 ay sonra safra taşının nüks ettiği görüldü. Hastaların ortalama takip süresi 9 aydı (1 – 72 ay).

Tablo 4: Safra taşlarının kaybolma durumuna göre demografik özellik ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

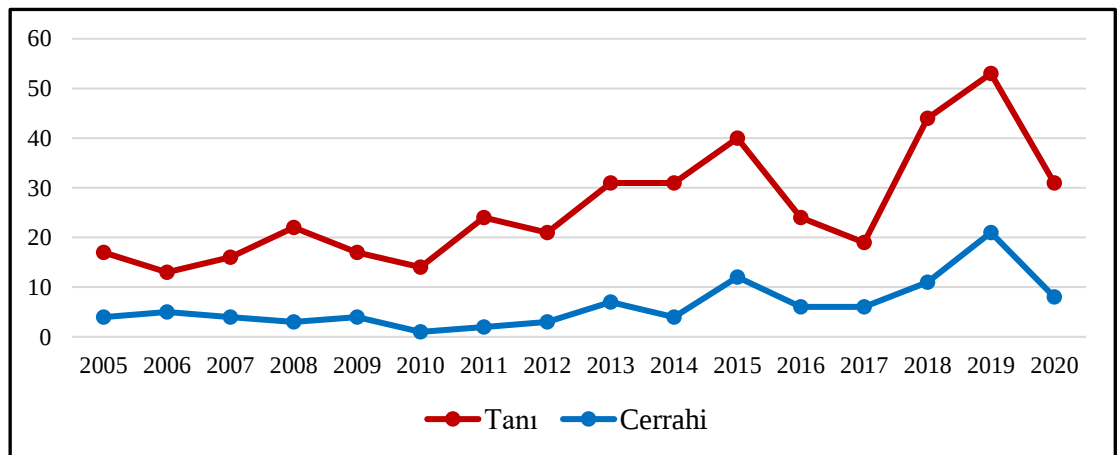
	Taşın kaybolması		P
	Hayır (n=370) n (%)	Evet (n=47) n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	157 (91,8)	14 (8,2)	0,133*
Kız	213 (86,6)	33 (13,4)	
Yaş	11,1 [0,3 – 17,9]	4,7 [0,1 – 17,7]	<0,001**
<2 yaş	39 (68,4)	18 (31,6)	<0,001*
2-10 yaş	119 (88,1)	16 (11,9)	
>10 yaş	212 (94,2)	13 (5,8)	
Obezite	85 (94,4)	5 (5,6)	0,080*
Aile öyküsü	62 (89,9)	7 (10,1)	0,908*
Hematolojik hastalık	56 (96,5)	2 (3,5)	0,071*
Seftriakson kullanımı	9 (30,0)	21 (70,0)	<0,001*
Hiperlipidemi	7 (100,0)	0 (0,0)	0,343*
TPN	5 (62,5)	3 (37,5)	0,050*
Prematürite	20 (80,0)	5 (20,0)	0,183*
Ek hastalık	64 (77,1)	19 (22,9)	<0,001*

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test

** . Mann-Whitney U test

Sağ üst kadranda hassasiyet, akut faz reaktanlarında yükseklik ve ultrasonografide taşa bağlı safra kesesi veya pankreasta inflamasyon bulgularının olması atak olarak kabul edildi. Takip sırasında 2 hastada pankreatit, 24 hastada kolesistit olmak üzere atak geçirme öyküsü olanların oranı %6,2'ydi (n=26). Atak öyküsü olan hastaların 22'si büyük yaştaki hasta grubundaydı ve yaş ortalaması atak geçirmeyenlere göre anlamlı oranda daha yüksek bulundu. 10 yaş üzerindeki hastalarda atak geçirme oranı %9,8'di. 2 yaş altındaki hastaların ve TPN kullanım öyküsü olanların hiçbirinde atak görülmedi. Seftriakson kullanım öyküsü olan hastaların sadece birinde kolesistit atağı geliştiği görüldü (%3,3). Obez çocuklarda kolesistit/pankreatit atağı daha yüksek oranda tespit edildi ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu (%12,2, p=0,01). Diğer risk faktörleri ile atak geçirme oranı arasında anlamlı ilişki görülmedi. Pankreatit geçiren 2 hastada da taş boyutunun 1-2cm olduğu görüldü. Ancak kolesistit atağı geçirme ile taş boyut ve sayısı arasında anlamlı ilişki yoktu. Atak geçiren hastaların %96,2'si tanı anında semptomatikti. Tanı anında asemptomatik olan hastalardan sadece 1 tanesi takip sırasında kolesistit atağı geçirdi. Tanı anında semptomatik olan hastaların ise takiplerinde atak geçirme oranı %12,3 olarak bulundu. Atak geçirme öyküsü olan tüm hastalara ameliyat önerildi ve 21'ine cerrahi uygulandı. Diğer 5 hastanın ailesi ameliyatı reddettiği için UDKA tedavisi ile takibe devam edildi.

Kolelitiazis tanısı alan ve opere edilen hastaların yıllara göre dağılımı Şekil 13'te ve takip grubu ile opere edilen gruptaki hastaların karşılaştırmalı bulguları Tablo 5'te gösterildi.



Şekil 14: Kolelitiazis nedeniyle tanı alan ve opere edilen hastaların yıllara göre dağılımı

Çalışmamızda toplam 101 hasta (%24,2) opere edildi. Opere edilen hastalarda kızların oranı (%67,3) erkeklerden fazlaydı, takip grubuyla kıyaslandığında aralarında belirgin fark görülmedi. Opere edilen hastaların yaş ortalaması ($12,4 \pm 3,9$ yıl) takip grubuna göre belirgin yüksekti. 2 yaş altında opere edilen hiç hasta yoktu. Opere edilen grupta risk faktörleri içerisinde obezite (%29,7) ve hematolojik hastalık (%20,8) varlığı takip grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek, seftriakson öyküsü (%1) ise daha düşük olarak bulundu.

Tablo 5: Tedavi yöntemine göre demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması

	Cerrahi (n=101) n (%)	Takip (n=316) n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	33 (32,7)	138 (43,7)	0,066*
Kız	68 (67,3)	178 (56,3)	
Yaş (yıl)	$12,4 \pm 3,9$ 13,0 [4,1 – 17,9]	$9,1 \pm 5,6$ 9,7 [0,1 – 17,9]	<0,001**
Yaş grup			
<2 yaş	0 (0,0)	57 (18,0)	<0,001*
2-10 yaş	30 (29,7)	105 (33,2)	
>10 yaş	71 (70,3)	154 (48,8)	
Obezite, var	30 (29,7)	60 (19,0)	0,032*
Aile öyküsü, var	17 (16,8)	52 (16,5)	0,999*
Hematolojik hastalık, var	21 (20,8)	37 (11,7)	0,033*
Seftriakson kullanımı, evet	1 (1,0)	29 (9,2)	0,011*
TPN, evet	0 (0,0)	8 (2,5)	0,208*
Hiperlipidemi, var	2 (2,0)	5 (1,6)	0,266*
Prematürite, var	3 (3,0)	22 (7,0)	0,219*
Ek hastalık, var	12 (11,9)	71 (22,5)	0,030*
Semptom varlığı, var	82 (81,2)	121 (38,3)	<0,001*
AST, yüksek	7 (6,9)	23 (7,3)	0,999*
ALT, yüksek	12 (11,9)	32 (10,1)	0,754*
GGT, yüksek	11 (10,9)	23 (7,3)	0,344*
Amilaz, yüksek	2 (2,0)	0 (0,0)	0,058*
Bilirubin, yüksek	13 (12,9)	8 (2,5)	<0,001*
Kolesistit/pankreatit atağı, var	21 (20,8)	5 (1,6)	<0,001*

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test

**.. Mann-Whitney U test

Tanı yılına göre hastalar 2 gruba ayrıldı (Tablo 6). İlk 8 yılın verileri ile son 8 yılın verileri arasında yapılan karşılaştırmada hastaların yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı fark görülmedi. Opere edilen hastalarda ise son 8 yılda yaş ortalamasının 12,3'ten 13,8'e yükseldiği görüldü ($p=0,009$), cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Son 8 yılda hematolojik hastalığı olanların oranının azaldığı, ek kronik hastalığı olanların oranının arttığı görüldü. Opere edilen hasta grubunda hematolojik hastalığı olanların oranının da benzer şekilde son 8 yılda %38,5'ten %14,7'ye düştüğü bulundu. İdiyopatik hastaların oranının %27'den %37,7'ye yükseldiği ve bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,030$).

