

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ

AKUT KOLANJİT TANISI İLE ENDOSKOPIK
RETROGRAT KOLANJİO PANKREOTOGRAFİ
YAPILAN HASTALARIN SAFRA KÜLTÜRLERİNDE
ÜREYEN MİKROBİYAL AJANLAR, BU AJANLARIN;
ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI VE HASTANIN
KLİNİK VE LABORATUVARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. İnsaf YILMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ

**AKUT KOLANJİT TANISI İLE ENDOSKOPIK
RETROGRAT KOLANJİO PANKREOTOĞRAFİ YAPILAN
HASTALARIN SAFRA KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN
MİKROBİYAL AJANLAR, BU AJANLARIN;
ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI VE HASTANIN
KLİNİK VE LABORATUVARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İnsaf YILMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Erkin ÖZTAŞ

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. İnsaf YILMAZ'a ait 'Akut Kolanjit Tanısı İle Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Yapılan Hastaların Safra Kültürlerinde Üreyen Mikrobiyal Ajanlar, Bu Ajanların; Antibiyotik Duyarlılıkları ve Hastanın Klinik ve Laboratuvarı İle İlişkisi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlı Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr. Erkin ÖZTAŞ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Selçuk DIŞİBEYAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. İsmail Hakkı KALKAN
TOBB ETÜ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Selçuk DİŞİBEYAZ, Doç. Dr. Tuncer TEMEL, Uzm. Dr. Murat SARIÇİÇEK, bu çalışmanın yapılış sürecinde ve tezimin hazırlanmasında her aşamada bilgi ve deneyimleri ile yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Erkin ÖZTAŞ'a, bu süreçte desteğini ve anlayışını esirgemeyen eşim Dr. Ahmet Serdar YILMAZ'a, kliniğimizde beraber çalıştığım meslektaşlarıma yardım ve destekleri için çok teşekkür ederim.

ÖZET

Yılmaz, İ. Akut Kolanjit Tanısı İle Endoskopik Retrograt Kolanjio Pankreotografi Yapılan Hastaların Safra Kültürlerinde Üreyen Mikrobiyal Ajanlar, Bu Ajanların; Antibiyotik Duyarlılıkları ve Hastanın Klinik ve Laboratuvarı İle İlişkisi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021 Akut kolanjit safra ağacının akut inflamasyonu ve enfeksiyonudur. En sık iki nedeni koledokolithiyazis ve benign biliyer darlıktır. Drenaja ek olarak antibiyoterapi ve destek tedaviye yanıt veren seyir yanında ciddi sepsis ve çoklu organ yetmezliği sonucunda ölümlerle sonuçlanan seyir de gösterebilir. Akut kolanjitin temel tedavisi biliyer drenaj olmakla birlikte en kısa zamanda ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Biliyer drenaj sırasında safra örneği alınıp kültür çalışılmalı, kültürde üreyen etken ve antibiyogramına göre antimikrobiyal ajan devamına karar verilmelidir. Biz de çalışmamıza kolanjit nedeni ile ERCP yapılmış 163 hastayı retrospektif olarak hastane kayıtlarından taradık. Hastaların safra kültürlerinde üreyen ajanları ve bu ajanların antimikrobiyal duyarlılıklarını; kolanjit şiddeti, mortalite, hastanede yatış süresi, akut faz reaktanları ile ilişkisini inceledik. Çalışmamızın sonucunda tüm kolanjitli hasta popülasyonunda Escherichia Coli (E.Coli)'nin safra kültüründe en sık üreyen ajan olduğunu; Enterococcus Faecium (Ent.Faeceum) ile kolanjit şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu; Tokyo 2018 kolanjit kriterlerine göre hesaplanan kolanjit şiddeti ve safra kültüründe Klebsiella Oxytoca (K.Oxytoca) üremesi olmasının hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu; kolanjit şiddeti, semptom başlangıcı ile biliyer drenaj arasındaki sürenin uzunluğu, koledokolithiyazis dışı etyoloji varlığı ve daha önce kolanjit nedeni ile biliyer girişim öyküsünün olmasının mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler; kolanjit, safra kültürü, antibiyotik duyarlılığı, mortalite

ABSTRACT

Yılmaz, İ. Microbial Agents Produced in Bile Cultures of Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatoraphy with Diagnosis of Acute Cholangitis, These Agents' Antibiotic Susceptibility, and Their Relationships with Clinic and Laboratory of The Patient Eskişehir Osmangazi University Faculty Of Medicine Department of Internal Medicine Specialization Thesis, Eskişehir, 2021

Acute cholangitis is an acute inflammation and infection of the biliary tree. The two most common causes are choledocholithiasis and benign biliary stricture. First treatment option is biliary drainage. In addition to drainage, it may show a course that responds to antibiotherapy and supportive treatment, as well as severe sepsis and death resulting in multiple organ failure. Although the main treatment of acute cholangitis is biliary drainage, empirical antibiotics should be started as soon as possible. During biliary drainage, bile sample should be taken and culture should be studied, and the continuation of antimicrobial agent should be decided according to the antibiogram and the reproductive agent. In our study we retrospectively scanned 163 patients who underwent ERCP for cholangitis from their hospital records. We examined the frequency of agents reproducing in bile cultures of patients and their antimicrobial susceptibility, cholangitis severity, mortality, length of hospital stay, and their relationship with acute phase reactants. As a result of our study, we found that in all patients with cholangitis, E. Coli was the most common agent in bile culture; there is a significant relationship between Ent. faecium and the severity of cholangitis; The severity of cholangitis which calculated according to the Tokyo 2018 cholangitis criteria and the presence of K. Oxytoca growth in the bile culture were related to the length of hospital stay; cholangitis severity, the length of time between the onset of symptoms and biliary drainage, candida spp. reproduction and previous history of biliary intervention due to cholangitis had a significant effect on mortality.

Key Words; cholangitis, bile, culture, antibiotic sensitivity, mortality

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELERN VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Safra Kesesi Ve Safra Yolları	3
2.2.Akut Kolanjit	4
2.3.Endoskopik Drenaj	7
2.4.Klinik Mikrobiyoloji	7
2.5.Tedavi	8
2.6.Risk Faktörleri	10
2.7.Klinik Ve Laboratuvar	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1.Hasta Verilerinin Elde Edilmesi	16
3.2.İşlem Öncesi Hazırlık.	17
3.3.Ercp İşlemi	18
3.4.İşlem Sonrası İzlem	18
3.5.Sonlanım Noktaları	19
3.6.İstatistik Analiz	19
4.BULGULAR	20
4.1.Çalışma Populasyonunun Özellikleri	21
4.2.Hasta Populasyonunda Üreyen Etken Sıklığı	23
4.3.Naiv Hastalarda Ve Daha Önce Kolanjit Öyküsü Olan Hastaların Karşılaştırılması	24
4.4.Üreyen Etkenlerin Grade İlişkisi	25

4.5.Mortaliteyle Anlamli İlişkili Faktörler	26
4.6.Yatış Süresiyle Anlamli İlişkili Faktörler	26
4.7.Exitus Vakalarda Üreyen Ajan Sıklığı	27
4.8.Üreyen Ajanla Akut Faz Reaktan Düzeyi İlişkisi	28
4.9.Hastalara Verilen Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Uygunluğu	29
4.10.Üreyen Etken Bazlı Antibiyotik Direnç Yüzdeleri Ve Ampirik Tedavi	29
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

