

DOI: 10.4274/tpa.45.119

Çocukluk çağında safra taşları: 60 olgunun geriye dönük incelenmesi

Gallstones in childhood: Retrospective analysis of 60 cases

Fatih Fakirullahoğlu, Gönül Dinler*, Ayhan Gazi Kalaycı*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Safra kesesinde taş nedeniyle izlenen çocuk hastaların geriye dönük olarak değerlendirilerek, yaş, cinsiyet dağılımları, risk etmenleri, klinik özellikleri ve hastalığın seyrinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ultrasonografik olarak safra kesesinde taş saptanan ve yaşları 0-18 yıl arasında olan 60 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Hastaların 38'i kız (%63,3) olup, ortalama yaşları $7,8 \pm 5,1$ yıl (0,25-18 yıl) idi. Otuz dört (%56,7) hastada altta yatan risk etmeni belirlenirken (15 seftriyaon kullanımı, altı hemolitik hastalık, beş Down sendromu, dört şişmanlık, iki total parenteral beslenme ve sepsis, birer enflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı), 26 (%43,3) hastada herhangi bir risk etmeni saptanamamış ve idiyopatik olarak değerlendirilmiştir. En az üç ay izlemi yapılabilen 46 olgunun sekizinin (%17,4) kolesistektomiye gittiği, 16'sında (%34,8) taşın devam ettiği ve 24'ünde (%52,2) taşın kaybolduğu gözlenmiştir. Seftriyaona bağlı gelişen tüm taşların kaybolduğu izlenmiş ve bu olgular hariç tutulduğunda taşın kaybolma oranı %28,3 bulunmuştur. Ursodeoksikolik asit tedavisi ile hastaların %69,2'sinde yakınmaların düzeldiği izlenmiştir. Beş olguda (%8,3) safra taşı ile ilgili komplikasyonlar gözlenmiştir.

Çıkarımlar: Çocuklarda safra kesesi taşları eskiye oranla daha sık rastlanmaktadır. Risk etmeni olarak ilk sırada seftriyaon kullanımı, ikinci sırada da hemolitik hastalıklar gelmekte, ancak olguların yaklaşık yarısı hala idiyopatik olarak kalmaktadır. Özellikle risk grubundaki hastaların safra taşı ve komplikasyonları açısından yakın izlenmesi gereklidir. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 119-23*)

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı, safra kesesi taşı, safra taşı, seftriyaon, ursodeoksikolik asit

Summary

Aim: The purpose of this study was to documentation of the characteristics of children with cholelithiasis by means of age, sex, clinical manifestations and risk factors.

Material and Method: Sixty cases (aged 0-18 years) with ultrasonographic evidence of cholelithiasis were enrolled in the study.

Results: Mean age of the patients was 7.8 ± 5.1 years (range: 0.25-18 years), 38 (63.3%) of them were females. Underlying risk factors were identified in 34 (56.7%) of cases (15 ceftriaxone use, six hemolytic diseases, five Down's syndrome, four obesity, two total parenteral nutrition and sepsis, one inflammatory disease and one chronic cholestatic liver disease). No etiology could be found in 26 (43.3%) patients who were defined as idiopathic. Of 46 patients who were followed at least for three months, eight (17.4%) had cholecystectomy, 16 (34.8%) showed differences in stone size and the stones were resolved in 24 patients (52.2%). When the cases related to ceftriaxone use were excluded, the percentage of the disappearance of the stones was found to be 28.3%. Ursodeoxycolic acid was effective on resolution of symptoms in 69.2% of patients. The complications of gallstones were recorded in five (8.3%) patients.

