

Safra Kesesi Taşlarında Tedavi Yöntemleri

Uzm.Dr.Nadim Abit MUSTAFA*
Dr.Fazıl AYDIN**

Elektif kolesistektomi ilk defa 1882'de Berlin'de Cari Langenbuch tarafından tarif edildi.

Semptomatik safra kesesi taşlarının, kesin tedavisinin kolesistektomi olduğu, hekimler tarafından kabul edilmektedir. Semptomatik hastalarda, komplikasyon riski sessiz taşıyıcılara göre daha yüksektir. Hekimler, "her semptomatik hasta için, kolesistektominin gerekli olup olmadığı?" konusunda, fikir birliği içinde değildiler ve ekstrakorporal şok dalga litotripsi (1), perkütan (2) veya transduodenal (3) safra kesesi yaklaşımları gibi yeni tekniklerin oluşumu ve safra taşlarının patogenezindeki yeni gelişmeler sonucunda, bu soru ortaya konulmuştur. Cerrahi olmayan tekniklerin gelişimine paralel olarak, daha az invaziv kolesistektomi yöntemlerinden kolesistektomi gündeme gelmiştir (4).

Bu makalede, yeni tedavi yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları gözden geçirilmektedir. Bu tercihler temelde elektif terapide kullanılmaktadır.

CERRAHİ OLMAYAN YAKLAŞIMLAR

Sanayileşmiş ülkelerde, safra taşlarının %80'den fazlası, temelde kolesterolden oluşmuştur. Ağızdan alınan bazı safra asitleriyle (5), extracorporeal şok dalga litotripsisi ve safra asitlerinin kombinasyonu (1) veya safra kesesine kolesterol çözücülerini direkt vermekle (2), bu taşlar eritilebilir.

1, Ağızdan Alınan Safra Asitleriyle Eritme

1937'de Amerikalı cerrah Rewbridge (6), 5 hastanın ikisinde ağızdan alınan safra asitleriyle, taşların eritilmesinde başarılı olduğunu açıkladı. 1970'in erken döneminde Mayo grubu, bu soruna daha bilimsel bir yolla yaklaştı. Kenodeoxykolik asit, safranin kolesterol saturasyonunu azaltmaktadır ve bu da kolesterol taşlarının tedrici şekilde erimesine sebep olur (7). Sonra Japonya'dan bir grup (8), Kenodeoxykolik asitin 7B epi-

meri olan «Ursodeoxykolik asitin» de aynı şekilde safra taşlarını erittiğini bulmuşlardır (Kenodeoxykolik asitin dozu 15 mg/kg/gün, Ursodeoxykolik asit 10-13 mg/kg/gün). Kenodeoxykolik asitin doza bağlı yan etkileri nedeniyle (Örn: ishal, aminotransferaz yükselmesi, hiperkolesterolemi bu ajanla yapılan monoterapi bugün terk edilmiştir. Hastaların yaklaşık %60'da, çapı 15mm'den az olan safra taşları, 2 yıl içinde tam olarak eritilebilmektedir (9). En yüksek başarı oranı küçük (10), (<5mm çapta) yüzen, radyolüsent safra taşları bulunan hastalarda sağlanır (%80-90'da tam erime bir yılın içinde). Ursodeoxykolik asit yalnız başına veya kenodeoxykolik asitle kombine olarak toksik etki oluşturmamaktadır, fakat 1/5 hastada, ductus sistikus obstrüksiyonu, rekLürent biliyer kolik, cerrahiye ihtiyaç gösteren pankreatit ve kolesistit oluşmaktadır (11). Ancak bu etkiler, safra asitlerinin komplikasyonu olmaksızın, semptomatik safra taşı hastalığının tabii seyridir (12). Eğer safra asit terapisi, küçük yüzen taşlı hastalarla sınırlanırsa, muhtemelen kolelitiazisli hastaların yalnızca %10'da kullanılması uygundur.