CRP	C-reaktif protein
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ERCP	Endoskopi Retrograd Kolanjiopankreatografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EUCAST	European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing
FiO2	İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
INR	İnternational Normalized Ratio
IV	İntravenöz
KNS	Koagülaz Negatif Streptokok
OR	odds ratio
PaO2	Arteryel Oksijen Basıncı
PRC	Prokalsitonin
PT	Protrombin Zamanı
PTK	Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
SIRS	Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu
SS	Koroner Sinüs
TK 13/18	Tokyo Kriterleri 2013/2018
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktör-alfa
Qsofa	Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Derecelendirmesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. Akut kolesistitin patogenezi	5
2.1. TK13/18' e Göre Akut Kolanjite Yaklaşım Şeması	11
2.2. TK13/18 Akut Kolanjit Şiddetine Göre Derecelendirilmesi	15
3.1. Çalışma Akış Şeması	16

TABLULAR

	Sayfa
4.1. Çalışmaya temel demografik bulgular	21
4.2. Alınan safra örneği kültürlerinde etkenlerin üreme sıklıkları	22
4.3. Alınan safra örneği kültürlerinde üreyen etkenler türleriyle daha önce ERCP öyküsü arasındaki ilişki sonuçları	23
4.4. Alınan safra örneği kültürlerinde üreyen etkenler türleriyle Tokyo kriterlerine göre belirlenmiş grade arasındaki ilişki sonuçları	25
4.5. İncelenen hasta popülasyonunda mortaliteye etki eden bağımsız belirteçler	26
4.6. İncelenen hasta popülasyonunda yatış süresine etki eden bağımsız belirteçler	26
4.7. İncelenen hasta popülasyonunda yatış süresine etki eden bağımsız belirteçler	27
4.8. İncelenen safra kültürlerinde ürüyen erkenlerle hastaların CRP düzeyi ilişkisi	28
4.9. İncelenen safra kültürlerinde ürüyen erkenlerle hastaların PRC düzeyi ilişkisi	28
4.10. İncelenen safra kültürlerinde ürüyen erkenlerle hastaların ESH düzeyi ilişkisi	28
4.11. Verilen ampirik antibiyoterapilerin uygunluk durumu	29
4.12. Üreyen etkenlerin merkezimiz tarafından çalışılan etken bazlı standart antibiyotiklere duyarlılık yüzdeleri	31

1. GİRİŞ

Akut kolanjit, biliyer obstrüksiyon ve safrada bakteri bulunması ile karakterizedir. Başka bir ifade ile bu iki koşuldan biri olmadığı durumlarda kolanjit gelişmez. Kolanjit asendan ve süpüratif olmak üzere iki klinik formda görülür. Bunlardan asendan kolanjit çok ağır olmayan klinik bir form olup, safra yolunun kısmen tıkanması neticesinde bakterilerin artması ve aralıklarla kana geçmesi ile oluşmaktadır. Süpüratif kolanjit ise safra yollarının tamamen tıkanması sonucunda bakterilerin hızla artması, sürekli bakteriyemi, septik flok ve ölümlü sonuçlanan ağır klinik form olarak görülmektedir. Kolanjit sonrasında gelişen önemli bir diğer tablo ise karaciğer absesidir ki bu daha çok subsegmental safra yolu ile barsak anastomozu yapılan hastalarda sık rastlanır.

Akut kolanjit erken dönemde farkedilip uygun tıbbi bakım uygulanmadığında şiddetli enfeksiyon gelişimiyle fatal olabilen bir klinik tablodur. Antibiyotik tedavisinde ve yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler, biliyer endoskopide tecrübenin yaygınlaşması gibi faktörler morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlamasına karşın, yine de belirleyici olan hastalığın şiddetinin erken tanısı ve biliyer drenajın zamanlamasıdır. Tanı ve şiddet değerlendirme kriterleri yeni bilgiler ve gelişmeler temelinde periyodik olarak güncellenmektedir. 1877 yılında ilk kez Charcot tarafından akut kolanjit tanısında kullanılan üçlemenin daha sonra yapılan çalışmalarda duyarlılığının oldukça düşük olduğu ve akut kolesistit vakalarından ayırt etmede yetersiz kaldığı görülmüştür. Bugün için güncellenmiş Tokyo rehberi 2018 akut kolanjit tanı ve tedavisinde en geçerli duyarlılık ve özgülüğe sahip rehberdir.

Akut kolanjit, son yıllarda cerrahi dışı girişimlerdeki gelişmeler ve etkin antibiyotik tedavilerinin sağlanabilmesine rağmen, hala morbidite ve mortalitesi yüksek bir klinik durumdur. Tedavi; sıvı replasmanı, antibiyotik tedavisi ve biliyer drenajı içerir. Hafif olgular sıklıkla sıvı ve antibiotik tedavisi ile düzelerken, ciddi olgularda acil biliyer drenaj gerekir. İşleme bağlı morbidite ve mortalitenin azlığı ve yüksek etkinliği nedeniyle endoskopik drenaj anatomik engel olmadıkça ilk seçilecek

drenaj yöntemidir. Bu çalışmada akut kolanjit tanısı ile endoskopik drenaj yapılan hastalarda izole edilen bakteriyel ajanlar, üreyen ajanın hastanın klinik ve laboratuvarı ile olan ilişkisi araştırılmaktadır. Bu bağlamda çalışmada öncelikle safra kesesi ve safra yolları, akut kolanjit ve endoskopik drenaja ilişkin genel bilgilere yer verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları

Safra kesesi, karaciğerin sağ ve sol lobları arasında yer alan anatomik çizgi üzerinde interlobar fissürün kaudal ucunda yerleşmiş ovoid şekilli bir organdır. “Relaxible” durumdayken ortalama 8-10 cm uzunluğunda ve 3 cm genişliğinde olup duvar kalınlığı 2-3 mm’dir. Lümeni yaklaşık 30-50 ml civarındadır. Ancak duvarının genişleme kabiliyetinden dolayı 200-250 cm³’e kadar çıkabilir (1) (2).

Safra kesesi üç bölümden oluşur:

1. Fundus
2. Gövde
3. Boyun

Safra kesesi fundusu önde ve aşağıda olup karaciğerin ön kenarına, kesenin boyun bölümü ise porta hepatis’e yöneliktir. Safra kesesinin ekseni önden arkaya, aşağıdan yukarıya ve biraz da soldan sağa yöneliktir. Kese karaciğer içine gömülü olabileceği gibi, mezentere bağlı olarak iliak fossaya kadar sarkabilir. Kesenin kolumna vertebralise göre yeri ve duruşu değişebilir. Bu değişimlerin hiçbir patolojik anlamı yoktur (3,4,5). Safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki kısımda incelenir. Porta hepatis’e kadar olan yollar intrahepatik; sonrası ise ekstrahepatik safra yolları olarak adlandırılır.

İntrahepatik safra yolları: Safra, karaciğerin ekzokrin salgısıdır. Karaciğer hücreleri tarafından üretilen safra, hücreler arası boşluğa (safra kapillerleri veya canalicus biliferi) bırakılır. Birkaç safra kapilleri birleşerek karaciğerin “intralobuler kanalcıklarını” meydana getirirler. Bunlar da birleşip periportal kanalcıkları oluşturarak Kiernan Aralığında (spatium interlobulare hepatis) görülen “interlobuler kanallara (ductus inter-lobularis)” açılırlar. İnterlobuler kanallar da birleşerek segmental safra kanallarını oluşturur. Her bir karaciğer segmentinden bir tane segmental kanal çıkar. Porta hepatis’e yaklaştıkça segmental kanallar birleşir ve

sayıları azalır. Buna karşılık duvar kalınlıkları ve genişlikleri artar. Sonuçta “sağ ve sol ana hepatik kanallar (ductus hepaticus dexter et sinister)” meydana gelir. Sağ hepatik kanal karaciğerin sağ lobu ile kaudat lobun sağ yarımını; sol hepatik kanal ise karaciğerin sol lobu, kuadrat lob ve kaudat lobun sol yarımının safrasını drene eder (6,7,8,9,10,11,12,13,14).