Conclusions: Cholelithiasis is more common in children than previously thought. The most common risk factors are ceftriaxone use and hemolytic diseases but about half of the cases are still idiopathic. There is a need for close monitoring of patients in especially risk groups because of gallstone development and its complications. (*Türk Arch Ped 2010; 45: 119-23*)

Key words: Childhood, cholelithiasis, ceftriaxone, gallstones, ursodeoxycolic acid

Giriş

Safra kesesi taşı (kolelityaz) ve koledok taşı (koledokolityaz) son zamanlara kadar çocuklarda nadir görülürken, ultrasonografinin (USG) yaygın olarak kullanıma girmesi ile

çocuklarda da daha sık görülmeye başlanmıştır. Safra taşı epidemiyolojisine ait bilgilerimiz daha çok erişkin yaş gruplarına aittir ve sıklığı Avrupa'da %10-15, Afrika ve Asya'da %3-5 civarında bildirilmektedir (1). Hastaların bir kısmı bulgusuz seyrettiğinden hastalığın gerçek sıklığını belirlemek

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gönül Dinler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Kurupelit, 55139, Samsun, Türkiye Tel.: +90 362 312 1919 Faks: +90 362 457 6041 E-posta: dinlerg@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 22.02.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.04.2010

zordur. Yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda çocuklardaki sıklığı %0,13 ile 0,5 arasında bildirilmiştir (2,3). Ultrasonografik verilerin geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada ise %1,9 gibi daha yüksek oranlarda saptanmıştır (4).

Erişkinlerde en sık kolesterol taşları görülürken, çocuklarda daha çok hemolitik hastalık zemininde gelişen pigment taşları izlenmektedir. Hemolitik hastalıklardan başka, şişmanlık, erken doğum, sepsis, total parenteral beslenme (TPN), kronik karaciğer hastalıkları, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromu, kistik fibroz ve ilaçlardan diüretik ve seftriakson kullanımları gibi risk etmenleri tanımlanmıştır. Etiolojide en büyük grubu oluşturan hemolitik hastalıkların oranı %20'yi geçmezken, çoğu olguda bir risk etmeni saptanamamaktadır (2-5).

Bu çalışmada, son beş yılda bölümümüzde safra kesesi taşı nedeniyle izlenen hastaların yaş, cinsiyet dağılımları, yaş gruplarına göre etiolojik etmenleri, klinik özellikleri ve hastalığın seyrinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümünde, Eylül 2004-Eylül 2009 tarihleri arasında safra taşı tanısı ile izlenen hastalar poliklinik kayıt defterinden belirlendi ve dosyaları incelendi. Ultrasonografik olarak safra kesesinde akustik gölge oluşturan taş saptanmış, yaşları 0-18 yıl arasında olan hastalar çalışmaya alındı. Lümen içerisinde ekojenik çökelti olarak tanımlanan, akustik gölge vermemesiyle taştan ayrılan safra çamuru olguları çalışma dışı bırakılırken, taş ve çamurun beraber olduğu olgular taş olarak kabul edildi ve çalışmaya alındı.

Hastalar yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, fizik inceleme bulguları, vücut kitle indeksi, eşlik eden hastalıklar, ailede safra taşı öyküsü, son üç ay içinde seftriakson kullanma öyküsü, laboratuvar tetkikleri, karın USG bulguları, takip ve tedavi yaklaşımları ile sonuçları açısından değerlendirildi. Etiolojiye yönelik yapılan tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma, direkt coombs, transaminazlar, gama-glutamyl transferaz, total protein, albumin, total - direkt bilirubin, total kolesterol, trigliserit ve serüloplazmin sonuçları dosya bilgilerinden kayıt edildi. Safra taşı için risk etmeni saptanamayan hastalar idiyopatik olarak kabul edildi.

Hastalar yaşa göre dört (Grup 1: <1 yaş, Grup 2: 1-5 yaş, Grup 3: 6-11 yaş, Grup 4: 12-18 yaş) gruba ayrıldı. Dosya bilgilerinden, başvuru sırasında hastaların yakınmalarının olup olmadığı belirlendi. Sağ üst ve orta bölgede karın ağrısı, kolik tarzı ağrı, kusma ve sarılık safra taşına özgü yakınmalar (tipik), bunların dışında yeri belirlenemeyen, yaygın karın ağrısı, bulantı, ishal, ateş vb. diğer yakınmalar ise atipik yakınmalar olarak adlandırıldı. Hastalar tanı sırasında ya da izlemlerinde gelişen komplikasyonlar açısından da değerlendirildi. Sağ üst kadranda ağrısı ile birlikte ateş yüksekliği ve lökositoz olması kolesistit, yanı sıra tıkanma

sarılığının olması kolanjit olarak değerlendirildi. Akut pankreatit tanısı ağrı, kusma ve serum amilaz ve lipaz değerlerinin normalin üç katından fazla yükselmesi ile konuldu.