Tablo 6: Hastaların tanı konulma yılına göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tanı Yılı		P
	≤2012 yılı (n=144) n (%)	>2012 yılı (n=273) n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	67 (46,5)	104 (38,1)	0,119*
Kız	77 (53,5)	169 (61,9)	
Yaş (yıl)	9,4 ± 5,1 10,4 [0,1 – 17,7]	10,1 ± 5,6 11,0 [0,2 – 17,9]	0,088**
Yaş grup			
<2 yaş	20 (13,9)	37 (13,6)	0,938*
2-10 yaş	48 (33,3)	87 (31,9)	
>10 yaş	76 (52,8)	149 (54,6)	
Obezite	25 (17,4)	65 (23,8)	0,162*
Aile öyküsü	26 (18,1)	43 (15,8)	0,643*
Hematolojik hastalık	35 (24,3)	23 (8,4)	<0,001*
Seftriakson kullanımı	13 (9,0)	17 (6,2)	0,394*
Hiperlipidemi	0 (0,0)	7 (10,8)	0,338*
TPN	2 (1,4)	6 (2,2)	0,720*
Prematürite	8 (5,6)	17 (6,2)	0,954*
Ek hastalık	18 (12,5)	65 (23,8)	0,009*
Kolesistit/pankreatit atağı	4 (2,8)	22 (8,1)	0,056*
Semptom varlığı	70 (48,6)	133 (48,7)	0,999

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test

**. Mann-Whitney U test

Tanı yılına göre iki grup arasında semptomatik olan hastaların oranı benzer bulundu. Opere edilen hastalarda ise semptomatik olanların oranının son 8 yılda %65,4'ten 86,7'ye yükseldiği görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038$). UDKA tedavisi uygulanma ve safra taşı kaybolma oranları iki grupta benzerdi.

Ultrasonografisinde koledokta genişleme görülen 20 hastaya MRCP çekildi. MRCP ile koledokta taş olmadığı teyit edilen 15 hastaya kolesistektomi yapıldı. Koledokta taş görülen 5 hasta ise ERCP yapıldıktan sonra opere edildi.

Opere edilen 101 hastanın 23'üne (%22,8) açık kolesistektomi, 78'ine (%77,2) laparoskopik kolesistektomi yapıldı. Laparoskopik kolesistektomi yapılan 3 hastada açık ameliyata dönüldü. Hastaların %59,4'ünde ameliyat öncesi ve ortalama 6 ay UDKA kullanım öyküsü mevcuttu. Opere edilen 4 hastada splenektomi, 1 hastada diyafram hernisi onarımı, 1 hastada over kist eksizyonu, 2 hastada umbilikal herni onarımı olmak üzere 8 hastada eş zamanlı ek operasyon yapıldı. Ayrıca 1 hastada açık kolesistektomi esnasında koledok distalinde taş palpe edilmesi üzerine intraoperatif kolanjiyografi çekildi ve ek olarak koledokoenterostomi yapıldı.

İntraoperatif bulgular değerlendirildiğinde safra kesesinin 7 hastada hidropik, 11 hastada karaciğere gömülü, 14 hastada omentumla örtülü ve 5 hastada hipoplazik olduğu görüldü. Safra kesesinin intraoperatif görünümüyle hastaların klinik bulguları ve risk faktörleri arasında ilişki saptanmadı.

1 hastada laparoskopik kolesistektomi esnasında ortak hepatik kanal yaralanması gelişmesi üzerine açık ameliyata dönülerek hepatikoduodenostomi yapıldı. Ameliyata bağlı komplikasyon gelişen tek hasta olması nedeniyle komplikasyon gelişme riski ile ilgili istatistiksel analiz yapılamadı.

Ameliyat sırasında safra kesesi 9 hastada karaciğerden diseke edilirken, 5 hasta ise batın dışına çıkarılırken rüptüre oldu. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, klinik bulguları ve safra kesesindeki intraoperatif görülen patolojik özelliklerle ameliyatta kesenin rüptüre olma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

Opere edilen hastaların hepsine preop antibiyotik profilaksisi uygulandı. Ameliyatta hastaların 28'ine nazogastrik sonda (NG), 6'sına batın içi dren uygulandı.

Hastaların NG'leri ortalama 1 gün sonra, drenleri ortalama 4,5 gün sonra çekildi. Opere edilen tüm hastalara ortalama 1 gün (0,5-9 gün) sonra oral başlandı ve postop ortalama 3 gün (1-10 gün) antibiyotik tedavisi verildi. Oral başlanma zamanı, NG ve dren ihtiyacı ile hastaların yaş, cinsiyet ve risk faktörleri arasında anlamlı ilişki görülmedi. Dren yerleştirilen hastaların 5'inin hematolojik hastalığı mevcuttu ve 3'ünde ayrıca safra kesesi hidropik veya gömülüydü.

Laparoskopik kolesistektomi öncesi UDKA kullanımı açık ameliyata göre daha yüksek bulundu (Tablo 7). Açık kolesistektomi yapılan hastaların %86,9'u (n=20), laparoskopik kolesistektomi yapılanların ise sadece %7,7'si (n=6) ilk 8 yıl içerisindeydi.

Tablo 7: Cerrahi yöntemine göre hastaların preoperatif ve postoperatif bulguları

	Açık (n=23) n (%)	Laparoskopik (n=78) n (%)	p
UDKA kullanımı (preop), evet	3 (13,0)	57 (73,0)	<0,001*
UDKA kullanımı (preop) (ay)	5,0 [3,0 – 24,0]	6,0 [1,0 – 36,0]	0,864**
Operasyon yılı			
≤2012 yılı	20 (87,0)	6 (7,7)	<0,001*
>2012	3 (13,0)	72 (92,3)	
Ek operasyon			
Sadece kolesistektomi yapılanlar	18 (78,2)	75 (96,1)	0,001*
Eşzamanlı ek operasyon	5 (21,8)	3 (3,9)	
İntraoperatif ek özellik, var	7 (30,4)	25 (32,0)	0,999*
İntraoperatif kese rüptürü, var	0 (0,0)	14 (17,9)	0,020*
Nazogastrik kateter, evet	19 (82,6)	9 (11,5)	<0,001*
Nazogastrik kateter (gün)	1,0 [0,2 – 5,0]	1,0 [0,2 – 8,0]	0,450**
Dren, evet	3 (13,0)	4 (5,1)	0,193*
Dren (gün)	6,0 [4,0 – 8,0]	2,0 [2,0 – 5,0]	0,121**
Oral başlama (gün)	2,0 [1,0 – 6,0]	1,0 [0,2 – 9,0]	<0,001**
Postop antibiyotik süresi (gün)	5,0 [2,0 – 10,0]	2,0 [1,0 – 10,0]	<0,001**
Yatış süresi (gün)	5,0 [2,0 – 10,0]	2,0 [1,0 – 14,0]	<0,001**
Komplikasyon (postop), var	2 (8,7)	1 (1,3)	0,129*
Takip süresi (postop) (ay)	6,0 [1,0 – 48,0]	4,0 [1,0 – 36,0]	0,178**

*. Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact test

**. Mann-Whitney U test

Açık kolesistektomi yapılan hastaların hiçbirinde ameliyat sırasında komplikasyon görülmedi. Laparoskopik ameliyat yapılan hastaların ise sadece 1'inde komplikasyon geliştiği görüldü (%1,2). Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda intraoperatif kese rüptürü oranı daha yüksek, NG ihtiyacı daha az, oral başlanma zamanı daha erken, postop antibiyotik kullanım ve yatış süresi daha kısa bulundu. Laparoskopik ameliyat yapılanlarda postop komplikasyon oranı daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,129$).

Postoperatif yatış süresi ortalama 3 gün (1 - 14 gün) olarak bulundu. Yatış süresi ile hastaların yaş ortalaması arasında korelasyon analizi yapıldı ve anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0,266$). Erkek hastaların, hematolojik hastalığı olanların, eş zamanlı ek operasyon yapılanların postoperatif yatış süresi daha uzun bulundu. Laparoskopik kolesistektomi yapılanların ve preoperatif UDKA kullanım öyküsü olanların ise postop yatış sürelerinin anlamlı oranda daha kısa olduğu görüldü (Tablo 8).

