

Çocukluk Çağı Safra Kesesi Hastalıkları

Gonca ÜSTÜNDAĞ, Nurten GİRGIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Çocukluk çağı safra kesesi hastalıklarının prevalansı son 20 yılda belirgin olarak artmıştır (1). Non-invaziv bir tanı yöntemi olan ultrasonografinin yaygın kullanımı ile daha önce nadir olduğu düşünülen safra kesesi hastalıklarının sanıldığından daha sık olduğu anlaşılmıştır.

Safra kesesi düz kastan oluşan, karaciğer sağ ve sol loblarının birleşim yerinde, karaciğer alt yüzeyinde girintili kısmında yerleşen veziküler bir organdır.

Karaciğerde üretilen ve bir kısmı safra kesesinde depolanan safra asitlerinin başlıca iki önemli görevi vardır:

1. Bilirubin gibi endojen, ilaç, boya gibi eksojen maddelerin vücuttan atılımını sağlamak
2. Gıdalar ile alınan lipidlerin ve yağda eriyen vitaminlerin emilimini sağlamaktır.

Safra asitlerinin içeriğini büyük oranda su (%82), safra asitleri (primer, sekonder, tersiyer) (%12), fosfolipidler (%4), kolesterol (%0.4) ve diğer maddeler (bilirubin, elektrolitler, ilaçlar vs) oluşturur. Safra asitlerinin salınımında besinin duodenuma ulaşması ile birlikte salınan kolesistokinin, sekretin, motilin gibi maddelerin yanı sıra, vagal uyarı gibi nöral uyaranlar da etkilidir. Safra asitleri ve kolesterol terminal ileumdan emilerek enterohepatik dolaşım ile tekrar karaciğere döner. Barsaklara geçen safra miktarı yaş ile artar. Bu miktar

küçük çocuklarda yaklaşık 100 ml iken, daha büyük çocuklarda 1000 ml'ye kadar artabilir (2). Safra kesesi hacmi de yaş ile birlikte artmaktadır. Prematür bebeklerde 2-3 ml iken, adolesanlarda yaklaşık 50 ml'dir.

SAFRA KESESİ TAŞLARI

Çocuklarda ilk safra kesesi taşı 1737'de Gibson tarafından tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda çocuklarda safra taşı prevalansını belirlemek üzere yapılan bir çalışmada; tüm kolesistektomilerin %1'inin 15 yaş altı çocuklarda yapıldığı ve safra kesesi taşlarının çocuklarda sanıldığından daha sık olduğu bildirilmiştir (3, 4).

Kolelitiasis insidansı yaş ile birlikte artış gösterir ve puberte sonrasında kızlarda erkeklere oranla 4 kat daha fazla görülür (5).

Safra taşları yapılarına göre kolesterol ve pigment taşları olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Pigment taşları da kendi arasında siyah ve kahverengi olarak ikiye ayrılır. Çocuklarda pigment taşları daha sıktır. Bir çalışmada safra taşı olan 693 çocukta taşlar analiz edildiğinde %72'sinin pigment, %17'sinin kolesterol, %11'inin ise bilinmeyen yapıda olduğu belirtilmiştir (2).

Safra taşı oluşumunda başlıca 4 faktör önemlidir:

1. Safra içeriğinin değişmesi
2. Nükleasyon (kolesterol monohidrat kristallerinin çökmesi)
3. Safra kesesi motilitesinin değişmesi
4. Enfeksiyonlar

Kolesterol Taşları: Daha çok adölesan yaştaki çocuklarda oluşan taş cinsidir. Kolesterol taşları sarı-beyaz renkli, yuvarlak, çok sayıda ve kolesterol içerikleri en az %50 olan taşlardır. Saf kolesterol taşları olabileceği gibi, kolesterolün bilirubin, kalsiyum tuzu, yağ asitleri ile birleşmesiyle oluşan mikst kolesterol taşları da görülebilir. Kalsiyum içerikleri düşük olduğundan radyopak değildirler. Kolesterol taşları obezite, hamilelik, kronik safra asit malabsorbsiyonuna neden olan ileal rezeksiyon, Crohn hastalığı, parenteral beslenme gibi durumlarda oluşur (6).