Safra taşı tanısı konulduktan sonra hastaların dosyalarından izlemleri incelendi. İzlemlerinde, ursodeoksikolikasit (UDKA) tedavisi (15-20 mg/kg) alanlar, cerrahi verilenler ve herhangi bir tedavi almadan takip edilenler şeklinde değerlendirildi. Tanı tarihinden sonraki bir-üç aylık aralıklarla yapılan klinik ve ultrasonografik kontrolleri kaydedildi.

Elde edilen veriler SPSS 16.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve çözümlendi. Verileri değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edildi.

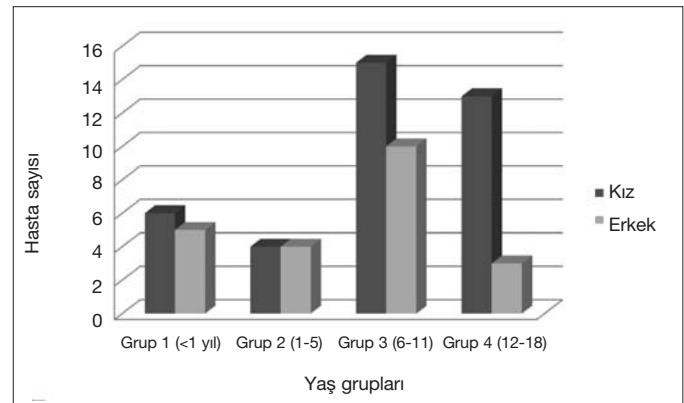
Bulgular

Safra kesesinde taş saptanan ve dosya bilgilerine ulaşılan 60 hastanın 38'i kız (%63,3) olup, ortalama yaşları $7,8 \pm 5,1$ yıl (0,25-18 yıl) idi. İlk üç yaş grubunda kız erkek sayıları benzerken, ergen yaş grubundaki (grup 4) hastaların çoğu (%81,2) kızdı. Hastaların 11'inde (%18,3) ailede safra taşı öyküsü mevcuttu. Ergen yaş grubundaki 16 hastanın beşinde (% 31) safra taşı öyküsü saptandı.

Yaş gruplarına göre bakıldığında bir yaşına kadar olan grup 1'de 11 olgu (%18,3) vardı, grup 3 (%41,7) ve grup 4 (%26,7) gibi ileri yaşlarda olgu sayısı daha fazlaydı ve bu son iki grupta kız cinsiyeti hakimdi (Grafik 1).

Hastalar başvuru sırasındaki yakınmalarına göre değerlendirildiğinde; 45'inin (%75) bulgu verdiği, 15'inin (%25) bulgusuz olduğu görüldü. Bulgusu olanların 21'i (%46,6) safra taşına özgü yakınmalar gösterirken (19 kusma, 10 kolik ağrı, 1 sarılık), 24'ünün yakınmaları atipikti. Hastaların yakınmaları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olgular safra taşı oluşumu için belirlenmiş risk etmenleri ve beraberinde bulunan hastalık açısından değerlendirildiğinde 15'inde (%25) seftriakson kullanımı, altı hasta da (%10) hemolitik hastalık saptanırken, beş hasta Down