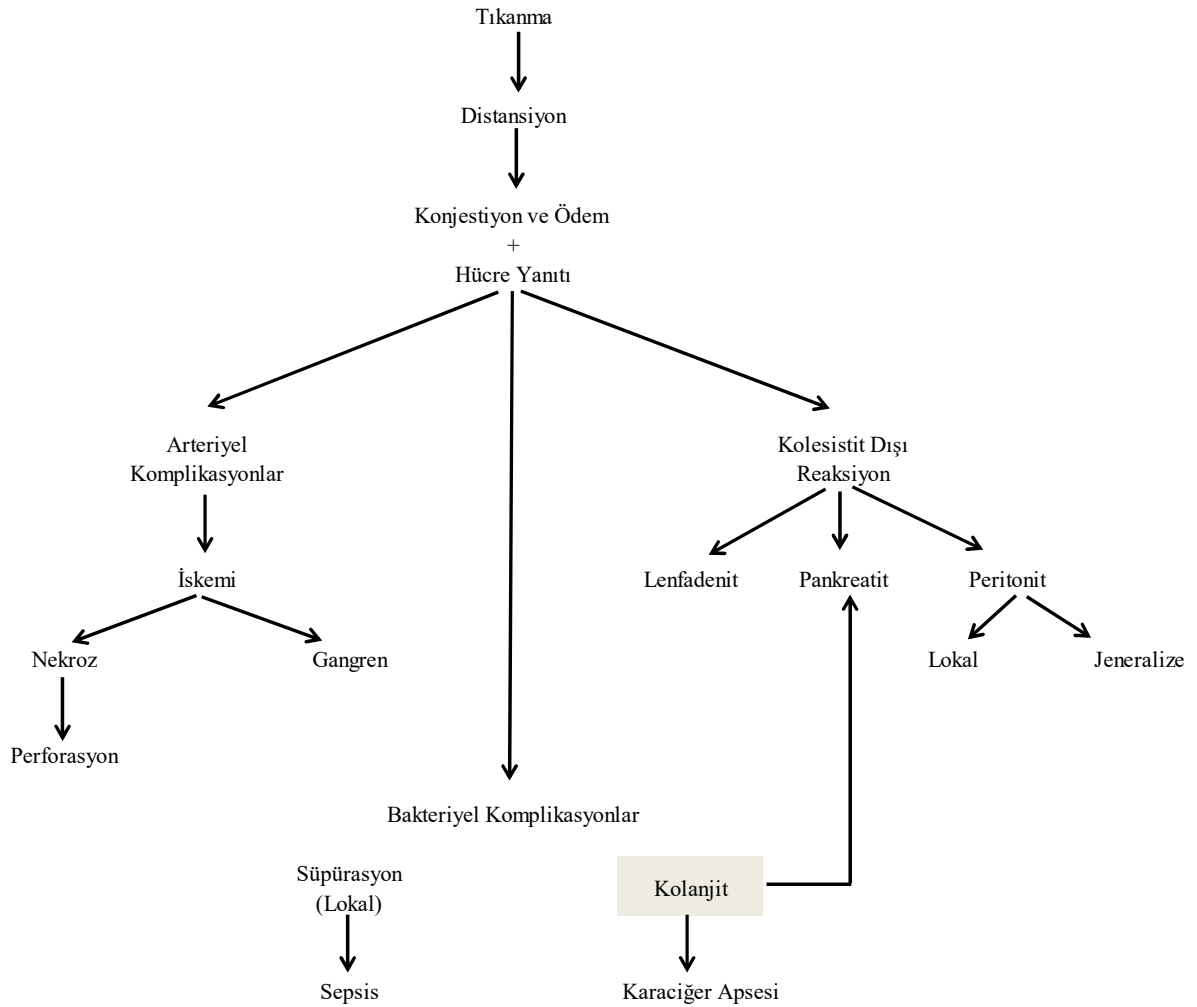
Ekstrahepatik safra yolları: Sağ ve sol hepatik kanalların ekstra-hepatik uzunluğu ortalama olarak 0.5-1.5 cm kadardır. Bunlar uzunluklarına göre geniş veya dar açılı ile birbirine yaklaşabilir, bazen birleşinceye kadar birbirine paralel seyredebilirler. Sağ arka safra kanalı %20 oranında sol hepatik kanala açılır. Bu olgularda porto hepatiste üç hepatik kanal görülür. Bu varyasyon cerrahi açıdan önemlidir (8,15).

2.2.Akut Kolanjit

Akut kolesistit, safra kesesinin sistik kanal çıkışının (genellikle taşla) tıkanması sonucu gelişen infeksiyonudur. Akut kolesistitlerin %95’inde safra taşı saptanırken, %5’inde taş saptanamamaktadır (16). Türkiye’de taş hastalığının görülme sıklığı yapılan bir çalışmada kadınlarda %4.5, erkeklerde ise %1.2 olarak saptanmıştır (17). Taş olmaksızın gelişen kolesistit, akut akalkülöz kolesistit olarak tanımlanır. Sıklıkla travma, sepsis, yanık vb. nedenlerle hastaneye yatırılan yaşlı, kritik hastalarda ortaya çıkar. Büyük olasılıkla safra kesesi arterinin vaskülit ve bunun sonucu gelişen iskemiye bağlıdır; ancak kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir (18,19). Akut kolesistit kadınlarda, yaşlı popülasyonda, gebelerde, fazla kilolularda, diabetes mellitus ve karaciğer sirozu olanlarda daha sıktır (16). Akut kolesistitin infektif komplikasyonları safra kesesinin ampiyemi ve/veya gangreni, amfizematöz kolesistit, perikolesistik apse, intraperitoneal apse, peritonit, kolanjit, karaciğer apsesi ve bakteriyemidir (şekil 1.4) (20,21).

Safra yollarının tam ya da kısmi tıkanması ile birlikte safra yolları infeksiyonuna akut kolanjit adı verilir ve acil tedavi gerektirir. Normalde 7-14 cm su olan safra kanalı içi basıncının 20-25 cm’ye çıkması safra reflüsüne yol açar. Tıkanıklığa bağlı kolonizasyon sonucu safra içinde bakteri olduğunda reflü sonucunda karaciğer

sinüzoidlerine, hepatik venöz ve lenfatik sisteme karışan bakteriler bakteriyemi ve septik şoka yol açar (18).



Şekil 1.1. Akut kolesistitin patogenezi (20).

Akut Kolanjit, klasik olarak ağrı, ateş, sarılık üçlemesiyle (charcot triadı) karakterize bir sendrom olarak ortaya çıkar. Akut kolanjit esas olarak biliyer yolda stazı olan bir hastada bakteriyel enfeksiyon sonucu gelişir. Bakterinin ana kaynağı duodenumdan asendan yayılım olsa da sık olmayarak portal venden hematojen yayılım da olabilir. Safra kanalı stenti olmayan hastalarda en sık biliyer tıkanma nedenleri: primer safra taşları, benign stenoz ve malignitedir. Ayrıca stend yerleştirme işi de akut kolanjite neden olan bir durumdur (22).

Kolanjit yapabilen bakterilerin bazı özellikleri arasında:

- E.coli'nin taş veya stent gibi yabancı yüzeylere tutunmasını sağlayan eksternal pilisi,
- Bakterilerin kendilerini konakçı savunmalarından korumasına yarayan eksopolisakkaritlerden muhteva bir glikokaliks matriks üretmeleri, vardır.