Pigment Taşları: Bebek ve küçük yaş grubundaki çocuklarda safra taşlarının çoğunluğu pigment taşlarıdır. Siyah pigment taşları daha çok serbest bilirubin kalsiyum ile birleşerek kalsiyum bilirubin şeklinde safra kesesi içerisinde çökmesiyle oluşur. Kalsiyum içerikleri fazla olduğundan %50-75 oranında radyopaklardır. Özellikle orak hücreli anemi, herediter sferositoz, talasemi major ve kalp kapağı replasmanı gibi kronik hemoliz, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının bozulduğu kısa barsak sendromu, Crohn hastalığı ve paraziter enfestasyonlar pigment taşlarının oluşumuna neden olur.

Kahverengi pigment taşlarının oluşumunda ise safra kesesinde oluşan staz ve üzerine eklenen enfeksiyonlar çok önemli rol oynar. Asya ülkelerinde *Ascaris lumbricoides* gibi parazitler, batı ülkelerinde ise *E. coli*, stafilokok, sitrobakter, enterobakter ve *Salmonella wirchow* gibi etkenler safra taşı oluşumuna neden olurlar. Safra kesesinde staz olduğunda bu bölgeye ulaşan bakterilerden salınan β -glukuronidazın, bilirubini suda çözünmeyen formuna dönüştürmesi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bu taşlar daha çok koledokta oluşurlar ve radyopak değildirler (7, 8).

Çocukluk çağında safra taşı ve çamurunun sık görüldüğü önemli bir hastalık grubu da parenteral beslenme uygulanan çocuklardır. Parenteral beslenme sırasında safra taşı oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bozulmasının ve safra kesesi motilitesinde çok önemli olan kolesistokinin uyarısının olmamasının taş oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (9).

Parenteral beslenmenin süresi uzadıkça taş/çamur oluşma riski de artmaktadır. Bir çalışmada 3 haftadan uzun süre parenteral beslenme uygulanan hastaların %50'den fazlasında safra taşı oluşumu saptanmıştır (3, 9). Bu nedenle özellikle uzun süreli parenteral beslenme planlanan hastalara az miktarda da olsa enteral beslenmenin uygulanması önerilmektedir.

Safra taşı oluşumu için diğer risk faktörleri olarak hızlı kilo kaybı, diyabet, kistik fibrosis ve safra tuzlarının kaybına neden olan terminal ileitis, ileal rezeksiyon gibi hastalıklar sayılabilir. Ayrıca furosemid, oktrotid, siklosporin, takrolimus ve ceftriakson gibi ilaçların kullanımı sonrasında da safra taşı/çamuru oluşabilmektedir. Bu ilaçlar içerisinde özellikle seftriaksonun albümine bağlı bilirubini serbestleştirerek suda çözünmeyen bilirubin oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (3, 10).

Klinik

Safra taşı olan çocukların bazılarında hiçbir belirti olmadan, ultrasonografik inceleme ile tesadüfen saptanabileceği gibi, bazı çocuklar kramp tarzında sağ yan ağrısı, bulantı, kusma ile karakterli 'biliyer kolik' ile başvurabilirler. Bu tabloya ateş ve sarılık eklenmesi durumunda kolanjit ve koledokta taş olabileceği akla gelmelidir. Pankreatit ve enterik fistülleşme sonucunda oluşan safra taşı ileusu da diğer klinik durumlardır.

Safra taşları çok değişik klinik bulgularla beraber olabileceğinden ayırıcı tanıda mutlaka hepatit, pankreatit, apandisit ve pyelonefrit gibi hastalıklar düşünülmelidir.