2. Ekstrakorporal Şok Dalga Litotripsisi ile Ağızdan Alınan Safra Asitlerinin Kombinasyonu

Elektrohidrolik (1), piezoseramik (13) ve elektromanyetik (14) prensipleri kullanılarak ekstracorporeal şekilde elde edilen şok dalgaları, safra taşlarını çözebilir. Su altında oluşturulan şok dalgaları, taş olan yere fokal olarak, yoğun şekilde verilmektedir.

Litotripsinin 2 ana amacı vardır. 1) Özellikle safra asitlerinin çok az etkili olduğu, çapı 1cm'den büyük taşlarda, çözümü kolaylaştırmak (1). 2) Parçaların spontan olarak barsağa geçimini sağlamak (15). Semptomatik radyolüsent taşlı hastalar, litotripsisi ve safra asitlerinin kombinasyonundan oluşan tedaviye uygundur. Soliter taşlı hastalar, bu tedavi için en iyi adaylardır. Safra kesesinde 2cm büyüklüğünde soliter taşı

* KTÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, TRABZON
* KTÜ Tıp Fakültesi İç Hast. ABD, TRABZON

olan hastaların %70'inde, 5-8 ay sonra bu taştan kurtuluyorlar. Buna karşılık, büyük soliter taşlı hastaların %50'si ve 2 ya da 3 taşı bulunan hastaların %30'unda başarılı sonuçlar alınmıştır. Safra kesesinde 1-3cm büyüklüğünde soliter taşı bulunan hastaların %90'ı, 13-18 ay sonra taşlardan ve debrislerden tamamen kurtulmuşlardır (16). Multiple küçük taşlı hastalarda, total taş hacmi önemli oranda düşük olmasına rağmen, sonuçlar genelde soliter taşlı hastalardan daha az doyurucudur (14,16).

Birçok merkez son yayınlanan deneylerinde (17), litotripsinin başarı oranını 6 ay içinde 2 kat yükselten adjuvant safra asit terapisinden önemle söz etmektedirler. Adjuvant tedavi olarak, Kenodeoxykolik asitle, ursodeoxykolik asitin kombinasyonu, yalnız ursodeoxykolik asitten daha üstün etki göstermemektedir (18). Litotripsiden sonra parçaların geçişi nedeniyle, hastaların %3-5'de şiddetli yan etkiler ortaya çıkar (Pankreatit %2, Kolestaz %1, Kolesistit %1). Hastaların %5'inden daha azı, kolesistektomi veya acil endoskopik sfinkterotomi gerektirmektedir (16). Duktus sistikus obstrüksiyonu genelde semptomsuzdur ve hastaların yarısında spontan olarak iyileşmektedir.

ilk 2-3. aylarda taştan kurtulamayan hastaların %30-70'inde muhtemelen parçaların geçişi nedeniyle biliyer ağrı olmaktadır (16,17). Litotripsi semptomatik soliter taşlarla kısıtlanırsa, bu prosedüre uygun adayların sayısı, bütün semptomatik safra taşlı hastaların %10-15'i civarındadır.

3. HMG-Co A Redüktaz İnhibitörleri

Son yıllarda, 3 Hidroksimetil-glutaril Co enzimi, kompetitif şekilde inhibe eden yağ düşürücü ilaçların yeni bir grubu uygulama alanına sokulmuştur. Yalnızca serumda düşük densiteli lipoprotein kolesterolü düşürmemekte aynı zamanda safrada kolesterol saturasyon indexini de azaltmaktadır. Bu etki ursodeoxykolik asit kombinasyonu ile hızlandırılabilir (19). Sonuç olarak HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve ursodeoxykolik asit kombinasyonu (20), kolesterol safra taşlarının parçalanmasında bir rol oynayabilir, yeter ki genellikle iyi huylu olan ve nadir ölümle sonuçlanan bu hastalığın tedavisinde güvenilir olduğu kanıtlanmıştır.