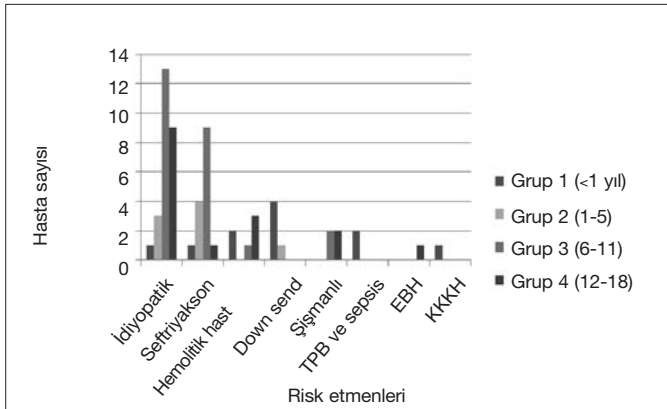
Grafik 1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

sendromu nedeniyle takip edilmekteydi. Şişmanlık (dört olgu), TPN ve sepsis (iki olgu), enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH) ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı (KKKH) birer olguda saptandı. Yirmialtı (%43,3) hastada herhangi bir risk etmeni saptanamadı ve idiyopatik olarak değerlendirildi (Grafik 2).

Altmış hastadan, en az üç ay izlemi tamamlanmış olan 46'sının ortalama takip süresi 10,6±9,84 ay (3-36) idi. Bu hastalardan sekizi (%17,4) kolesistektomiye (yedi laparoskopik, bir laparatomik) gitmişti. Geri kalanların 24'ünde (%52,2) taş kayboldu, 16'sında (%34,8) taş boyutlarında değişiklik izlenmedi. Seftriyakson kullanımına bağlı gelişen safra taşı olgularının izlemi tamamlanan 11'inin hepsinde taşın kaybolduğu görüldü, kaybolma süresi ortalama 6,4±7,0 ay, (1-23, ortanca 3 ay) idi. Bu 11 hasta dışlandığında, taşın kaybolma oranı %28,3 olarak saptandı.

Safra taşı olan hastaların 48'ine (%80) ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi başlanmıştı. Bu hastalardan ortalama 3,6±2,9 ay (1-12 ay) izlemi yapılan 37'sinin sonuçları değerlendirildiğinde, %32,3'ünde ortalama 4±2,9 ayda taşın kaybolduğu (seftriyakson alan beş hasta hariç), %69,2'sinin yakınmalarının düzeldiği izlendi. Risk etmenlerine göre taşın kaybolma durumuna bakıldığında; hemolitik hastalığı olanlarda ve Down sendromunda sırasıyla %60 ve %75 gibi yüksek oranlarda, şişmanlıkta %33,3, idiyopatik grupta %18,7 gibi daha düşük oranlarda taşın kaybolduğu, TPN-sepsis ve KKKH olan hastalarda ise hiç değişmediği gözlemlendi. Ursodeoksikolik asit tedavisi almayan 12 hastanın yarısından çoğunu (sekiz hasta) seftriyakson risk grubundaki hastalar oluşturduğundan tedavi alan ve almayan hastalar şeklinde istatistiksel bir karşılaştırma yapılamadı.

Hastaların beşinde (%8,3) safra taşı ile ilgili komplikasyonlar gözlemlendi. İkisinde kolesistit, bir hastada kolesistit ve pankreatit birlikte, birer hastada da kolanjit ve pankreatit izlendi. Üç olguda ilk başvuru sırasında bu komplikasyonlar varken ikisinde izlem sırasında gelişti, hepsine kolesistektomi yapıldı.



Grafik 2. Yaş gruplarına göre risk etmenleri

Tartışma

Son zamanlara kadar daha çok erişkin yaş grubunun hastalığı olarak bilinen safra taşı hastalıkları ile ilgili literatür bilgileri de çoğunlukla erişkinlere aittir. Ancak USG'nin artık

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, fizik ve laboratuvar bulguları