Tanı

Safra taşlarının tanısında direkt karın grafileri çocuklarda daha sık kullanılır. Erişkinlerde safra taşlarının ancak %10-15'i radyopakken, çocuklarda bu oranın %50'ye kadar çıktığı bildirilmiştir. Ancak ultrasonografinin daha pratik ve non-invaziv olması, safra kesesi duvar kalınlığı, koledok, intrahepatik safra yolları gibi birçok ilgili organı değerlendirebilme imkanı sağlaması safra kesesi hastalıkları tanısında sıklıkla tercih edilme nedenidir. Ultrasonografinin safra taşlarını % 95-100 oranında tespit ettiği bildirilmiştir.

Kolesistografi, magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) gibi diğer tanı yöntemleri de çocuklarda nadir kullanılmaktadır (11).

Tedavi

Son yıllarda gestasyon haftası daha küçük prematüre bebeklerin ve geniş barsak rezeksiyonu yapılmış çocukların yaşatılabilmesi nedeni ile parenteral beslenme daha sık ve uzun süre uygulanmaktadır. Bu nedenle süt çocukluğu döneminde (0-12 ay) safra taşları daha sık görülmektedir. Ancak süt çocuklarında safra taşı olduğunda tedavi yaklaşımı büyük çocuk ve erişkinlerden farklıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda semptomu olmayan süt çocuklarında taşların kendiliğinden gerileyebileceği ve bu yaştaki çocuklarda kolesistektomi için acele edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (7, 12).

Orak hücreli anemi, talasemi majör gibi hemolitik hastalıklarda hemoliz süresi uzadıkça safra taşı oluşma riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle hemolitik anemisi olan hastalara asemptomatik olsalar da kolesistektomi önerilmektedir (13, 14).

Ursodeoksikolik asit ve kenodeoksikolik asit hepatositlerde endojen kolesterol sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Kenodeoksikolik asitin diare, aminotransferaz yüksekliği gibi yan etkileri olması nedeniyle ursodeoksikolik asit daha sık kullanılmaktadır. Ursodeoksikolik asit tedavisinin de maliyetinin yüksek olması ve ilaç kesildiğinde 3-5 yıl içinde taşların tekrarlaması en önemli dezavantajlarıdır (15).

Litotripsi (taş kırma) yöntemi, genellikle erişkinlerde 2 cm'den büyük ve tek taşların tedavisinde tercih edilirken çocuklarda pankreatit, kolesistit gibi ciddi yan etkileri nedeniyle nadiren uygulanmaktadır.

Kolesterol taşlarının kimyasal disolusyon tedavisinde kullanılan methyl tertbutyl eter ile erişkinlerde başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen ciddi yan etkileri nedeni ile çocuklarda kullanılmamaktadır (16).

TAŞSIZ KOLESİSTİT

Safra kesesinin distansiyonu ve inflamasyonu sonucu gelişen, patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Daha çok genel durumu düşük çocuklarda görülür. Etyolojisinde; pnömoni, sepsis, travma, yanık, askaris ve giardia enfestasyonları, safra yolları anomalileri yer alır. İmmüsupresif hastalarda sitomegalovirüs (CMV), kandida, aspergillus gibi fırsatçı mikroorganizmalar da etken olarak saptanmıştır. Ayrıca epizodik iskemi veya hipoperfüzyonun yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda taşsız kolesistite neden olabileceği bildirilmiştir (2).