4. Kolesterol Taşlarının Temas Çözümü

Mayo grubu, kolesterol taşının çözümünde Metil-Terbutil eterini, safra kesesine direkt vermekle 7 yıldan beri süren araştırmalarını başlattı (2). Bu ajanın kolesterol üzerinde yüksek bir eritici özelliği vardır. Bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi ile safra kesesi karaciğerine yapışık olan hastalarda, semptomatik radyolüsent safra taşlarında ve açık ductus sisticus durumunda kullanılması uygundur (21,22). Taşların sayısı da, şok dalga litotripsiyeye göre daha az önem taşımaktadır. Eter normalde birkaç gün içinde (ortalama 3-4

gün) total olarak 10-15 saat uygulanır. Nadir görülen biliyer ağrı, bulantı ve sedasyon dışında tedavi iyi tolere edilir. Buna rağmen eter sistemik dolaşıma girerse, he moliz ve böbrek yetmezliği gibi şiddetli komplike kasyonlara yol açar (23). Safra kesesinin delinmesi nedeniyle ortaya çıkan kaçak %5 kadar hastada kolesistektomi gerektirir (22). Pratik olarak tüm kolesterol taşları kısa bir zamanda çözülebilir, buna rağmen hastaların %34-70'de az miktarda debris safra kesesinde kalabilir (21,22). İlk dönemlerde eritici, perkütan trans hepatic yolla verilmekte idi (2). Sonra ise papilla ve ductus sistikus yoluyla endoskopi ile verilmektedir (3,24). Her iki yolun da avantajı ve dezavantajı vardır. Safra kesesinin retrograd kanulasyonunda, kese kaçağı riski olmasada, pankreatit ve ductus sistikus perforasyonu oluşabilir (24). Transhepatik girişim daha uygundur, uygulanması kolaydır ve daha yüksek başarı oranı vardır. Metil-terbutil esteri uygulandıktan sonra, hastalar birkaç ay ursodeoxykolik asit alır ve neticede tedavi alan hastaların %50-90'ı tamamen taştan kurtarılmış olur (21,22). Semptomatik safra taşlı hastaların %20-30'u metil-terbutil eter tedavisinde uygundur (22).

Araştırma metodları: Yukarıda belirtilen cerrahi olmayan yaklaşımlar yalnızca kolesterol safra taşlarına uygulanabilir. Bu yüzden perkütan nefroütotomiye benzer şekilde, perkütan kolesistolitotomi uygulanmıştır (25). Safra kesesine direkt olarak girilir ve dilate edilir. Uygulama genel anestezi altında yapılır ve postoperatif kaçağı engellemek için 10 gün kadar, bir kateter orada bırakılır.

Başka bir metod da, büyük taşları kırmak için bir impeller transhepatik yoldan sokulur (26) ve safra kesesinden aspirasyon yapılır. Aynı şekilde bu metotta da safra kesesinin birkaç drenajı gerekmektedir. Her iki yöntemde tam olarak yerleşmiş sayılmamaktadır.

Taş nüksü: Safra kesesini yerinde bırakan tüm yöntemlerde, taşların nüks riski vardır. Ağızdan alınan safra asitleriyle başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların son incelemelerinde, tedavi bitimini takiben ilk 3-5 yıl içinde nüks oranı yükselmekte ve her 2 hastadan birinde nüks taşı olduğuna inanılmaktadır. Başarılı biri litotripsi ve ağızdan safra asit kombinasyonu sonrası nüks oranı 1 yıl sonunda %9'dur (27). Metil-terbutil ester tedavisinden sonra, 1 yıl içinde ki nüks oranı daha yüksektir (%29) (28). Her ne kadar tüm bu hastalarda, safra kolesterole süpersatüre olmuşsa da, hastaların yarısında safra taşı oluşmaması, bu hastalarda taş oluşumunu ortaya çıkaran bozukluğun geçici olduğunu ortaya koymaktadır

Safra kesesi kontraksiyonu yeterli olan soliter taşlı hastalarda muhtemelen en az nüks görülmektedir (29). Şu anda orta dozda ursodeoxykolik asit profilaksisi (29) veya aralıklı olarak yüksek dozda safra asiti verilmesi (30), muküs oluşumuna (31) ve kese motilitesini etkileyen tedavilere göre daha gerçekçi bir yaklaşımdır.