Kültürler %90 hastada pozitifdir. Gram negatif ve pozitif karışık bir üreme daha fazla görülür. İzole edilen bakterilerin çoğunluğu kolonik menşelidir. E.coli en sık olanıdır (%25-50) ve bunu K. pneumonia (%15-20) ve Enterobacter türleri (%5-10) izlemektedir. En sık gram pozitif etken ise Enterokok (%10-20) türleridir. Polimikrobial enfeksiyonun bir parçası olarak Bakteriodes ve Clostridia gibi anaerob bakteriler genellikle mevcuttur. Bunlar nadiren tek başlarına enfeksiyon nedeni olarak suçlanırlar ve aslında akut kolanjite katkıları da açık değildir (22).

Kolanjit, ilk olarak 1877 yılında Charcot tarafından ateş, sarılık ve karnın sağ üst kadranda ağrı triadi ile tanımlanmıştır. Reynolds ve Dargan (23) 1959'da kolanjitin şok ve mental durum bozukluğu ile karakterize olan ağır bir formunu bildirmişlerdir. Akut kolanjit, biliyer obstrüksiyon ve safrada bakteri bulunması ile karakterizedir. İki koşuldan birinin olmaması durumunda kolanjit gelişmemektedir (16,18). Kolanjitin asandan ve süpüratif olmak üzere iki klinik formu vardır. Asandan kolanjit, safra yolunun kısmi tıkanıklığı sonucu burada çoğalan bakterilerin aralıklı olarak kana geçmesi ile oluşan, çok ağır olmayan bir klinik formdur. Süpüratif kolanjit ise, safra yollarının tam tıkanması, hızlı bakteri çoğalması, devamlı bakteriyemi, septik şok ve ölümlü sonuçlanan ağır klinik formdur (16). Kolanjit sonrası gelişen bir diğer ciddi tablo da karaciğer apsesidir; özellikle subsegmental safra yolu ile barsak anastomozu yapılan hastalarda görülür (24).

Safra yolu taşı ve maligniteleri, safra yollarında kısmi veya tam tıkanıklıklara yol açarak, steril olan safraya bakterilerin geçişini kolaylaştırır ve kolanjit/kolesistit gelişimine neden olurlar (25). Günümüzde tanı ve tedavi amacıyla hastalara uygulanan invazif girişimler de enfeksiyon ve diğer birçok komplikasyonla sonuçlanabilmektedir. Ek olarak bu işlemler sırasında sıklıkla antibiyotik

kullanılması ve girişim sırasında nozokomiyal bakterilerin inoküle edilmesi sonucu, daha dirençli bakterilerle oluşan safra yolu infeksiyonları görülmektedir (26,27).

Safra yolları infeksiyonu taş varlığında artmaktadır; malign hastalıklarda da endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ya da perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) gibi girişimlerle infeksiyon riski artmaktadır.

2.3.Endoskopik Drenaj

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) pankreatobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde sıklıkla kullanılan girişimsel bir yöntemdir (28). En sık kullanım endikasyonları ise koledok taşı, kolanjit, malign ve benign biliyer darlıklar gibi biliyer obstrüksiyon durumları, biliyer ve pankreatik kaçaklar ve pankreatik kanal ilişkili hastalıklardır (29, 30). Mirizzi sendromu gibi safra kesesi ilişkili hastalıklarda ise yine biliyer obstrüksiyonun üstesinden gelmek için sıklıkla ERCP gerekmektedir (31). Ancak komorbid durumları olup, acil kolesistektomi yapılamayacak akut kolesistit tanılı hastalarda ERCP ile safra kesesinin drenajı yeni uygulanan ve literatürde hakkında çok fazla çalışma olmayan bir klinik durumdur (32). Widmer ve ark. yaptığı çalışmada akut kolesistit tanısı ile başvuran ve komorbid durumlar nedeniyle kolesistektomi yapılamayan hastalarda ERCP ile sistik kanal üzerinden keseye stent konulmasının başarılı ve komplikasyonu az olan bir işlem olduğunu göstermiştir (33).

2.4.Klinik Mikrobiyoloji

Akut kolanjitli hastalarda sepsis gelişiminin hızlı olmasının nedeni, safra yollarındaki artmış basıncın etkisi ile bakterilerin kana hızlı translokasyonudur. Safra yollarındaki basınç ile kana geçiş arasındaki bu bağlantı lenf sistemine geçişte aynı oranda etkili değildir (10). Normalde safra sterildir. Baktobilerin kaynağı kesin olarak bilinmemektedir; ancak duodenumdan asandan yol veya lenfatik, arteriyel ve venöz yayılım ile bakterilerin safra yollarına ulaştığı sanılmaktadır. Kolanjitin patofizyolojisinde safra yollarına bakteri geçişi birkaç yol ile açıklanabilir (34);

- Barsaktan bakteri translokasyonu,
- Portal vene bakteri geçişi,
- Canlı bakterilerin karaciğer yolu ile safra yollarına geçişi,
- Safra yollarının kolonizasyonu sonucu,
- Duodenumdan safra yollarına reflü sonucu ve
- Yemekten sonra duodenumda geçici olarak, özellikle aklorhidri veya gastrik obstrüksiyonu olan kişiler ile barsak sorunu (obstrüksiyon, divertikül ve kör loop) olanlarda bakteri oranının artması.

Safra yollarının bakteriyel kolonizasyonu safra volümünün artmasına ve hepatositlerin transport aktivitesini engelleyerek safradaki safra asidi ile bilirübinin azalmasına neden olmaktadır (35). Ayrıca safra yollarında bakteri varlığı, inflamasyonun regülasyonunu sağladığı düşünülen interlökin-10'un karaciğerden salınımına neden olur (36). Gram-negatif bakteriyemi ile seyreden safra yolu infeksiyonlarında kompleman aktivasyonu ve TNF-alfa'nın aşırı salınımı hastalığın ciddi klinik seyrini açıklamaktadır (37).

2.5.Tedavi

Akut kolanjit tedavisinde ağız yoluyla beslenme kesilmeli ve intravenöz sıvı tedavisine başlanmalıdır. Akut kolanjit tedavisinde ilk yaklaşım, gelişmiş olabilen metabolik dengesizliği düzeltici sıvı ve elektrolit replasmanının yanında uygun antibiyotik seçimidir. Antibiyotik tedavisine hemen daima ampirik olarak başlanmaktadır. Seçilecek antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler ya da üreidopenisilinler olabilir. Bu antibiyotiklere aminoglikozidler eklenebilir; ancak akut kolanjitin sıklıkla böbrek yetmezliğine de yol açabileceği unutulmamalı, aminoglikozidler verildiğinde nefrotoksisitenin önlenmesi için serum düzeyleri izlenmelidir. Seçilen antibiyotik ya da antibiyotik kombinasyonu mutlaka gram-negatif enterik bakterileri, Enterococcus türlerini ve anaeroblari kapsayacak şekilde olmalıdır. Yaygın olarak kullanılan ampisilin-aminoglikozid kombinasyonu Bacteroides fragilis'i kapsamamaktadır. Bunun yerine, ampisilinin beta-laktamaz inhibitörü ile kombine edilmiş formları kullanılmalı ya da bu kombinasyona

metronidazol eklenmelidir. Mezlosilin ve piperasilin gibi üreidopenisilinlerle de E. coli ve Klebsiella türlerinde direnç gelişimi artmaktadır. Bunu önlemek üzere piperasilin-tazobaktam kombinasyonu önerilmektedir. Yalnız üçüncü kuşak sefalosporinler kullanıldığında da Pseudomonas dahil gram-negatif bakteriler kapsansa da Enterococcus türleri ve anaeroplara karşı etki yeterli olmamaktadır (38, 39). Karbapenem grubundan olan imipenem ve meropenem gram-negatif, gram-pozitif ve anaeroplara kapsar ve kritik hastalarda dahi başarıyla kullanılmaktadır. Dördüncü kuşak sefalosporinler ve kinolon grubundan trovafloksasin de önerilen ajanlardandır.