Operasyon yılına göre 2 gruba ayrıldığında son 8 yılda hastaların preop UDKA kullanımı ve laparoskopik kolesistektomi oranının arttığı, NG uygulanma oranının azaldığı, oral başlanma, postop antibiyotik kullanım ve yatış süresinin kısaldığı görüldü.

Postoperatif takiplerinde 2 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada trokar giriş yerinde hematoma olmak üzere toplam 3 hastada (%2,9) postoperatif komplikasyon görüldü. Yara yerinde enfeksiyon gelişen hastalar lokal bakım ve pansumanlarla iyileşti, ek tedavi ihtiyacı görülmedi. Hastaların safra kesesi patolojik incelemelerinde 1 hastada adenomyomatosis tespit edildi. Diğer tüm hastaların patolojisi kronik taşlı kolesistit olarak raporlandı. Taburculuk sonrası takiplerinde 3 hastanın karın ağrısı şikayetlerinin devam ettiği görüldü. 2 hastada dispeptik yakınmalar eşlik etmekteydi ve endoskopi sonucu gastrit tanısı aldılar. 1 hastanın eşlik eden koledok taşı olduğu görüldü ve ERCP işlemi yapıldı. Hastaların taburculuk sonrası takip süresi ortalama 5 aydı (1-48 ay).

Tablo 8: Kategorik değişkenlere göre yatış süresinin karşılaştırması

		Yatış süresi (gün)*	p**
Cinsiyet	Erkek	3 [1 – 10]	0,044
	Kız	2 [1 – 14]	
Obezite	Yok	3 [1 – 14]	0,386
	Var	3 [1 – 6]	
Aile öyküsü	Yok	3 [1 – 10]	0,335
	Var	2 [1 – 14]	
Hematolojik hastalık	Yok	2 [1 – 10]	<0,001
	Var	4 [2 – 14]	
Seftriakson kullanımı	Hayır	3 [1 – 14]	0,433
	Evet	2 [2 – 2]	
TPN	Hayır	3 [1 – 14]	-
	Evet	[–]	
Hiperlipidemi	Yok	2 [1 – 3]	0,811
	Var	2,5 [2 – 3]	
Ek hastalık	Yok	3 [1 – 14]	0,110
	Var	2 [1 – 3]	
Kolesistit/pankreatit atağı	Yok	3 [1 – 14]	0,374
	Var	2 [1 – 7]	
UDKA kullanımı (preop)	Hayır	4 [1 – 10]	<0,001
	Evet	2 [1 – 14]	
Operasyon şekli	Açık	5 [2 – 10]	<0,001
	Laparoskopik	2 [1 – 14]	
Ek operasyon	Sadece kolesistektomi yapılanlar	3 [1 – 14]	<0,001
	Eşzamanlı ek operasyon yapılanlar	6 [2 – 10]	
İntraoperatif ek özellik	Yok	3 [1 – 14]	0,940
	Var	3 [1 – 7]	
İntraoperatif kese rüptürü	Yok	3 [1 – 10]	0,331
	Var	3 [2 – 14]	

*. Ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir

**. Mann-Whitney U test

5. TARTIŞMA

Kolelitiazis erişkinlerde sık görülen ve çocukluk çağında da sıklığı artmakta olan bir hastalıktır. Uzun yıllardır bilinmesine ve hem medikal hem cerrahi olarak tüm dünyada yaygın olarak tedavi edilmesine rağmen halen safra taşı etiyojisine ve doğru klinik yaklaşıma dair çalışmalar devam etmektedir.

Çocuklardaki en önemli risk faktörü geçmiş yıllarda hemolitik hastalıklar olarak kabul edilmekteyken, güncel çalışmalar nonhemolitik taşların prevalansında artış olduğunu göstermektedir (40). Çalışmamızda hematolojik hastalık oranının son 8 yılda %23'ten %8'e düştüğü, hiçbir risk faktörü olmayan hastaların oranının ise arttığı görülmüştür. Aydemir ve arkadaşları 10 yıllık süreçte 79 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların %50'sinin idiyopatik olduğunu, en sık görülen risk faktörünün ise obezite olduğunu bildirmiştir (72). Literatürde idiyopatik hasta oranı %23-52 olarak belirtilmiştir. Araştırmalarda çalışmaya dahil edilen risk faktörleri farklılık göstermektedir, dolayısıyla idiyopatik hasta grubu her çalışmada farklı tariflenebilmektedir. Obezite, aile öyküsü, hematolojik hastalık, TPN kullanımı ve seftriakson kullanımı kolelitiazis için en bilinen risk faktörleridir. Çalışmamızda safra taşı gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilen hiperlipidemi, prematürite, ileal rezeksiyon ve gebelik de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. İdiyopatik hasta oranı %34 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur (73,74,75).

Çocuklarda safra taşı görülme sıklığı son yıllarda hızla artmaktadır. Kolelitiazis insidansındaki bu artışın çocuklardaki obezitenin artmasına ve ultrasonografinin yaygın kullanımıyla asemptomatik hastaların daha fazla tespit ediliyor olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (72,76,77). Obezitenin her geçen yıl çocuklarda, özellikle adolesan yaş grubunda görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Demirel ve ark. kolesistektomi yapılan 149 hastayla yaptığı çalışmada son yıllarda obezite oranının %17'den %30'a yükseldiğini bildirilmiştir (78). Fradin ve ark. 20 yaş altı hastalarda yaptığı vaka kontrol çalışmasında kolelitiazis nedeniyle yatırılan hastaların obezite oranının, appendisit nedeniyle yatırılan hastalara göre 6 kat fazla olduğunu belirtmiştir (79). Benzer şekilde Frybova ve ark. yaptığı çalışmada kolelitiazis tanılı çocukların vücut kitle indeksinin (VKİ) kontrol grubundan anlamlı

oranda daha yüksek olduğunu bildirilmiş (80). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde obezite tüm hastaların %21'inde, büyük yaş grubunun ise %34'ünde olmak üzere en sık görülen risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak son 8 yılda kolelitiazis tanılı hasta sayısının yaklaşık 2 katına çıktığı fakat asemptomatik hasta oranı ve obezite oranında önceki 8 yıla göre belirgin farklılık olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ultrasonografi kullanımı ve obezite sıklığının kolelitiazis artışını açıklamada yeterli olmadığı, asıl etkenin belirlenmesi için özellikle oranı artmakta olan idiyopatik hasta grubuna yönelik yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu yönündedir.

Erişkin çalışmalarında östrojen, oral kontraseptif kullanımı ve gebeliğin safra taşı gelişimini arttırdığı ve bu nedenle kadınlarda safra taşı görülme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Literatürde adolesan yaş grubundaki kolelitiazis insidansının erişkinlere benzer şekilde kızlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (81). Sarrami ve ark.nın yaptığı çalışmada küçük yaş grubunda hastaların cinsiyete göre dağılımı benzer bulunurken, adolesan yaş grubunda kızların oranının 4,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (82). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde tüm hastaların %59'unun, 10 yaş üzeri hastaların ise % 64'ünün kız olduğu görülmüştür.

Aile öyküsü olan çocuklarda, genetik yatkınlığın yanı sıra aileyle benzer beslenme ve hayat tarzına sahip olması nedeniyle kolelitiazis gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde ailesel yatkınlığın genetik mi yoksa çevresel faktörlere mi bağlı olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Van den Linden ve ark. yaptığı çalışmada safra taşı olan hastanın kardeşlerinde safra taşı görülme sıklığının, eşlerine göre daha yüksek oranda bulunduğunu bildirilmiştir (83). Sarin ve ark. yaptığı çalışmada diyet, hiperlipidemi, obezite ve fiziksel aktivite açısından benzer kişiler kıyaslandığında aile öyküsü olanlarda kolelitiazis oranının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada aile öyküsü olan kadınların erkeklere göre daha yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir (84). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aile öyküsü olan hastaların %69'unun kız olduğu görülmüştür. Wesdorp ve ark. çocuklarla yaptığı çalışmada aile öyküsünün büyük yaş grubundaki çocuklarda etkili bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (39). Çalışmamızda ise aile öyküsü olan çocukların oranı her yaş grubunda benzer bulunmuştur (%14-17) ve erişkin çalışmalarını destekler niteliktedir. Bulgularımız aile öyküsü olan çocukların doğru

yaşam şekli ve beslenme alışkanlıklarına sahip olsalar bile kolelitiazis açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir.