Laparoskopik kolesistektomi: Laparoskopik kolesistektomi (4), minimal bir girişle, safra kesesi ve içindeki taşların çıkartılması yaklaşımıdır. Hastanede kalış süresi ortalama 1-2 gündür (32). Avrupada bu süre 3 gündür (33). Çoğu hasta, görevlerine veya normal aktiviteye 1-2 hafta içinde dönebilirler. Laparoskopik kolesistektomiye uygun hastaların oranının yaklaşık %80 olduğuna inanılmaktadır. Mortalitesinin %1'den az oluşu nedeniyele genç ve uyumlu hastalarda geleneksel elektif kolesistektomiye rakip olabilir. İnflamasyon sebebiyle bölge anatomisinin bozulması, yapışıklıklar veya anormal anatomi gibi beklenmedik olaylar nedeniyele, cerrah yaklaşık %4-5 hastada açık kolesistektomi yapmak zorunda kalır. Çoğu merkezler endikasyonlarının genişliğine rağmen hala akut kolesistit, üst batında yapışıklık gibi durumları veya biliyer pankreatitli hastaları ekarte etmektedirler. Bu prosedürde endişelendirici olan ana nokta biliyer duktus injürisidir ve bu özellikle eğitim fazı sırasında oluşabilir. ABD'nde yapılan retrospektif bir tarama da bu oran %0.5 rapor edilmiştir (36). Total komplikasyon oranı yaklaşık %5'tir (Biliyer duktus injürisi, kanama, ileus, barsak injürisi ve biliyer kaçak gibi) (36).

SONUÇ

Genel durumu iyi olan ve cerrahi isteyen hastalarda safra kesesini çıkartmak tercih edilen tedavidir. Günümüzde çoğu hastalar ve doktorlar kolesistektominin, laparoskopik olanını seçmektedirler. Ancak bu yöntemde biliyer duktus injürisi riskinin, geleneksel kolesistektomiye göre daha yüksek olduğunu hastaya bildirmelidir. Cerrahi olmayan birçok prosedür, genel anestezi gerektirmez ve bu da hastalar için çekici olabilir. Duktus sistikusun açık olması şartıyla, küçük yüzen radyolüsent taşlı hastalar, ağızdan safra asiti tedavisine uygun adaylardır.

Çapı 2cm'e kadar olan soliter radyolüsent taşlarda litotripsi ve safra asit terapisi kombine edilmelidir. Nüks taşları ekarte etmek için terapi sonrası ultrasound takibi gerekmektedir ve bu sırada hastada dikkatli olmalıdır. Methyl-terbutyl eter ile çözümüleme, multiple ve kireçlenmiş taşların litotripsisi, temas litotripsi veya perkütan taş çıkarımı gibi başka yöntemler hala araştırma aşamasındadır.