Ampirik tedavi etken olma olasılığı yüksek olan bakterileri kapsamalıdır. Hastaların çoğu antibiyotik ve genel destek tedavisine iyi cevap verirler ve klinik ve laboratuvar bulgular olarak düzelme gösterirler. Fakat özellikle ağır seyreden kolanjitler olmak üzere bazı hallerde konservatif tedaviye cevap alınmaz. Bu durumdakiler, tüm kolanjitlerin yaklaşık % 15'ini oluşturur, erken dönemde biliyer dekompresyon gerekir. Safra yolunda tam obstrüksiyon varlığında antibiyotiklerin safraya geçişinin zor olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle uygun antibiyotik seçiminin yanında, tam obstrüksiyonun radyolojik veya cerrahi yöntem ile giderilmesi gerekmektedir. Ağır seyreden olgularda invazif monitörizasyon ve yoğun bakım desteği gerekebilir (40,41).

Konservatif tedaviye 12-24 saatte yanıt alınmaması, endoskopik, perkütan transhepatik ya da cerrahi yöntemlerden birisiyle acil biliyer dekompresyon için endikasyondur. Yeterli deneyim varsa ERCP ve sfinkterotomi ya da nazobilyer drenaj ilk seçilecek yöntem olmalıdır. Hastanın önceden geçirilmiş mide rezeksiyonu olması nedeniyle ERCP yapılamamış ya da bu veya başka bir nedenle başarılı olmamışsa PTK yapılmalı ve biliyer drenaj sağlanmalıdır. Bu durumda biliyer tıkanmanın tedavisi, hastanın akut durumu geçtikten sonraki döneme bırakılır. ERCP ve PTK yapılamamış ya da başarısız olmuşsa cerrahi dekompresyon düşünülmelidir.

Cerrahi girişimin ilk planda düşünülmemesinin nedeni bu hastalarda %30-50 oranlarında yüksek mortalite ile sonuçlanmasıdır. Akut kolanjit nedeniyle acil cerrahi girişim yapılan hastalarda, dekompresyon için T-tüp drenajı öncelikle seçilmeli,

koledok alt ucuna impakte olmuş taşlarda ya da varsa safra kanalı darlıklarında definitif tedavi daha sonraya bırakılmalıdır. Akut kolanjitte hastaneye yatan hastalarda mortalite oranı %15-25'tir (42).

Lai ve ark. koledokolitiazise bağlı akut kolanjit tedavisinde, endoskopik biliyer drenaj ve cerrahi dekompresyon yöntemlerini randomize bir çalışmada değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ciddi akut kolanjiti olan 82 hasta incelenmiştir. Klinik düzelme iki grupta da aynı zamanda elde edilmiş fakat cerrahi grubunda daha fazla hasta ventilatör desteğine ihtiyaç göstermiştir. Girişime ve sonraki tedavilere bağlı komplikasyonlar cerrahi tedavi yapılanlarda daha fazla görülmüştür (14'e karşı 27 hasta). Endoskopik girişim yapılan 4 hastada mortalite görülürken cerrahi tedavi uygulanan 13 hasta mortal seyretmiştir ($p<0.03$) (43).

Akut kolanjitte Tokyo Kılavuzu 13/18'e göre başlangıç tedavisinde oral alım durdurulur, yeterli infüzyonla elektrolitler düzeltilir, antimikrobiyal ve analjezik ajanlar uygulanır ve uygun olan en kısa sürede safra drenajı sağlanır. Aynı zamanda kan basıncı, nabız ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Akut kolanjit bazen eşzamanlı olarak akut kolesistit ile birliktelik gösterebilir. Akut kolanjiti ve kolesistiti birlikte bulunan hastalar için tedavi stratejisi, bu hastalıkların ciddiyeti ve hastaların cerrahi riski dikkate alınarak belirlenmelidir. Tokyo Kılavuzu 13/18'e göre akut kolanjite yaklaşım şeması Şekil 2'de gösterilmektedir (44).

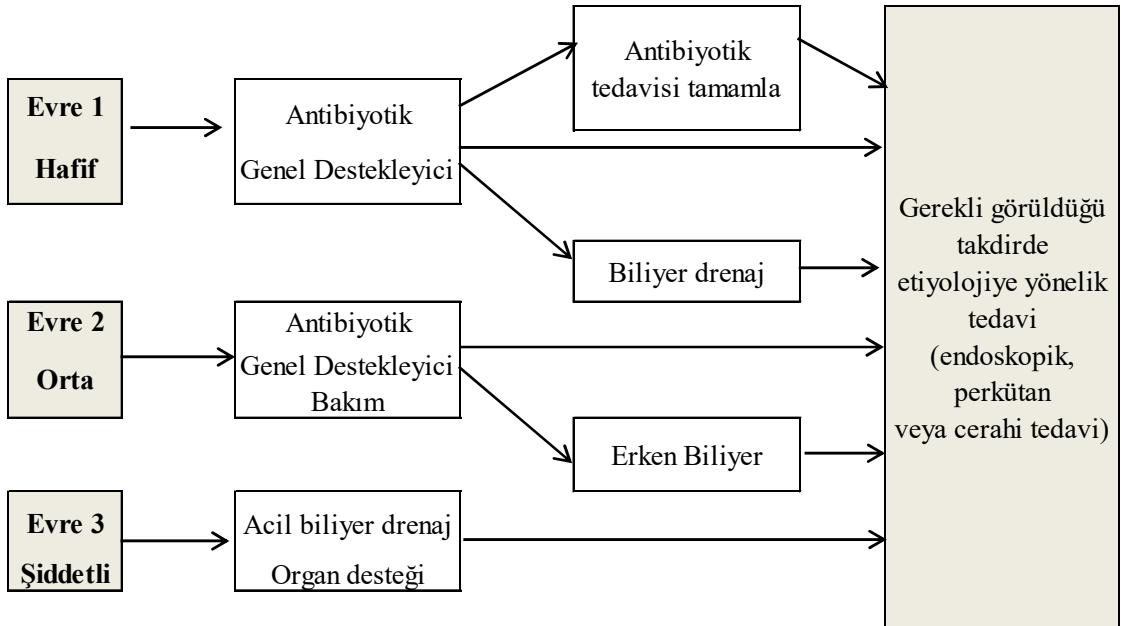
2.6.Risk Faktörleri

ERCP ile safra kesesinin drenajı yeni uygulanan ve literatürde hakkında çok fazla çalışma olmayan bir klinik durumdur. Ancak tedavi amacıyla uygulanan bu işlem infeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Tanı amaçlı yapılan ERCP işlemi sırasında kontrast madde verilmesinin ardından kolanjit, hatta sepsis görülmesi seyrek değildir (45). Bunun sebebi ERCP yapılırken kullanılan endoskopların steril olmayan barsak florası ile kontamine olmasıdır. İyi sterilize edilmeyen endoskopların kullanımından sonra hastane kaynaklı *Pseudomonas aeruginosa* (*P.Aeruginosa*) sepsisinin gelişmesi mümkündür. Bu nedenle safra yolu girişimlerinin yapıldığı merkezlerde hastanenin yerel mikrobiyolojik florasının ve duyarlılıkların bilinmesi,

profilaksida veya girişim sonrası gelişen infeksiyonda antibiyotik seçiminde önemli rol oynar (46,47).

Endoskopların yeterli derecede dezenfekte edilmemesi sonucu daha sık görülen *P. Aeruginosa* kolanjitlerinin yanında kistik fibrozu olan hastaların kolanjitlerinden de en sık bu bakteri sorumlu tutulmaktadır. Bunun en önemli nedeni bu hastaların *P. aeruginosa* ile kolonize solunum sekresyonlarını yutmaları ve barsak florasına da bu bakterinin yerleşmiş olmasıdır. Böylece herhangi bir nedenle yapılan ERCP girişimi sırasında bu patojenin safra yollarına inokulasyonu gerçekleşmektedir (48).