Taşsız kolesistitte hasta sağ üst kadranda ağrısı, kusma, bulantı ve ateş ile başvurabilir. Fizik incelemede yaygın sağ üst kadranda hassasiyeti ve kitle palpe edilebilir. Klinik olarak apendisit, enfeksiyöz hepatit, koledok kisti, yaygın peritonit ile karışabilir. Ultrasonografik incelemede safra kesesi distansiyonu, duvar kalınlaşması ve intraluminal debris ekojenitesi görülebilir. Safra kesesi duvar kalınlığı artışının akut inflamasyonun bir göstergesi olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Tekrarlanan ultrasonografik incelemelerin akut kolesistit tanısında daha değerli olduğu bildirilmektedir. Safra kesesi duvar kalınlığının lokal inflamatuvar cevabın göstergesi olabileceği gibi sistemik bir olayın da yansıması olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle tanı, ultrasonografik ve klinik bulguların eşliğinde konmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek akut apandisit, peritonit gibi hastalıklar dışlandıktan sonra, ultrasonografik inceleme de tanıyı destekliyorsa ağızdan alım kesilip, nazogastrik dekompresyon, geniş spektrumlu antibiyotikler, sıvı-elektrolit desteği ile tıbbi tedaviye başlanır. Taşsız kolesistit tanısı zor olmakla birlikte, şüphelenildiğinde mutlaka hasta kli-

nik ve laboratuvar olarak yakından izlenmeli, tıbbi tedaviye cevap alınamayan hastalarda safra kesesi nekrozu, perforasyonunu engellemek amacıyla geç kalınmadan kolesistektomi planlanmalıdır.

SAFRA KESESİ HİDROPSU

Taş, konjenital anomali ve inflamasyon olmadan safra kesesinin belirgin distansiyonudur. Etyopatogenezi tam olarak bilinmese de, mukus salgınının artması ile sistik kanalın tıkanması ve kesenin tam olarak boşalamamasına neden olarak düşünülen hastalıklar Tablo 1’de belirtilmiştir. Yenidoğanlarda safra kesesi hidropsu sepsise, parenteral beslenmeye ikincil gelişirken daha büyük çocuklarda geçirilmiş streptokokal, stafilokokal, viral enfeksiyonlar, Kawasaki hastalığı, Henoch-Schönlein purpura gibi hastalıklar neden olarak sayılabilir (17). Akut safra kesesi hidropsunun klinik belirti ve bulguları; karın ağrısı, bulantı, kusma, bazen sarılık ve sağ üst kadranda ele gelen kitledir. Olguların bir çoğunda cerrahi tedaviye gerek olmadan safra kesesi distansiyonu kendiliğinden düzelmektedir.

Safra kesesi hidropsunun tedavisi; sıvı elektrolit desteği, geniş spektrumlu antibiyotikler ve nazogastrik dekompresyon gibi destekleyici tedavilerdir. Çok nadiren klinik durumunda kötüleşme olan hastalarda kolesistektomi tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir.

SAFRA KESESİ KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Safra kesesi konjenital anomalileri nadir olmakla

Tablo 1. Safra kesesi hidropsunun eşlik ettiği hastalıklar

YENİDOĞAN	ÇOCUK
• Sepsis	• Kawasaki hastalığı
• TPN	• Mezenterik adenit
• Alfa 1-antitripsin eksikliği	• Viral hepatit
• Açlık	• Streptokokal farenjit
	• Stafilokokal enfeksiyon
	• Henoch-Schonlein purpura
	• Hipokalemi
	• Sjögren sendromu
	• Nefrotik sendrom

birlikte, çoğu kez görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen saptanır. Safra kesesi yokluğu ekstrahepatik biliyer atrezi ile birlikte olabileceği gibi izole de olabilmektedir. İkili, üçlü safra kesesi de olgu sunumu olarak bildirilmiştir. Klinik olarak önemi, safra taşı oluşumuna neden olmalarıdır. Rudimente safra kesesi ise daha çok kistik fibrosis gibi hastalıklarda tekrarlayan kolanjit ataklarına ikincil görülebilir. Safra kesesinde pankreas, adrenal gibi ektopik doku varlığı da bildirilmiştir (18). Safra kesesi konjenital anomalileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

SAFRA KESESİNİN DİĞER HASTALIKLARI

Safra kesesi neoplazmları; çocuklarda çok nadirdir. Safra kesesi polipleri izole olabileceği gibi Peutz-Jeghers sendromunda da bildirilmiştir. Poliplerin klinik olarak önemi; malignleşme riskleridir. Büyükse ve uzun süre kolesistit zemininde gelişmiş ise bu risk yüksektir.