	Hastalar (n=60)	%
Yaş (ort±SD) yıl	7,8±5,1 (0,25-18)	-
Cinsiyet (K/E)	38/22	63,3/36,7
Pozitif aile öyküsü	11	18,3
Taş boyutu (ort±SD) mm	6,2±5,2 (2-22)	-
< 5 mm	23	38,3
6-10 mm	19	31,7
11-20 mm	17	28,3
> 20 mm	1	1,7
Taş sayısı		
Tek	24	40
Çoklu	36	60
Taş yerleşim yeri*		
Kesede	59	98,3
Koledokta	2	3,3
Yakınma		
Yok	15	25
Tipik	21	35
Atipik	24	40
Fizik muayene bulgusu		
Normal	33	55
Karında yaygın hassasiyet	9	15
Sağ üst kadrant hassasiyeti	6	10
Karaciğer büyüklüğü	8	13,3
Dalak büyüklüğü	3	5
Sarılık	5	8,3
Laboratuvar		
Anemi	30	50
Hemoliz	6	10
Lökositoz	12	20
Transaminaz yüksekliği	15	25
GGT yüksekliği	10	16,7
Bilirübin yüksekliği	10	16,7
Komplikasyon		
Kolesistit	3	5
Pankreatit	2	3,3
Kolanjit	1	1,7
İzlem&		
Taş kaybolan (Seftriyakson alan 11 hasta hariç)	24/46 (13/46)	52,2 (28,3)
Bulgular düzelen	16/46	34,8
Kolesistektomi yapılan	8/46	17,4

GGT: Gama glutamil transferaz

*Bir hastada hem kese içinde hem de koledokta çoklu taş izlenmiştir

&En az üç ay izlemi yapılmış 46 hasta üzerinden değerlendirilmiştir

günümüzde kolay erişilebilir ve girişim gerektirmeyen bir işlem oluşu nedeniyle, çocuklarda daha sık kullanılması, safra taşı tanısının da daha sık konulmasını sağlamıştır (5,6). Ayrıca tedavi ve bakım koşulları iyileştikçe, uzun süre TPN alıp yaşatılan erken doğmuş küçük bebekler ve kronik hastalıklarla yakın takibi ile de safra taşı sıklığı çocuklarda artmıştır.

Safra taşı gelişiminde yaş önemli bir risk etmenidir ve tüm gruplarda yaşla birlikte sıklık artmaktadır. Çocuklarda da en sık ergenlik yaş grubunda görüldüğü ve kız cinsiyetin daha üstün olduğu bildirilmektedir (7-9). Pubertede, özellikle kolesterol taşı sıklığında belirgin artış görülmesine neden olarak östrojen ve progesteron düzeylerindeki artış gösterilmiştir (3,10). Bu hormonlardaki artışın safra stazını arttırdığı ve aşırı kolesterol yapımına yol açarak kolesterol ilişkili safra taşı oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (11,12). Bizim çalışmamızda da hasta sayısı grup 3 ve 4 gibi daha büyük yaşlarda yoğun ve kız cinsiyet üstünlüğü vardı, ki kızların üstünlüğü ergen yaş grubunda çok daha belirgindi (%81,2).

Çocuklarda safra taşı gelişiminde hemolitik hastalıklar, şişmanlık, erken doğum, sepsis, TPN, KKKH, EBH, kısa bağırsak sendromu, geçirilmiş karın cerrahisi, kistik fibroz, IgA eksikliği, Gilbert hastalığı ve özellikle diüretik ve seftriya-kson gibi ilaç kullanımları risk etmenleri olarak tanımlanmıştır. Ancak, yapılmış değişik çalışmalarda olguların %23 ile %52 kadarında neden saptanamayıp, idiyopatik olarak değerlendirilmektedir (3-7,13). Bizim çalışmamızda da hastaların 26'sında (%43) herhangi bir risk etmeni saptanamamıştır. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, süt çocuğu ve erken çocukluk dönemlerinde TPN, sepsis ve Down sendromu gibi risk etmenleri ön planda olup, idiyopatik hasta sayısı az iken (grup 1'de %9,1, grup 2'de %37,5), yaş büyüdükçe idiyopatik hasta sayısında artış izlenmektedir (grup 3'de %52, grup 4'de %56,2). Literatüre bakıldığında da, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, idiyopatik gruptaki hastaların daha büyük yaş grubundaki çocuklardan oluştuğu görülmektedir (4,8).

Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan seftriya-kson, safra kesesi içerisinde normal serum yoğunluğunun 20-150 katına ulaşabilmektedir. Seftriya-kson tedavisi alanlarda safra taşı, kalsiyum-seftriya-kson birleşiminden oluşur ve ayrıca az miktarda kolesterol kristalleri, bilirübin granülleri içerir. Özellikle uzun süreli ve yüksek doz seftriya-kson kullanımında safra taşı olasılığı artar. Seftriya-ksona bağlı safra taşı oluşan hastalarda tedavinin kesilmesi ile taş kendiliğinden kaybolur. Bu yüzden "psödolitiaz" olarak da adlandırılmaktadır (14-15). Yapılan çalışmalarda seftriya-kson tedavisi verilen çocuklarda yaklaşık %25-30 oranında safra taşı geliştiği ve tedavi kesildikten sonra kısa sürede taşların kendiliğinden kaybolduğu bildirilmiştir (15-17). Çalışmamızda hastalarımızın 15'inde (%25) seftriya-kson kullanımı mevcuttu ve izlemde taşların kaybolduğu görülmüştü.

Down sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda, kontrol gruplarına göre yüksek oranlarda (%4,5 ile %7) safra taşı saptandığı bildirilmiştir (18-20). Bu çocuklarda intrauterin hiperkolesteroleminin ya da safra kesesi hipomotilitesinin safra taşı gelişimini kolaylaştırabileceği belirtilmiştir (21). Çalışmamızda da Down sendromlu beş hasta saptanmış olması, bu hastaların safra taşı oluşumu ve gelişebilece-k buna bağlı komplikasyonlar açısından yakın izlenmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Tedavide kullanılan UDKA ve kenodeoksikolik asit, safra yolu kolesterol salgısını azaltarak safranin kolesterol doygunluğunun düşmesine neden olmaktadır (22,23). Buna karşın olguların büyük çoğunluğunda safra taşının erimesinde etkisiz olduğu saptanmış ve çözünen safra taşlarının da %50 oranında tekrarladığı görülmüştür. Ancak bulgu veren hastaların büyük çoğunluğunda bulguların kaybolması ve izlemlerinde bulgu oluşturulmaması anlamında olumlu etkileri vardır. Seftriya-ksona bağlı olmayan 117 safra taşı olgusuyla yapılan çocuk yaş grubu bir çalışmada, UDKA ile sadece hastaların %4,2'sinde taşın kaybolduğu ve bunlardan ikisinde de taşın tekrarladığı bildirilmiştir (8). Yine aynı çalışmada bulgu veren 69 hastanın 45'inde (% 65) belirtilerde düzelme olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda seftriya-ksona bağlı taş hastaları hariç tutulduğunda UDKA tedavisi ile %31,2 oranında, diğer çalışmalara göre oldukça yüksek oranda, taşların kaybolduğu izlendi ve tekrarlayan hasta olmadı. Belirtiler açısından değerlendirildiğinde, hastaların %69,2'sinde bulguların düzeldiği izlendi. Ancak kontrol grubu olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Karmaşık olmayan, safra taşına özgü belirtileri olmayan ya da kaybolan hastalarda yakın klinik ve ultrasonografik izlemin en uygun seçim olduğu söylenebilir. Tekrarlayan biliyer bulguları olanlarda ve komplikasyonlu seyredenlerde kole-sistektomi tek çözüm yolu olmakta ve kısa hastane yatış süresi ve daha düşük maliyet nedeniyle de günümüzde, laparoskopik kolesistektomi tercih edilmektedir (24). Hastalarımızda da biri hariç hepsine laparoskopik kolesistektomi yapılmış ve hiçbirinde komplikasyon izlenmemiştir.