Kolanjit varlığında yapılan cerrahi girişimler önemli morbidite ve mortalite oranları taşımaktadırlar. Bu nedenle akut süpüratif kolanjitte biliyer dekompresyon gerekmesi halinde cerrahi tedaviden önce endoskopik veya perkütan girişimler



Şekil 2.1. TK13/18' e Göre Akut Kolanjite Yaklaşım Şeması (44).

uygulanmalıdır. Acil endoskopik girişimlerin, cerrahi girişimlere göre daha az morbidite ve mortalite ile yapılabileceği bilinmektedir. Endoskopik ya da perkütan girişimlerin başarısız olması ya da uygulanamaması halinde cerrahi dekompresyon yapılmalıdır. Bu hastalar sonunda cerrahi tedavi gerektirseler de özellikle cerrahi

riski yüksek hastalara başlangıçta cerrahi dışı dekompresyon yapılması morbidite ve mortalitenin azalmasına yol açmaktadır (49).

Safra yolları infeksiyonları, zamanında ve doğru müdahale edilmediği takdirde mortalitesi yüksek olan hastalıklardır. Akut kolesistit, safra kesesinin başlangıçta inflamatuvar bir hastalıdır ve büyük oranda safra taşlarına bağlı olarak gelişir. Safra kesesinde oluşan taşlar inflamasyon ve tıkanmaya bağlı olarak kese hidropsuna neden olabilmekte, bunun sonucunda da bakteriyel infeksiyonlar gelişebilmektedir.

Hem normal hastalar hem de kolelithiazisli hastalardaki bakteriyel infeksiyonların önemi hakkında literatürlerde çelişkili raporlar vardır. Bu çelişkilerin farklı örnekleme-kültür teknikleri ve farklı hasta gruplarının seçiminden kaynaklandığı bildirilmektedir.

Kolesistit ve kolanjit tedavisinde ilk yaklaşım, gelişmiş olabilen metabolik dengesizliği düzeltici sıvı ve elektrolit replasmanının yanında uygun antibiyotik seçimidir. Antibiyotik tedavisine hemen daima ampirik olarak başlanmaktadır. Bu nedenle etken olma olasılığı yüksek olan bakterilerin ve etkili antibiyotiğin bilinmesi tedavi açısından oldukça yararlıdır.

Güdücüoğlu ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada safra örneklerinden izole edilen 33 mikroorganizmanın 20'sini (% 60.6) Gram negatif aerob bakteriler, 8'ini (% 24.2) Gram pozitif aerob bakteriler, 4'ünü (% 12.1) anaerob bakteriler ve 1'ini (% 3.1) ise Candida Albicans (C.Albicans) oluşturmuştur. Gram negatif bakteriler içerisinde en sık E.coli, Enterococcus Cloacae (E.Cloacae), P.aeruginosa; Gram pozitif koklar içerisinde KNS'lar, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus Aureus (S.Aereus); anaerob bakteriler içerisinde ise Bacteroides ovatus ve Ruminococcus productus'un ürediği bildirilmiştir. İzole edilen bakterilere karşı yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda, Gram negatiflere karşı en etkili antibiyotiklerin amikasin ve imipenem; Gram pozitif bakterilere karşı vankomisin, oksasilin; anaeroblara karşı ise kloramfenikol olduğu tespit edilmiştir (50).

Flores ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmada Gram negatif bakteriler içerisinde sırasıyla *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae* ve *P.aeruginosa*; Gram pozitif koklar içerisinde *Enterococcus Faecalis* (*E.faecalis*) ve *Streptococcus spp.* izole edilmiş olup, Gram pozitif bakterilerin tümü ampisiline, Gram negatifler ise gentamisine duyarlı bulunmuştur. Çalışmada tek bir örnekten *Bacteroides Fragilis* (*B.Fragilis*) izole edilmiştir (51). Al harbi ve ark.(2001) tarafından yapılan benzer bir çalışmada safra kültüründe üreyen bakterilerin dağılımına bakıldığında Gram negatif etkenler içerisinde ilk sırada *E.coli* bulunmakta olup bunu *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter lwoffii* ve *E.cloacae*'nin izlediği görülmektedir. Gram pozitif bakteriler içerisinde ise sırasıyla *E.faecalis* ve KNS'lar bulunmaktadır. Yalnız bir örnekte *C.albicans*'ın ürediği bildirilmiştir. İzole edilen Gram negatif çomakların tümü amikasin ve imipeneme duyarlı bulunurken, ampisilin, sefuroksim, seftriakson, seftazidim ve gentamisin için duyarlılık oranları sırasıyla % 22.7, % 45.4, % 72.7, % 86.4 ve % 95.5 olarak tespit edilmiştir (52).

2007 yılında yapılan bir çalışmada 100 safra kültürünün 36'sında üreme olmuştur. Kültürde en fazla üreyen mikroorganizma *E.coli* (17) olup bunu *Klebsiella spp.* (9), *Pseudomonas spp.* (6), *S.aureus* (2), *Salmonella spp.* (1) ve *B.fragilis* (1) izlemiştir (53). Yine aynı yıl Taivan'da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* ilk sıralarda izole edilmiştir. Amikasin, sefotaksim, seftazidim ve ampisilin-sulbaktam *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ye karşı etkili bulunurken, *P.aeruginosa* için 3. kuşak antipsödomonal sefalosporinler veya florokinolonların etkili olacağı bildirilmiştir (54). Görüldüğü gibi safra kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar başta *E.coli* ve *K.pneumoniae* olmak üzere Gram negatif enterik çomaklardır (55,56,57). Biliyer sisteme yönelik invazif cerrahi girişimlerin ve biliyer stent kullanımının artmasıyla birlikte *P.aeruginosa*'nın görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (49,54). Gram pozitif bakteriler içerisinde ise KNS'lar ve enterokoklar göze çarpmaktadır (54,56). Anaerob bakteriler içerisinde ilk sırada *B.fragilis* bildirilmiştir (51,58). Mantarlara ise daha az oranda rastlanmaktadır (52). Antimikrobiyal tedaviye genelde empirik olarak başlamak gerekir. Başlangıç tedavisi *Enterobacteriaceae* ailesini, özellikle de *E.coli*'yi kapsamalıdır (42,59).

Antianaerob etkinlik ise öncesinde safra yolu-barsak anastomozu yapılan, yaşlı ve ciddi klinik tablo ile gelen hastalarda amaçlanmalıdır (49,59).

2.7.Klinik ve Laboratuvar

Ampirik antimikrobiyal ajanların seçiminde dikkate alınması gereken birçok faktör vardır. Bunlar arasında yer alanlar; hedef organizmalar, yerel epidemiyoloji ve duyarlılık verileri (antibiyotik), ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve toksisiteleri, renal ve hepatik fonksiyonlar (bozukluklarında doz ayarlaması yapılmalıdır) ve antimikrobiyal ajanlara karşı herhangi bir allerji ve yan etkilerin öyküsüdür (60).