Porselen safra kesesi; uzun süre devam eden inflamasyona ikincil safra kesesi duvarının kalsifikasyonu ile karakterizedir. Çocukluk çağında daha çok adölesan yaş grubunda görülmektedir. Karsinoma gelişme riski yüksek olduğundan kolesistektomi önerilmektedir.

Kolesterolosis; trigliserid ve kolesterol esterlerinin safra duvarı lamina propriasındaki makrofajlarda depolanması sonucu oluşur. Yaygın veya yama tarzında olabilir.

Safra kesesi adenomyosis; muskularis mukozanın intramukozal divertikül oluşturacak şekilde benign hiperplazisidir.

Tablo 2. Safra kesesi konjenital anomaliler

• Safra kesesi yokluğu (agenesis)
• Safra kesesi hipoplazisi
• Safra kesesinde heteretopik doku (mide, hepatik, adrenal, pankreatik, tiroid)
• Çok sayıda safra kesesi (double, triple)
• Bölünmüş safra kesesi
• Safra kesesinde divertikül
• Safra kesesi yanlış yerleşimi
• Gezici safra kesesi

KAYNAKLAR

1. Broderick A, Sweeney BT. Gallbladder Disease, In: Walker AW, Goulet O, Kleinman R, Sherman P, Schneider BJ, Sanderson IR, Editors Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th ed. Hamilton. BC Decker 2006; 1551-65.
2. Wyllie R, Hyams JS. Diseases of the gallbladder, In: Gilger MA, Editors Pediatric Gastroenterology and Liver Disease. 3rd ed. Philadelphia. Saunders 2006; 989-1001.
3. Friesen CA, Robert CC. Cholelithiasis: clinical characteristics in children, case analysis and literature review. *Clin Pediatr* 1989; 28: 294-8.
4. Waldhausen JHT, Benjamin DR. Cholecystectomy is becoming an increasingly common operation in children. *World J Surg* 1999; 177: 364-7.
5. Kaechele V, Wabitsch M, Thieme D. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescent: Influence of the degree of obesity, sex and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 66-70
6. Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1063-73.
7. Reif S, Sloven DG, Lebenthal E. Gallstones in children: characteristics by age, etiology and outcome. *Am J Dis Child* 1991; 146: 105-8.
8. Beiler HA, Kuntz C, Eckstein TM. Cholecystolithiasis and infection of the biliary tract with *Salmonella* - a very rare case in early childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 369-71.
9. Roslyn JG, Berquist WE, Pitt HA. Increased risk of gallstones in children receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1983; 71: 784-8.
10. Sanders G, Kingsnorth AN. Gallstones. *BMJ* 2007; 335: 295-9.
11. Gilger MA. The role of ERCP in children. *Pr Gastroenterol* 1996; 20: 11-20.
12. Holcomb GW, Naffis D. Laparoscopic cholecystectomy in infants. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 86-7.
13. Tamary H, Aviner S, Freud E. High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 952-4.
14. Curro G, Meo A, Ippolito D. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease early or delayed cholecystectomy? *Annals of Surgery* 2007; 245: 126-9.
15. Colecchia A, Mazzella G, Sandri L. Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5336-43.
16. Sokal EM, Bilderling G De, Clapuyt P. Extracorporeal shock-wave lithotripsy for calcified lower choledocholithiasis in an 18 month old boy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 391-4.
17. Suddleson EA, Reid B, Wolley MM. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surgery* 1987; 22: 956-9.
18. Suell MN, Horton TM, Dishop MK. Outcomes for children with gallbladder abnormalities and sickle cell disease. *J Pediatr* 2004; 145: 617-21.