Sonuç olarak; safra taşı olan çocuk olgularımızın yaklaşık yarısında etioloji aydınlatılabilmemiş, en önemli risk etmeni olarak da ilk sırada seftriya-kson ve ikinci olarak da hemolitik hastalıklar karşımıza çıkmıştır. Safra taşı saptanan çocuklarda altta yatan çeşitli hastalıklar açısından dikkatli olunması ve özellikle ülkemizde kullanımı sık olan seftriya-kson öyküsünün iyi sorgulanması yerinde olacaktır. Bir başka bakış açısıyla, bu risk gruplarındaki hastaların safra taşı oluşumu ve komplikasyonları yönünden dikkatli izlenmesi uygun olacaktır. Ursodeoksikolik asitin kullanımı ile ilgili kesin sonuçlar elde edebilmek için daha çok sayıda hasta ile, kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Kratzer W, Mason RA, Kachale V. Prevalence of gallstone in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 1-7. (Abstract) / (PDF)
2. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonography survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1378-82. (Abstract)
3. Gilger MA. Diseases of the gallbladder. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2. ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1999; 651-62.
4. 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: 411-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
5. Yılmaz A, Akçam M, Akıncı Ö, Karagüzel G, Artan R. Çocuklarda kolelitiazis: Antalya yöresinde yedi yıllık deneyim. *Selçuk Tıp Derg* 2006; 22: 17-20.
6. Özkan T, Kılıç Ş, Tarım A, Tanrıtaır A, Özeke T. Çocukluk çağında kolelitiazis. *Bursa Devlet Has Bült* 1997; 13: 121-5.
7. Holcomb GW. Cholelithiasis in infants, children and adolescents. *Pediatr Rev* 1991; 11: 268-74. (Abstract) / (PDF)
8. Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: a national multicenter study *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1383-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Reif S, Sloven DG, Lebenthal E. Gallstones in children. Characterization by age, etiology, and outcome. *Am J Dis Child* 1991; 145: 105-8. (Abstract) / (Full Text)
10. Baily PV, Connors RH, Tracy TF Jr, Sotelo-Avila C, Lewis JE, Weber TR. Changing spectrum of cholelithiasis and cholecystitis in infant and children. *Am J Surg* 1989; 158: 585-8. (Abstract)
11. Graf GA, Li WP, Gerard RD, et al. Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface. *J Clin Invest* 2002; 110: 659-69. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
12. Holzbach R, Busch N. Nucleation and growth of cholesterol crystals. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:67-84. (Abstract)
13. 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: 1544-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
14. Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology* 1991; 100:1665-70. (Abstract) / (PDF)
15. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S, et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Pædiatr* 1999; 88: 1352-5. (Abstract) / (PDF)
16. Bor O, Dinleyici EC, Kebapçı M, Durmuş Aydoğdu S. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatrics International* 2004; 46: 322-4. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
17. Klar A, Branski D, Akerman Y, et al. Sludge ball, pseudolithiasis, cholelithiasis and choledocholithiasis from intrauterine life to 2 years: a 13-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 477-80. (Abstract) / (Full Text)
18. Boechat MC, Silva KS, Llerena JC Jr, Boechat PR. Cholelithiasis and biliary sludge in Down's syndrome patients. *Sao Paulo Med J* 2007;125:329-32. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
19. Llerena JC, Boy R, Neto JB, Vargas F. Abdominal ultrasound scan in Down syndrome patients: high frequency of nonsymptomatic biliary tract disease. *Am J Med Genet* 1993; 46: 612. (Abstract) / (PDF)
20. Toscano E, Trivellini V, Andria G. Cholelithiasis in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 85:242-3. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
21. Tasdemir HA, Çetinkaya MC, Polat C, Belet U, Kalaycı AG, Akbaş S. Gallbladder motility in children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 187-91. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
22. Salen G, Tint GS, Shefer S. Treatment of cholesterol gallstones with litholytic bile acids. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 171-82. (Abstract)
23. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* 2008; 38: 123-31. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
24. Davidoff AM, Branum GD, Murray EA, et al. The technique of laparoscopic cholecystectomy in children. *Ann Surg* 1992; 215:186-91. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)