Akut kolanjit ve kolesistit tedavisinde antimikrobiyal ajanları seçerken dikkat edilmesi gereken durumlar şunlardır: Antimikrobiyal ajanları seçerken, hedef organizmalar, farmakokinetik ve farmakodinamik, lokal antibiyogram, antimikrobiyal kullanım öyküsü, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve allerji öyküsü ve diğer advers olaylar göz önünde bulundurulmakla beraber, biliyer - enterik anastomoz varsa anaerobik tedaviyi önerilir (61). Grade I ve II akut kolanjitli hastalar için antimikrobiyal tedavi, ameliyat öncesinde ve sırasında önerilmektedir. Enfeksiyon kaynağı kontrol altına alındıktan sonra, Grade III akut kolanjitli hastalarda antimikrobiyal tedavi 4 ila 7 gün arasında önerilmektedir. III. Derece akut kolanjitli için, az sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle, enfeksiyon kaynağı kontrol altına alındıktan 4-7 gün sonra antimikrobiyal tedaviye devam edildiğine dair uzman görüşünü önerilmektedir (61). Gram pozitif bakteriler ile bakteriyemi mevcut olduğunda, 2 hafta boyunca antimikrobiyal tedaviyi uygulamak ihtiyatlı ve efektif endokardit riskini azaltmak için önerilir. TK18'e göre, akut kolanjit hastaları için antimikrobiyal tedavi süresi, enfeksiyon kaynağı kontrol edildikten sonra 4 ila 7 gündür.

Hafif Şiddetli Akut Kolanjit (Grade I)

- Grade II ve III kriterleri yoktur.
- Organ disfonksiyonu yoktur ve hafif derecede safra kesesinde inflamatuvar değişiklikler vardır.
- Kolesistektomi güvenli bir şekilde ve düşük riskle yapılabilir.

Orta Şiddetli Akut Kolanjit (Grade II)

Aşağıdaki bulgulardan herhangi biri vardır

- Beyaz küre sayısı $>18000/mm^3$
- Sağ üst kadranda palpabl kitle bulunması
- Şikayetlerin süresinin >72 saat olması
- Belirgin lokal inflamasyon bulguları (Biliyer peritonit, perikolesistik apse, hepatik apse, gangrenöz kolesistit, amfizematöz kolesistit)

Şiddetli Akut Kolanjit (Grade III)

Aşağıdaki organ/sistemlerden herhangi birinin disfonksiyonu mevcuttur

- Kardiyovasküler disfonksiyon ($\geq 5 \mu g/kg/dk$ dopamin veya herhangi bir dozda dobutamin tedavisine ihtiyaç gösteren hipotansiyon).
- Nörolojik disfonksiyon
- Respiratuvar disfonksiyon
(PaO_2/FiO_2 oranı <300)
- Renal disfonksiyon
(Oligüri, Kreatinin $>2,0$ mg/dl)
- Hepatik disfonksiyon (PT-INR >1.5)
- Hematolojik disfonksiyon
(Trombosit sayısının $<100\ 000/mm^3$)

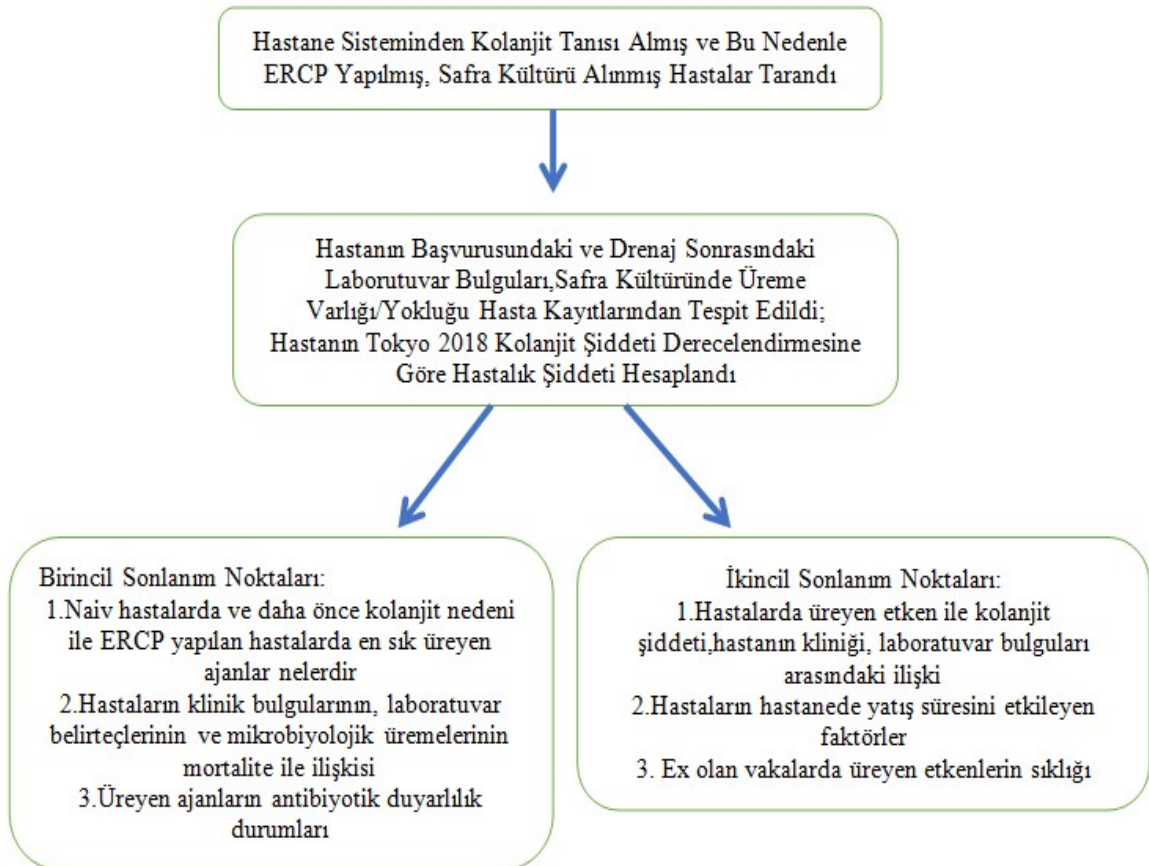
Şekil 2.2. TK13/18 Akut Kolanjitin Şiddetine Göre Derecelendirilmesi (66).

Tokyo Kılavuzu 13/18'e göre antimikrobiyal ajan önerileri Şekil 2.2'te gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Verilerinin Elde Edilmesi

Randomize olmayan, retrospektif vaka kontrol niteliğindeki çalışmamızda şubat 2017-şubat 2020 tarihleri arasında 2018 tokyo kolanjit kriterlerine göre kolanjit tanısı almış ve bu nedenle ERCP yapılmış, safra kültürü alınmış olan 18 yaş üstü 163 hasta dahil edilmiştir. Dış merkezde yatan ve ERCP yapıp yatmakta olduğu merkeze gönderilmiş olan hastaların yatış süresi verilere dahil edilmedi. Hastane sisteminden bu hastaların laboratuvar, klinik özellikleri, komorbid hastalıkları, SIRS kriterleri olup olmadığı, ERCP işlemi bilgileri, safra kültürü sonuçları, antibiyotik duyarlılıkları ve hastanede yatış süreleri tarandı. Charlson komorbidite indeksi hastaların komorbiditelerine göre hesaplandı. Hastaların kolanjit dereceleri yine 2018 tokyo kolanjit kriterlerine göre değerlendirilip hesaplandı. Çalışmanın akış şeması Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması şekilde özetlenmiştir.