Literatürde semptomatik safra taşı oranı erişkinlerde %20, çocuklarda ise yaklaşık %50-65 olarak bildirilmiştir (40,72,73,85). Erişkin çalışmalarıyla olan bu farklılığın çocuklarda semptomların doğru tariflenememesine ve safra taşı ile ilişkisinin net ayırt edilememesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (86). Çalışmamızda 10 yaş üzerindeki hastaların asemptomatik olma oranının (%42), 2-10 yaş grubundan (%53) daha düşük olması bu hipotezle uyumlu bulunmamıştır. Büyük yaş grubundaki hastaların cinsiyet ve risk faktörü dağılımı erişkin çalışmalarıyla benzerlik göstermesine rağmen semptomatik olma oranının çok daha yüksek bulunmasının pubertedeki hormonal dalgalanmalara bağlı olabileceği düşünülmüştür. 2 yaş altındaki hastalarda ise literatürle uyumlu olarak asemptomatik hasta oranı belirgin yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda tanı anında AST, ALT ve GGT yüksekliğinin de diğer yaş gruplarına göre anlamlı oranda daha fazla olması, bebeklerin sıklıkla klinik bulgularla değil, TPN kullanımı, ek hastalık, prematür doğum gibi sebeplerle yapılan rutin tetkiklerle insidental tanı aldığı görüşünü desteklemektedir.

Yetişkinlerde daha sık görülen birçok hastalıkta olduğu gibi safra taşı tedavisinde de erişkin kılavuzları çocuk hastalara yaklaşım açısından yol gösterici olarak kullanılmıştır. Zamanla çocuklardaki etiyolojik faktörler ve komplikasyon oranlarındaki farklılıklar ortaya konulmuş fakat halen dünyaca kabul gören net bir tedavi protokolü belirlenememiştir.

Literatürde kısa zaman aralığı belirlenerek veya sadece opere edilen hastalar dahil edilerek yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmanın yapıldığı kurum veya ülkede tercih edilen ameliyat endikasyonlarına göre verilerde ciddi farklılıklar görülebileceği için sadece kolesistektomi yapılan hastalar üzerinden etiyolojik faktör ve semptomatik olma gibi klinik bulguların dağılımının değerlendirilmesi yanlış sonuçlar doğurabilmektedir. Örneğin çalışmamızda 2 yaş altında opere edilen hiç hasta olmamasıyla ilişkili olarak opere edilen grupta TPN kullanım öyküsü olan hiç hasta yokur ve sadece 1 hastada seftriakson kullanımı vardır. Ayrıca çalışmamızda kolelitiazis tanılı tüm hastaların %51'i, opere edilen

grubun ise sadece %18'i asemptomatik olarak bulunmuştur. Kolesistit/pankreatit atağı öyküsü olanların oranı ise opere edilen grupta 13 kat daha fazladır.

Bu nedenle çalışmamız 16 yıllık süreçte tanı alan tüm hastaları kapsamayı ve literatürdeki en geniş serilerden biri olması açısından önemlidir. Ayrıca zaman aralığının geniş olması kolelitiazis gelişimi ve tedavisinde yıllar içinde değişen faktörlerin belirlenmesine de imkan sağlamıştır.

UDKA'nın kolelitiazisli hastalarda kullanımına yönelik yapılan erişkin çalışmalarında taşın kaybolması üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı fakat taşı sebat eden hastalarda bile semptomları ve komplikasyon gelişme riskini azaltmada faydalı olduğu bildirilmiştir (55,87,88). UDKA'nın kolestazi olan çocuklar üzerindeki etkisine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve safra taşı tedavisindeki yeri belirsizdir (27,89,90). Lee ve ark. yaptığı çalışmada UDKA tedavisi verilen 54 hastanın 24'ünde (%44) taşın kaybolduğunu ve 7'sinde rekürrens olduğunu bildirilmiştir (76). Benzer şekilde Della Corte ve ark. yaptığı çalışmada 119 hastanın %69'una UDKA tedavisi uygulandığını, %7'sinde taşın kaybolduğunu ancak takiplerinde bu hastaların yarısında taşın tekrarladığını bildirilmiştir. Aynı çalışmada UDKA'nın hastaların semptomları üzerinde anlamlı derecede etkili olduğu belirtilmiştir (85). Çalışmamızda 336 hastaya UDKA tedavisi uygulanmıştır. Hiçbir tedavi uygulanmadan takip edilen 40 hasta gözlem grubu olarak isimlendirilmiştir. UDKA tedavisi alan 336 hastanın 37'sinde (%11), gözlem grubundaki 40 hastanın ise 10'unda (%25) safra taşının kaybolduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları UDKA kullanımının taş kaybolması üzerinde anlamlı etkisi olmadığı yönündedir. Ancak gözlem grubundaki hastaların %47'si 2 yaş altındadır ve çalışmamızda 2 yaş altındaki hastalarda taş kaybolma oranı diğer yaş gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki çoğu çalışmanın retrospektif olması nedeniyle iki grup arasında yaş, cinsiyet ve risk faktörleri dağılımı homojen olmamaktadır. Medikal tedavinin etkileri konusunda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serdaroğlu ve ark. yaptıkları çalışmada taşın kaybolmasını etkileyen faktörleri 2 yaşından küçük olma, taşın tek olması ve taş boyutunun 5 mm'yi geçmemesi olarak belirlemişlerdir (75). Çalışmamızda taş sayısı ve boyutu ile taşın

kaybolması arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. 2 yaş altındaki hasta grubunda ve bu yaş grubunda daha sık görülen seftiakson ve TPN kullanım öyküsü olanlarda taş kaybolma oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Uzun süre TPN kullanımının safra taşı gelişimi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Aralarında TPN içeriğine, TPN kullanımına sebep olan duruma (geçirilmiş operasyon, kronik hastalık gibi), uzun süre enteral beslenmenin olmaması ve dolayısıyla intestinal hormonal uyarıların sağlanamamasına bağlı çok yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (29,63). Çalışmamızda TPN kullanım öyküsü sadece 2 yaş altındaki çocuklarda mevcuttu ve 8 hastanın 3'ünde (%37) taşın kaybolduğu görülmüştür.

Taş kaybolma oranının hematolojik hastalığı olanlarda düşük, TPN ve seftiakson kullanma öykü olanlarda ise yüksek olması safra taşı gelişimine sebep olan faktörler ortadan kalkarsa taş rezolüsyonunun kolaylaştığını göstermektedir. Bu durum obezitesi olan hastalarda kolesistektomi kararı öncesi obeziteye yönelik tedavi uygulanması ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda seftiakson kullanımı olanlarda taş kaybolma oranı %70 iken hematolojik hastalığı olanlarda bu oran %3 olarak bulunmuştur. Aralarında ciddi oran farklılığı olan bu iki grubun aynı protokollere göre tedavi edilmesinin uygun olmayacağı düşünülmüştür. Çalışmamızın bulguları kolelitiazis tanılı çocukların tedavisine yönelik geliştirilecek kılavuzlarda hastanın yaşına ve sahip olduğu risk faktörlerine göre farklı yaklaşım protokollerinin belirlenmesi gerektiği yönündedir.

Literatür hem erişkin hem de çocuklarda yapılan araştırmalar safra taşına bağlı komplikasyon gelişen hastaların opere edilmesi gerektiği yönünde hemfikirdir. Hastanemizde de kolesistit atağı en önemli operasyon endikasyonudur ve atak öyküsü olan tüm hastalara cerrahi tedavi önerilmiştir.

Kırsaçlıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada toplam komplike olma oranının %14 olduğunu ve büyük yaş grubundaki taşların daha fazla komplike olduğunu bildirmiştir (91). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde atak geçirme öyküsü olan hastaların %84'ü 10 yaş üzeri hasta grubundadır. Ancak çalışmamızdaki komplike olma oranı (%6) belirgin düşük bulunmuştur. Aradaki farklılığın çalışmamızdaki opere edilen hastaların oranının (%24) Kırsaçlıoğlu ve ark.'nın çalışmasında belirtilen

opere edilen hastaların oranının (%12) 2 katı olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Operasyon kararı için hastaların komplike olmasını beklemek ironik şekilde komplikasyon oranını arttırmaktadır. Bu durum komplike olma riski yüksek hasta grubunun belirlenmesinin önemini ve bu yüksek riskli gruba gecikmeden kolesistektomi yapılması gerektiğini göstermektedir. Erişkin kılavuzlarında riskli grup hastanın kliniğine göre belirlenmiştir ve semptomatik tüm hastalarda altın standart tedavi yöntemi laparoskopik kolesistektomi olarak tanımlanmıştır. Asemptomatik hastalar içinse bazı kaynaklarda medikal tedavi, bazılarında sadece aralıklı ultrasonografi ile takip önerilmiştir (57,92). Literatürde çocuk hastaların tedavisi konusunda çok fazla farklı veri ve görüş mevcuttur. Bu durum hastaya yaklaşımda standardizasyonun sağlanmasını daha da zorlaştırmaktadır.