KAYNAKLAR

1. Sauerbruch T, Dellus B, Paumgartner G, et al. Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N Engl Med* 1986; 314:818-22.
2. Allen MJ, Borody TJ, Bugliosi TG, et al. Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether. *N Engl Med* 1985; 312:217.
3. Foerster ECH, Auth J, Runge U, et al. ERCP: endoscopic retrograde catheterization of the gallbladder. *Endoscopy* 1988; 20:30-3.
4. Dubois F, Jcard P, Berthetot G, Levari H. Coelioscopic cholecystectomy: preliminary report of 36 cases. *Ann Surg* 1990; 211:60-3.
5. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield U, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl Med* 1972; 286:1-8.
6. Rewbridge AG. The disappearance of gallstone shadows following the prolonged administration of bile salts. *Surgery* 1936; 33:395-400.
7. Denzinger RG, Hofmann AF, Thistle JL, et al. Effect of oral chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. *Clin Invest* 1983; 52:2809-21.
8. Nakagawa S, Makino I, Ishizaki T, et al. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. *Lancet* 1977; 367-9.
9. Podda M, Zum M, Bettezzati PM, et al. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology* 1989; 96:222-9.
10. Formm H, Malavolti M. Dissolving gallstones. *Adv Intern Med* 1988; 33:409-30.
11. Gleeson D, Ruppin DC, Saunders A, Murphy GM, Dowling RH. Final outcome of ursodeoxycholic acid treatment in 126 patient with radiolucent stones. *Quart Med* 1990; 76:711-29.
12. Schoenfield LJ, Lachin JM. The NCGS steering committee, and the NCGS group. National cooperative gallstone study: a controlled trial of the efficacy and safety of chenodeoxycholic acid for dissolution of gallstones. *Ann Intern Med* 1981; 95:257-82.
13. Ell CH, Kerzel W, Schneider HTH, et al. Piezoelectric lithotripsy: stone disintegration and follow-up results in patients with symptomatic gallbladder stones. *Gastroenterology* 1990; 99:1439-44.
14. Fache JS, Rawat B, Burhenne HJ. Extracorporeal cholecystolithotripsy without oral chemolitholysis. *Radiology* 1990; 177:719-21.
15. Greiner L, Münks C, Heil W, Jakobeit CH. Gallbladder stone fragments in faeces after biliary extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Gastroenterology* 1990; 98H1620-24.
16. Sackmann M, Pauletzki J, Sauerbuch T, et al. The munich gallbladder lithotripsy study: results of the five years with 711 patients. *Ann Intern Med* 1991; 114: 290-6.
17. Schoenfield U, Berei G, Carnoval RL, et al. The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallbladder stones. The dornier national biliary lithotripsy study. *N Engl Med* 1990; 323:1239-45.
18. Sackman M, Pauletzki J, Aydemir U, et al. Monotherapy with ursodeoxycholic acid for dissolution of gallstone fragments. *Hepatology* 1990; 12A869.

19. Logan GM, Duane WC. Lovastatin added to ursodeoxycholic acid further reduces biliary cholesterol saturation. *Gastroenterology* 1990; 98:1572-76.
20. Bateson MC. Simvastation and ursodeoxycholic add for rapid gallstone dissolution. *Lancet* 1990; 336:1196.
21. Thistle JL, May GR, Bender CE, et al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl-tert-butyl ather administered by percutaneous transhepatic catheter. *N Engl Med* 1989; 320:633-9.
22. Leuschner U, Hellstern A, Schmidt K, et al. Gallstone dissolution with metyl tert-butyl ether in 120 patients-fficacy and safety. *Dig Dis Sci* 1991; 36:193-9.
23. Ponchon T, Baroud J, Pujol B, Valette PJ, Perrot D. Renal failure during dissolution of gallstones by methyl-tert-butyl ether. *Lancet* 1988; 276-7.
24. Soehendra N, Schulz H, Nam VCH, et al. ESWL and gallstone dissolution with MTBE via a naso-vesicular catheter. *Endoscopy* 1990; 22:176-9.
25. Chiverton SG, Inglls JA, Hudd C, et al. Percutaneous cholecystolithotomy: the first 60 patients. *Br Med* 1990; 300:1310-12.
26. Miller FJ, Rose SC, Buchl KN, Hunter JG, Nash JE, Kensey KR. Percutaneous rotational contact biliary lithotripsy: initial clinical results with the kensey nash lithotrite. *Radiology* 1991; 178:781-5.
27. Sackmann M, Ippisch E, Sauerbruch T, et al. Early gallstone recurrence rate after successful shock-wave therapy. *Gastroenterology* 1990; 98:392-6.
28. McCullough JE, Stadheim LM, Reading CC, Petersen BT, Thistle U. Gallstone recurrence after methyl tert-butyl ether dissolution. *Gastroenterology* 1990; 98:A255.
29. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F, et al. Gallstone recurrence after succussful oral bile acid treatment. A 12-year follo-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment. *Gastroenterology* 1989; 97:726-31.
30. Nortfield TC, Jazrawi RP, Petroi ML. Medical dissolution therapy. In: Paumgartner G, Stiehl A, Barbara L, Roda E, eds. *Strategies for the treatment of hepobiliary diseases*. Dordrecht: Kluwer, 1990; 163-84.
31. Hood K, Gleeson D, Ruppin DC, Dowling RH. Prevention of gallstone recurrence by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1988; 1223-25.
32. The southern surgeons club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl Med* 1991; 324:1073-78.
33. Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J, et al. The european experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1991; 161:385-7.