Bogue ve ark. yaptığı çalışmada tanı anında asemptomatik olan 194 hastanın 9'unda (%5) taşın komplike hale geldiğini ve bu oranın tanı anında semptomatik olan hastalardaki komplike olma oranından (%29) çok daha az olduğunu bildirilmiştir (67). Karami ve ark. yaptıkları çalışmada özellikle yaşı büyük olan semptomatik hastalara kolesistektomi yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir (86). Çalışmamızda tanı anında asemptomatik olup sonrasında kolesistit atağı geçiren sadece 1 hasta (%0,4) görülmüştür, semptomatik hastalarda komplike olma oranı ise %12'dir.

Literatürde idiyopatik safra taşı olan hastalarda komplike olma oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (82,93). Çalışmamızda ise risk faktörü olmayan hastalardaki atak geçirme oranı %6 olarak bulunmuştur ve yüksek atak geçirme oranı ile ilişkili bulunan tek risk faktörü obezitedir. Mehta ve ark. yaptığı çalışmada hastaların VKİ yüksekliği ile komplike olma arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (94). Çalışmamızda opere edilen grupta en sık görülen risk faktörü obezitedir (%29) ve bu yüzde takip grubuna göre anlamlı oranda yüksektir. Literatürde komplike safra taşı oranıyla benzer şekilde, semptomatik olma oranının da obez hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (95). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak obez hastaların %58'inin semptomatik olduğu görülmüştür. Operasyon kararının alınmasında obezitenin etkili olmadığı, bu sonucun opere edilen gruptaki semptomatik olan ve kolesistit/pankreatit atağı öyküsü olan hastaların sayısının fazla olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Yıldız ve ark. kolesistektomi yapılan 72 hastadan oluşan çalışmada preoperatif takiplerinde taşı komplike olmayan hastalarda ameliyat sonrasında semptomların devam etme oranının daha yüksek olduğunu, bu nedenle komplike olmayan idiyopatik hastalarda operasyon önermediklerini bildirmişlerdir (74).

Erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalarda 5mm'den küçük taşı olanlarda taşın ortak safra kanalına geçme ve sonrasında pankreatite sebep olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (96,97). Çalışmamızda taş boyutu veya sayısı ile atak geçirme oranı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Literatür ile aradaki farklılığın sebebinin çalışmamızda en küçük taş grubu için sınırın 1cm olarak belirlenmesi olabileceği düşünülmüştür. Ancak pankreatit atağı geçiren 2 hastanın da safra taşının 1 cm'den büyük olması, taş boyutunun komplike olma riski üzerindeki etkisi konusunda yaşa bağlı safra yolları anatomisindeki değişiklikler göz önünde bulundurularak yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Erişkin kılavuzları asemptomatik hastalarda safra taşına bağlı komplikasyon gelişme riskinin, ameliyatın risklerinden daha düşük olduğunu ve bu nedenle asemptomatik hastaların opere edilmeden takip edilmesi gerektiğini bildirmektedir (98). Ancak literatürde asemptomatik çocuklarda kolesistektomi yapılması önerilen durumlar mevcuttur. Hematolojik hastalığı olanların inflamasyona bağlı hemolitik krizin tetiklenme riski, acil ameliyatın yüksek morbidite ve mortalite riski nedeniyle asemptomatik bile olsalar opere edilmesi önerilmektedir (27,28,32). Curro ve ark. orak hücreli anemisi olan hastalarla yaptıkları çalışmada eşlik eden kolelitiazisi olan hastaların, kolelitiazisi olmayanlara göre 2 kat daha fazla hastaneye yatışı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca medikal tedavi sırasında komplike olma riskinin elektif kolesistektominin komplikasyon riskinden fazla olduğu belirtilmiş (99). Benzer şekilde Miltenburg ve ark. acil kolesistektomi yapılan hastalardaki komplikasyon oranının (%16), elektif kolesistektomi yapılanlardaki orandan (%6) yüksek olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarındaki mortalite oranının %2 olduğunu ve mortaliteyle sonuçlanan ameliyatların kalp hastalığı olan hastalara yapılan acil kolesistektomi ameliyatları olduğu bildirmiştir. Bu nedenle ciddi ek kronik hastalığı olan hastalarda klinikleri uygun olduğunda gecikmeden kolesistektomi yapılması önerilmiştir (62,77). Literatürde ek hastalığı olmayan asemptomatik hastalar da dahil

kolelitiazisi olan tüm çocuk hastaların opere edilmesini öneren kaynaklar da mevcuttur (15,86,100).

Çalışmamızda opere edilen grupta hematolojik hastalık varlığı takip grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. Aseptomatik hastalarda opere edilme oranı %8,8 (n=19), hemolitik hastalığı olmayan aseptomatik hastaların opere edilme oranı ise sadece %4,8 (n=9) idi.

Agrawal ve arkadaşlarının 426 çocuk hastanın verilerini değerlendirerek ve etiyoloji temelli geliştirdikleri protokolde hematolojik hastalığın olanlara ve semptomatik idiyopatik hastalara erken kolesistektomi yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ancak çalışmalarında TPN kullanımı, hematolojik hastalık ve seftriakson kullanımı öyküsü olanların haricindeki tüm hastaların idiyopatik kabul edildiği ve obezite, aile öyküsü gibi faktörlerin ayrı ayrı değerlendirilmediği belirtilmiştir. Ayrıca opere edilmeyen tüm hastalara UDKA tedavisi verilmiş ve ilaçsız takip seçeneğine değinilmemiştir (101).

Literatürdeki bir diğer tartışmalı konu da komplike olan hastalarda kolesistektominin zamanlamasıdır. Bazı kaynaklar erişkinlerde olduğu gibi hastaya antibiyotik tedavisi altında 24-72 saat içerisinde acil kolesistektomi yapılması gerektiğini belirtmiştir (27,63). Badru ve ark. yaptığı çalışmada pankreatit sonrası hasta taburcu edilmeden önce kolesistektomi yapılmasının ameliyat komplikasyonlarını arttırmadığı ve kolesistektomi ertelenirse tekrarlayan pankreatit oranının aradan geçen zamanla orantılı olarak arttığını bildirmiştir (102). Bazı kaynaklarda komplike hastalara inflamasyon için uygun medikal tedavi ve taburculuk sonrası, acil değil fakat mümkün olduğunca erken zamanda kolesistektomi yapılması önerilmiştir (74,86).

Tannuri ve ark. aseptomatik olanlar da dahil olmak üzere tüm hastaların opere edildiği çalışmalarında hastaları kliniğine göre gruplara ayırarak intraoperatif kolanjiyografi ve ERCP'nin gerekliliği ve zamanlamasına yönelik algoritma sunmuşlardır (100). Çalışmamızda pankreatit atağı öyküsü olan ve ultrasonografisinde koledok çapında genişleme gibi bulgular nedeniyle eşlik eden koledokolitiazis şüphesi olan hastalara öncelikle ERCP yapılması önerilmiştir. Opere edilen hastaların sadece birinde koledokta taş şüphesi olması üzerine intraoperatif

kolanjiyografi çekilmiştir. Ayrıca taburculuk sonrası takiplerinde koledok taşı nedeniyle ERCP ihtiyacı olan da yalnızca 1 hasta vardır. Bulgularımız rutin ERCP veya kolanjiyografi uygulanmasına gerek olmadığı ama eşlik edebilecek koledokolitiazis ihtimalinin her hastada akılda bulundurulması gerektiği yönündedir.

Khoo ve ark. 2012 yılındaki kolesistektomi insidansının 14 yıl önceye göre 3 kat yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Ayrıca aynı yıllar arasında laparoskopik kolesistektomi oranının %51'den %88'ye yükseldiği belirtilmiştir (103). Yıllara göre bakıldığında çalışmamızda toplam opere edilen hasta sayısı artmış olsa da kolelitiazis tanılı hastaların ilk 8 yıldaki opere edilme oranı ile son 8 yıldaki opere edilme oranı benzer bulunmuştur. Hastanemizde 2013 yılı sonrası 2 hasta dışında tüm kolesistektomiler laparoskopik olarak yapılmıştır. Açık kolesistektomi yapılan hastalardan birinde geçirilmiş intraabdominal ameliyat öyküsü, diğerinde ise ERCP işlemi sırasında koledok hasarı şüphesi olması nedeniyle açık cerrahi tercih edilmiştir.

Laparoskopik kolesistektomi sırasında safra yolları yaralanması insidansı %0,2-1,1 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyonların önlenmesi amacıyla “Kritik Güvenli Görüş” (Critical View of Safety) alanı tariflenmiştir (104,105). Safra kesesine sadece sistik kanal ve sistik arterin girdiği görülecek şekilde hepatosistik üçgenin yağ ve fibröz dokulardan temizlenmesi ve safra kesesinin sistik kanala yakın olan 1/3 kısmının karaciğerden diseke edilmesi ile güvenli görüşün sağlanacağı belirtilmiştir (106).

Kolesistektomi ameliyatının zorluğu genellikle güvenli cerrahi sınırların ortaya konulma süresinin uzunluğu, açığa dönme ve intraoperatif komplikasyon gelişmesi ile ilişkili olarak belirlenmektedir. Literatürde erişkin hastalarda açığa dönme oranı %4-8 olarak bildirilmiştir. Geçirilmiş intraabdominal ameliyat öyküsü, preoperatif ultrasonografide safra kesesi duvarının kalın olması, safra kesesinin hidropik veya hipoplazik olması kolesistektominin zor olacağına yönelik en önemli belirteçler olarak kabul edilmektedir (107-109).

Çalışmamızda opere edilen 101 hasta içerisinde sadece 1 hastanın ameliyatında komplikasyon gelişmiştir. Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastaların içerisinde açığa dönme oranı ise %3,8 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki düşük komplikasyon ve açığa dönme oranının, hastanemizdeki özellikle son yıllarda yapılan tüm kolesistektomi ameliyatlarında kritik güvenli cerrahi sınırların ortaya konulmasına gösterilen özene ve çalışmamızdaki hiçbir ameliyatın acil şartlarda yapılmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Hastanemizde kolesistit atağı geçiren hastalar uygun tedavi sonrası taburcu edilerek, en az 4-6 hafta sonraya kolesistektomi işlemi planlanmaktadır. Hasta ve aileler ameliyata kadar geçecek süre içerisinde komplikasyonun tekrarlama riski konusunda ayrıntılı bilgilendirilmektedir. Çalışmamızda hiçbir hastada bekleme sürecinde ikinci bir atak görülmemiştir.

Literatürde laparoskopik kolesistektomi ameliyatı sırasında iatrojenik kese rüptürü oranı %6-40 arasında değişmektedir. Kese içeriğinin batın içine yayılmasının apse, kutanöz fistül, yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonların gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (110). Bazı çalışmalarda pigment taşı olan hastalarda kese rüptürü sonrası enfeksiyöz komplikasyon gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Karabulut ve ark. erişkin hastalarla yaptıkları çalışmada intraoperatif kese rüptürü oranını %19 olarak bildirmiştir. Ayrıca kese rüptürü olan hastalara tek doz antibiyotik uygulanmasının yeterli olduğu, antibiyotik profilaksisi veya postoperatif ilave antibiyotik tedavisinin enfeksiyon gelişimini önlemede etkisi olmadığı belirtilmiştir (112). Genel kanı batın içine dağılan safra kesesi içeriğinin mümkün olduğunca temizlenmeye çalışılması gerektiği ancak açık ameliyata dönülmesine veya batın içine dren yerleştirilmesine gerek olmadığı yönündedir (92). Çalışmamızda 14 hastada (%17,9) laparoskopik kolesistektomi sırasında safra kesesi rüptüre olmuştur. Bu hastaların tümünde görülebilen taşlar batın dışına alındı, batın içi yıkanarak aspire edildi ve hiçbirinde dren yerleştirilmemiştir. Sarli ve ark. yaptıkları çalışmada kese rüptürü ile ilişkili tek faktörün işlemi yapan cerrahın tecrübesi olduğunu bildirmiştir (111). Çalışmamızda kesenin hidropik veya karaciğere gömülü olması da dahil hiçbir klinik, etiyolojik ve intraoperatif faktörle kese rüptürü arasında ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızda NG uygulama ihtiyacının laparoskopik kolesistektomiye geçişle birlikte azaldığı ancak batın içi dren yerleştirilen hastalarda anlamlı azalma olmadığı görülmüştür. Dren yerleştirilen 6 hastanın 5'inde hematolojik hastalık

olması, tercih edilen ameliyat yönteminden bağımsız olarak, kanama riski yüksek olarak değerlendirilen hastalarda dren kullanıldığını göstermektedir.

Çalışmamızda opere edilen tüm hastalarda safra kesesi patolojik incelemeye gönderilmiştir. 1 hastanın patolojisinde benign yapıdaki adenomyomatozis tespit edilmiştir. Safra taşı ile ilişkili safra kesesi ve safra yolları malignitesi 40 yaş altındaki hastalarda çok nadirdir ancak yine de her hastada mutlaka patolojik değerlendirme yapılmalıdır (113).

Çalışmamızın bulguları ve literatür bilgisi bir bütün olarak ele alındığında ileride geliştirilecek tedavi protokolleri için zemin oluşturabilecek sonuçlar elde edilmiştir. Öncelikle 2 yaş altındaki hastalar, TPN kullanımı ve seftriakson kullanım öyküsü olan hastalar yüksek spontan rezolüsyon oranı ve düşük komplikasyon riski nedeniyle opere edilmeden takip edilebilir. Komplike olma öyküsü olanlar atağın tekrarlama riski de akılda tutularak en kısa zamanda opere edilmelidir. Semptomatik hasta grubunda özellikle adolesanlar, hematolojik hastalığı olanlar ve obez hastalar komplikasyon gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır ve gecikmeden opere edilmeleri daha uygundur. Herhangi bir sebeple opere edilmeyen semptomatik hastalarda UDKA kullanımı semptomların azalmasına yardımcı olabilir. Ek kronik hastalığı olmayan asemptomatik hastaların aralıklı USG kontrolleri yapılarak takip edilmesi uygundur. Hematolojik hastalığı olan asemptomatik hastalarda yakın takip edilmesi şartıyla ameliyat için 10 yaş üzeri olana kadar beklenebilir. 10 yaş üzerindeki hastalarda komplikasyon riskindeki artış nedeniyle elektif kolesistektomi yapılması uygundur.

Çalışmamızın eksi yönü retrospektif tasarımda olmasıdır. Buna bağlı olarak hastaların safra taşlarının içeriği gibi veriler sunulamamıştır. Ayrıca UDKA kullanımının etkilerinin doğru şekilde analiz edebileceği bir kontrol grubu sağlanamamıştır. Hastanemizin tüm Türkiye’den, her yaş grubunda, her sosyoekonomik kesimden, prematür ve ciddi kronik hastalıkları olan hastalar da dahil çok sayıda hastanın kabul edildiği köklü bir merkez olması çalışmamızın en büyük artılarından. Bu sayede çalışmamız sadece opere edilen değil, kolelitiazis tanısı alan tüm hastaların verilerini içeren, literatürdeki en geniş zaman aralığına ve en fazla hasta sayısına sahip çalışmalardan biri olmuştur. Çocuklarda erişkin hasta

grubuna nazaran hasta sayısının az olması ve safra taşıyla ilişkilendirilmiş çok fazla risk faktörü olması kapsamlı bir tedavi kılavuzu oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Sonuçlarımızın kolelitiazis gelişimiyle ilişkili faktörlerin zaman içindeki değişimi, hastaların kliniğine ve tedavisine etkileri konusunda önemli bilgiler sunması sebebiyle kolelitiazisli hastalara yaklaşım protokolü geliştirme yolunda önemli katkısı olacağı görüşündeyiz. Ancak halen geniş kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ve başta çocuk gastroenterolojisi ve çocuk cerrahisi olmak üzere multidisipliner çalıştayların oluşturulmasına ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Kolelitiazis görülme sıklığı kızlarda, 10 yaş üzerindeki hastalarda ve obezitesi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu.
2. Taş boyutu ile hastaların klinik bulguları ve tedavi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
3. 2 yaş altındaki hastalarda, TPN kullanma öyküsü olanlarda ve seftriakson kullanma öyküsü olanlarda taş kaybolma oranı diğer hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
4. Taşa bağlı kolesistit/pankreatit gelişmesi ile tanı anında semptomatik olma, 10 yaşından büyük olma ve obez olma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
5. Opere edilen hastalardaki yaş ortalaması, hematolojik hastalık öyküsü, semptom varlığı ve kolesistit/pankreatit atağı öyküsü takip grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu.
6. Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda açık kolesistektomi yapılanlara göre NG ihtiyacının daha az olduğu, daha erken oral başlandığı, ameliyat sonrası antibiyotik kullanım ve yatış süresinin daha kısa olduğu görüldü.
7. Postoperatif yatış süresi erkeklerde, hematolojik hastalığı olanlarda, açık kolesistektomi yapılanlarda ve eş zamanlı ek operasyon yapılanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu.
8. Kolelitiazis tanısı alan hasta sayısının son 8 yılda önemli ölçüde arttığı ancak safra taşı olan hastaların opere edilme oranının benzer kaldığı görüldü.

9. Laparoskopik kolesistektomi doğru teknikle uygulandığında intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranı düşük bir tedavi yöntemidir ancak çocuklarda ameliyat endikasyonları ve zamanlaması halen tartışmalıdır.
10. Kolelitiazis tedavisi konusunda geniş kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ve safra taşı olan çocuklara yaklaşım kılavuzu geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu kılavuz hastaların yaşları ve mevcut risk faktörleri de değerlendirmeye katılacak şekilde oluşturulmalıdır.
11. Çalışmamız geniş zaman aralığı, yüksek hasta sayısı ve farklı tedavi yöntemlerine ilişkin geniş kapsamlı veriler içermesi nedeniyle önemlidir.



7. KAYNAKLAR

1. Zorn AM. Liver development. [Updated 2008 Oct 31]. In: StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008.
2. Roskams T, Desmet V. Embryology of Extra- and Intrahepatic Bile Ducts, the Ductal plate. *Anat Rec*. 2008; 291: 628-635.
3. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am*.
4. Cochard LR, Netter FH, Craig JA, Machado CAG. *Netter's Atlas of Human Embryology*. Updated ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.
5. Sadler TW. Digestive System. In: *Langman's Medical Embryology*, 12e. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
6. Quigley BC, Adsay NV. Diseases of the Gallbladder. In: *Macsween's Pathology of the Liver*. 7e. Elsevier Health Sciences, 2017.
7. Ross MH, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlası*. (Çev: Baykal B.) Palme Yayıncılık, 2014.
8. Sontakke Y. Liver, Gallbladder and Pancreas. In: *Textbook of Human Histology*. CBS Publishers & Distributors, 2019.
9. Hundt M, Wu CY, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Biliary Ducts. [Updated 2021 Aug 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Sancak B, Cumhuri M. *Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve iç Organlar)*. ODTÜ Yayıncılık, 2015.
11. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. 3ed, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1992.
12. Sobotta J, Paulsen F, Waschke J, Klonisch T, Hombach-Klonisch S. *Sobotta Atlas of Human Anatomy. Volume 1 General Anatomy and Musculoskeletal System*. 15ed. Elsevier/Urban & Fischer; 2013.
13. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 1*. 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2020.
14. Jones MW, Hannood S, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Gallbladder. [Updated 2021 Nov 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
15. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Safrakesesi ve safra yolları anatomisi. *J Surg Arts*, 2009;2(2):12-19.
16. Trelease RB, Netter FH. *Netter's Surgical Anatomy Review P.r.n*. Second ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2017.

17. Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi. İstanbul Tıp Kitapevi Yayınları, 2017.
18. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Cerrahi Anatomi ve Teknik. (Çeviri: Seven R, Yaltı T, Erbil Y, Değerli Ü) Nobel Tıp Kitabevleri, 2000.
19. Andall RG, Matusz P, du Plessis M, Ward R, Tubbs RS, Loukas M. The clinical anatomy of cystic artery variations: a review of over 9800 cases. Surg Radiol Anat. 2016;38(5):529-539.
20. Blumgart L. Video Atlas Liver Biliary and Pancreatic Surgery. 2011.
21. Haisley KR, Hunter JG. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. In: Brunicaardi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. eds. Schwartz's Principles of Surgery, 11e. McGraw Hill; 2019.
22. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13ed. Elsevier, 2016.
23. Önür N, Beyler AR. Safra asitleri metabolizması, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 54. Sayı 1. 2001. 65-76.
24. Jones MW, Small K, Kashyap S, Deppen JG. Physiology, Gallbladder. [Updated 2021 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
25. Sterns EE. Clinical Thinking in Surgery. Appleton & Lange, 1988.
26. Damjanov I. The Hepatobiliary System. In: Pathology Secrets, 3e. Mosby, 2009;263-289.
27. Shaikh, NM. Gall Stones in Pediatric Population. In: Yan Q, Shen H. eds. Gallstones - Review and Recent Progress. IntechOpen; 2021.
28. Üstündağ G, Girgin N. Çocukluk Çağı Safra Kesesi Hastalıkları. Güncel Gastroenteroloji. 2007;11(4).
29. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012;6(2):172-187.
30. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. J Lipid Res. 2009;50:406-S411.
31. Njeze GE. Gallstones. Niger J Surg. 2013;19(2)49-55.
32. Nelson WE Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 21ed. Elsevier, 2020.
33. Üçok K, Mollaoğlu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü. Safra Sistemi Fizyolojisi. J Surg Arts. 2010;1.
34. Sayers C, Wyatt J, Soloway RD, Taylor DR, Stringer MD. Gallbladder mucin production and calcium carbonate gallstones in children. Pediatr Surg Int. 2007; 23.

35. Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs.* 2016;39(4):297-309.
36. Beyler AR, Uzunalimoglu Ö, Gören A, Özden A, Sipahi N, Kesim E, Dökmeci A. Türkiye’de normal populasyonda safra kesesi taşı prevalansı. *Gastroenteroloji.* 1993;4(3):434-437.
37. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR, Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States, *Gastroenterology.* 1999;117(3):632.
38. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1378-1382.
39. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiau J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 411-417.
40. Holcomb GW, Murphy JP, St Peter SD, Gatti JM, Ashcraft KW. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery. 7ed. Elsevier; 2020.
41. Fishman DS, Gilger MA. Diseases of the gallbladder, In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M. eds. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 5e. Elsevier Health Sciences; 2016.
42. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA.* 2005;293(3):330–339.
43. Festi D, Colecchia A, Larocca A, Villanova N, Mazzella G, Petroni M.L, Romano F, Roda E. Review: low caloric intake and gall-bladder motor function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2000;14:51-53.
44. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgraduate Medical Journal.* 2001;77:221-229.
45. Poddar U. Gallstone Disease in Children. *Indian Pediatrics.* 2010; 47.
46. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology.* 1990: 1772-1778.
47. Ateş B, Ünal İ. Kolesistit, Safra Taşları, Risk Faktörleri ve Beslenme İlişkisi. *Güncel Gastroenteroloji.* 2016; 20(3).
48. Elwood DR. Cholecystitis. *Surg Clin N Am.* 2008; 88: 1241-52.
49. Giefer MJ, Kozarek RA. Gallstone Disease in Children. In: Murray K., Horslen S. (eds) *Diseases of the Liver in Children.* Springer, 2014.
50. Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. Acute Cholecystitis Treated by Early and Delayed Surgery. A Controlled Clinical Trial. *Scand J Gastroenterol.* 1978;13(6).

51. Rakić M, Patrlj L, Kopljarić M, et al. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3(5):221-226.
52. Murphy MC, Gibney B, Gillespie C, Hynes J, Bolster F. Gallstones top to toe: what the radiologist needs to know. *Insights Imaging.* 2020;11(1).
53. Walker WA. *Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology Diagnosis Management.* 4th ed. Hamilton Ont BC Decker; 2004.
54. Clavien PA, Baillie J. *Diseases of the gallbladder and bile ducts: diagnosis and treatment* (2nd ed.). John Wiley & Sons. 2006.
55. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029-5034.
56. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. In: StatPearls Publishing; 2022.
57. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146-181.
58. 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):218-221.
59. De U. Evolution of cholecystectomy. *Indian Journal of Surgery.* 2004;66(2).
60. Newman KD, Marmon LM, Attorri R, Evans S. Laparoscopic cholecystectomy in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 1991;26:1184-5.
61. Currò G, Iapichino G, Lorenzini C, Palmeri R, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in children with chronic hemolytic anemia. Is the outcome related to the timing of the procedure? *Surg Endosc.* 2006;20(2):252-255.
62. Miltenburg DM, Schaffer R 3rd, Breslin T, Brandt ML. Changing indications for pediatric cholecystectomy. *Pediatrics.* 2000;105(6).
63. Coran AG, Adzick NS. *Pediatric Surgery.* 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier Mosby; 2012.
64. Briggs KB, Fraser JA, Svetanoff WJ, et al. Review of Perioperative Prophylactic Antibiotic Use during Laparoscopic Cholecystectomy and Subsequent Surgical Site Infection Development at a Single Children's Hospital. *Eur J Pediatr Surg.* 2022;32(1):85-90.
65. Uzunköy A. Cerrahi Branşlara Göre Yapılan çocuk yaş grubunda Ameliyatlarda Antibiyotik Profilaksi Klavuzu. Yıl 2008, Cilt 5, Sayı 1, 43-54, 01.04.2008.
66. Mattei P, Nichol PF, Rollins IIMD, Muratore CS. *Fundamentals of Pediatric Surgery: Second Edition.* Springer International Publishing, 2017.
67. Khatri VP, Asensio JA. *Operative Surgery Manual.* Saunders, 2003.

68. Puri P, Höllwarth ME. Pediatric Surgery. Second ed. Springer; 2019.
69. Asbun HJ, Shah MM, Ceppa EP, Auyang ED. The Sages Manual of Biliary Surgery. Springer; 2020.
70. Wauben LS, Goossens RH, van Eijk DJ, Lange JF. Evaluation of protocol uniformity concerning laparoscopic cholecystectomy in the Netherlands. *World J Surg.* 2008;32(4):613-20.
71. The SAGES Safe Cholecystectomy Program. 2015 [Internet]. Available from [cited Sep 2022]: <https://www.sages.org/safe-cholecystectomy-program>
72. Aydemir A, Şöhret C, Eren M. Kolelitiazisli Çocuk Olguların Değerlendirilmesi:10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi. *Osmangazi Journal of Medicine* 2020;42(4):398-403.
73. Bogue CO, Murphy AJ, Gerstle JT, Moineddin R, Daneman A. Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3):303-308.
74. Yıldız T, İlce Z, Turan G, Yucak A, Elmas B, Alan C. Place of Cholecystectomy in Children with Uncomplicated Gallstones. *Iran J Pediatr.* 2019;29(2).
75. Serdaroğlu F, Koca YS, Saltık F, Koca T, Dereci S, Akçam M, Akçam FZ. Gallstones in childhood: etiology, clinical features, and prognosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2016.
76. Lee YJ, Park YS, Park JH. Cholecystectomy is Feasible in Children with Small-Sized or Large Numbers of Gallstones and in Those with Persistent Symptoms Despite Medical Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020 Sep;23(5):430-438.
77. Poffenberger CM, Gausche-Hill M, Ngai S, Myers A, Renslo R. Cholelithiasis and its complications in children and adolescents: update and case discussion. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(1):68-78.
78. Demirel BD, Hancıoğlu S, Yağız B, Bıçakçı Ü, Arıtürk ME, Bernay RF. Changing risk factors and surgical outcomes of cholecystectomy in children through the years: our 10-year experience. *Turkish Association of Pediatric Surgeons.* 2020.
79. Fradin K, Racine AD, Belamarich PF. Obesity and symptomatic cholelithiasis in childhood: epidemiologic and case-control evidence for a strong relation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):102-106.
80. Frybova B, Drabek J, Lochmannova J, et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One.* 2018;13(5).
81. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(1):66-70.

82. Sarrami M, Ridley W, Nightingale S, Wright T, Kumar R. Adolescent gallstones-need for early intervention in symptomatic idiopathic gallstones. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(5):569-574.
83. Vanderlinden W, Lindeloef G. The Familial Occurrence Of Gallstone Disease. *Acta Genet Stat Med.* 1965;15:159-164.
84. Sarin SK, Negi VS, Dewan R, Sasan S, Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology.* 1995;22(1):138-141.
85. Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: a national multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2008;14(9):1383-1388.
86. Karami H, Kianifar HR, Karami S. Cholelithiasis in Children: A Diagnostic and Therapeutic Approach. *J Pediatr Rev.* 2017;5(1).
87. Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology.* 2006;43(6):1276-1283.
88. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology.* 1999;30(1):6-13.
89. Buck M. Use of Ursodiol in Infants and Children. *Pediatric Pharmacotherapy.* 2009; 25(2).
90. Kotb MA, Mosallam D, Basanti CWS, et al. Ursodeoxycholic acid use is associated with significant risk of morbidity and mortality in infants with cholestasis: A strobe compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7).
91. Kirsaciloglu CT, Çuhacı Çakır B, Bayram G, Akbıyık F, Işık P, Tunç B. Risk factors, complications and outcome of cholelithiasis in children: A retrospective, single-centre review. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(10):944-949.
92. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):429-453.
93. Herzog D, Bouchard G. High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric patients of a North American tertiary care center. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1544-1548.
94. 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):82-88.
95. Pogorelić Z, Aralica M, Jukić M, Žitko V, Despot R, Jurić I. Gallbladder Disease in Children: A 20-year Single-center Experience. *Indian Pediatr.* 2019;56(5):384-386.

96. Diehl AK, Holleman DR Jr, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1674-1678.
97. Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small Gallstone Size and Delayed Cholecystectomy Increase the Risk of Recurrent Pancreatobiliary Complications After Resolved Acute Biliary Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(3):777-783.
98. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol.* 2017;52(3):276-300.
99. Currò G, Meo A, Ippolito D, Pusiol A, Cucinotta E. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? *Ann Surg.* 2007;245(1):126-129.
100. Tannuri AC, Leal AJ, Velhote MC, Gonçaves ME, Tannuri U. Management of gallstone disease in children: a new protocol based on the experience of a single center. *J Pediatr Surg.* 2012;47(11):2033-2038.
101. Agrawal V, Tiwari A, Sharma D, Agrawal R. Etiology-Based Decision-Making Protocol for Pediatric Cholelithiasis. *Indian Pediatr.* 2021;58(8):729-732.
102. Badru F, Saxena S, Breeden R, Bourdillon M, Fitzpatrick C, Chatoorgoon K, Greenspon J, Villalona G. Optimal timing of cholecystectomy in children with gallstone pancreatitis. *J Surg Res.* 2017;215:225-230. .
103. Khoo AK, Cartwright R, Berry S, Davenport M. Cholecystectomy in English children: evidence of an epidemic (1997-2012). *J Pediatr Surg.* 2014;49(2):284-288.
104. Strasberg SM, Brunt LM. The Critical View of Safety: Why It Is Not the Only Method of Ductal Identification Within the Standard of Care in Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2017;265(3):464-465.
105. Iwashita Y, Hibi T, Ohyama T, et al. Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(11):591-602.
106. Asbun HJ, Shah MM, Ceppa EP, Auyang ED. *The Sages Manual of Biliary Surgery.* Springer. 2020.
107. Nassar AHM, Hodson J, Ng HJ, et al. Predicting the difficult laparoscopic cholecystectomy: development and validation of a pre-operative risk score using an objective operative difficulty grading system. *Surg Endosc.* 2020;34(10):4549-4561.
108. Nidoni R, Udachan TV, Sasnur P, Baloorkar R, Sindgikar V, Narasangi B. Predicting Difficult Laparoscopic Cholecystectomy Based on Clinicoradiological Assessment. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12).
109. Schrenk P, Woisetschläger R, Rieger R, Wayand WU. A diagnostic score to predict the difficulty of a laparoscopic cholecystectomy from preoperative variables. *Surg Endosc.* 1998;12(2):148-150.

110. Memon MA, Deeik RK, Maffi TR, Fitzgibbons RJ Jr. The outcome of unretrieved gallstones in the peritoneal cavity during laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis. *Surg Endosc.* 1999;13(9):848-857.
111. Sarli L, Pietra N, Costi R, Grattarola M. Gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 1999;23(11):1186-1190.
112. Karabulut Z, Güler Y, Doğan P, Şengül S, Çalış H. What Should be Done for Perforation of the Gallbladder During Laparoscopic Cholecystectomy: Prophylaxis or Treatment? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2021;31(1):54-60.
113. Muduly DK, Satyanarayana Deo SV, Shukla NK, Kallianpur AA, Prakash R, Jayakrishnan T. Gall bladder cancer in a child: a rare occurrence. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(4):653-654.