Kolanjit tanısı alıp herhangi bir nedenle safra kültürü çalışılmayan, bilgileri eksik olan, kolanjit dışı nedenlerle ERCP yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sefaperazon duyarlılığı çalışılmayan vakalarda sefaperazon eş değeri olarak seftriakson duyarlılığı baz alındı. Çoklu mikrobial ajan üremesi olan vakalarda, üreyen ajanlardan biri ampirik verilen antibiyotiğe dirençli ise ‘verilen ampirik antimikrobial ajan uygun değil’ olarak kabul edildi. Duyarlılık yüzdeleri o antimikrobial ajana duyarlılık çalışılan vakalar üzerinden hesaplandı (o ajana karşı duyarlılık çalışılmayan vakalar dahil edilmedi). Hastalara ampirik antibiyotik Tokyo 2018 Klavuzuna uygun şekilde seçilerek başlandı. Tüm hastaların Charlson Komorbidite indeksi hesaplandı. Laboratuarda rutin tetkiklerin yanında CRP, Prokalsitonin gibi inflamasyon markerlarına da bakıldı. Grade III kolanjiti (organ yetmezliği) olanlara mümkün olan en kısa sürede (yaklaşık 2 saat içerisinde), Grade I-II kolanjiti olanlara 24 saat içerisinde drenaj amaçlı ERCP yapıldı. Biliyer kanulasyondan hemen sonra alınan safra örneği 30 dk içerisinde kültüre ekildi ve kültür ve antibiyogram sonuçları 3-5 gün içinde sonuçlandı. Veriler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon analiziyle incelendi. Anlamlı korelasyon gösteren parametreler regresyon analizine sokuldu.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olacak şekilde gerçekleştirildi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 18.02.2020 tarihli 37 sayılı kararı ile çalışma onayı alındı.

3.2. İşlem Öncesi Hazırlık

Tüm hastalarda işlem öncesi hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere biyokimyasal testler, akut faz reaktanları, koagülasyon testleri görülmüş, işlem öncesi geceden oral alımları kapatılmış olduğu, parenteral nutrisyon ve hidrasyon başlandığı, hastaneye yattığı andan itibaren ampirik antibiyotik başlandığı, 2018 Tokyo Kolanjit Kriterlerine göre hastalık şiddet derecelendirmesi yapıldığı, antikoagulan yada antiagregan kullanan hastaların uygun süre öncesinde antikoagulan/antiagregan ilaçlarının kesilip gereklilik halinde DMAH başlandığı ve DMAH in de işlemden 24 saat önce kesildiği kayıtlardan teyid edildi (varfarin kullananalarda $INR < 1,5$ olduğu görüldükten sonra, yeni nesil oral

antikoagulan kullananalarda işlemden 24-48 saat önceden gereklilik halinde kardiyoloji konsültasyonu istenip kesildiği görüldü).

3.3. ERCP İşlemi

Hastalar ERCP ye alındıktan sonra steril şartlarda hazırlanır. Şuurlu sedasyon için iv midazolam 2-4 mg/kg ve iv meperidin 25-100 mg verilir. Eğer işlem derin sedasyon altında yapılacak olursa anestezi doktoru eşliğinde propofol ile sedasyon sağlanır. ERCP işlemi Fujinon 580 XT duodenoskop ile steril koşullarda yapılır.

Merkezimizde hastalara biliyer drenaj zamanı Tokyo 2018 klavuzunda belirlendiği şekilde yapılmaktadır. Safra örnekleri koledok kanülasyonundan hemen sonra başka prosedür uygulanmadan önce en az 5 ml alındıktan sonra yarım saat içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmaktadır.

Safra kültürü, aerob ve anaerob kanlı agara ekilip 35 derecede (aeroblar 24-48 saat, anaeroblar 48-72 saat) inkübe edilerek üreyen bakteriler geleneksel ve otomatik identifikasyon sistemi kullanılarak tanımlanmaktadır.

Kültür antibiyogramlar patojen olduğu belirlenen

- Aerob bakteriler EUCAST kriterlerine göre mikroblat dilüsyon temelli otomatize sistemle yapılmaktadır.
- Anaerob bakteriler ise e-test yöntemi ile belirlenip EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmektedir.

3.4. İşlem Sonrası İzlem

Merkezimizde ERCP yapılan tüm hastalarda rutin olarak işlem sonrasında hastaya yüklenme bulgularına dikkat edilerek 65 yaşından genç olan hastalara ilk 8 saatte 20 cc/kg/sa; sonraki 8 saat 3 cc/kg/sa şeklinde;65 yaşından büyüklerdeyse işlemden sonra 8 saat 1.5 cc/kg/sa olacak şekilde ringer laktat verilir. Kontrol batın muayeneleri yapılır. 4. Saatte kanama ve işleme bağlı pankreatit açısından hemogram, amilaz, lipaz çalışılır. 24 saat sonra hemogram, amilaz, lipaz, akut faz reaktanları kontrol edilir. Hastanın kliniği iyi, muayenesi normal, laboratuvarında pankreatit veya kanama lehine bulgu yok ise 24 saat sonra oral alımı sulu yumuşak olarak açılır. Oral alımı kapalı olduğu sürece parenteral nutrisyon sağlanan hasta oral alımı tolere eder karın ağrısı gelişmezse batın muayenesinde patolojik bulgu

görülmezse parenteral sıvıları kademeleri kademeli olarak azaltılarak kesilir. Safra kültürü sonuçlanan hastalarda gerek oral gerekse parenteral antimikrobial ilacı başlanır. İşlem sonrasında klinik olarak iyi, muayene bulguları normal, akut faz reaktanları ve patolojik laboratuvar bulguları gerilemekte olan hastalar eğer safra kültürü sonuçlanmışsa uygun oral antimikrobial ajan ile, safra kültürü sonuçlanmamışsa safra yollarına geçişi optimal olan uygun bir oral antimikrobial ajanla taburcu edilir. Taburcu edilen hastalar ortalama gün içinde poliklinik kontrolüne çağırılır ve laboratuvar, klinik kontrolleri yapılır. Safra kültür sonuçları kontrol edilir ve antibiyogram sonuçlarına göre gerekiyorsa antimikrobial ajan değişikliği yapılır yada ikinci bir ajan eklenir. Safra yollarına stent implante edilen hastaların stent çıkarılması açısından kontrol ERCP'leri planlanır.

3.5. Sonlanım Noktaları

Çalışmamızda Primer Sonlanım Noktaları:

- Naiv hastalarda ve daha önce kolanjit nedeni ile ERCP yapılan hastalarda en sık üreyen ajanlar neler,
- Hastaların klinik bulgularının, laboratuvar belirteçlerinin ve mikrobiyolojik üremelerinin mortalite ile ilişkisi,
- Üreyen ajanların antibiyotik duyarlılık durumları olarak belirlendi.

İkincil Sonlanım Noktaları:

- Hastalarda üreyen etken ile kolanjit şiddeti, hastanın kliniği, laboratuvar bulguları arasındaki ilişki
- Hastaların hastanede yatış süresini etkileyen faktörler
- Exitus olan vakalarda üreyen etkenlerin sıklığı
- Verilen ampirik antibiyotiklerin üreyen ajanın antibiyogramına uygunluk durumu olarak belirlendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki kategorik değişkenler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Üreyen etkenlerin dağılım sıklığı belirlendi. Üreyen etkenler gruplandırılırken tek

başına %5'den (8 hasta) az sıklıkta üreyenler “diğer” grubuna dahil edildi. Diğer grubu için antibiyotik duyarlılığı bakılmadı. Fakat morganelle, psodomonas, acinetobacter ve proteus spp nazokomial etkenler olarak ayrı tutulup %5'in altında üreme olsa bile diğer grubuna dahil edilmedi. Üreyen etkenlerle çalışılan antibiyoterapötik ilaçların direnç durumlarının karşılaştırılması için frekans analizleri yapıldı. Ayrıca daha önce ERCP öyküsü ve hastalarda üreyen ajanlar arasındaki ilişki varlığı çapraz tablolar üzerinden inceledi. Mortalite ve yatış süresi için bağımsız belirleyicileri ortaya koymak ve klinik belirleyicilerin risk oranlarını (Odds Ratio-OR) tahmin etmek için ‘Multiple binary logistic regression’ analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin yapılmasında bir uygun istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Populasyonunun Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 69(19-96) idi. Toplamda 163 tane olan hastaların 90'ı (%55,2) erkek; 73'ü (%44,8) kadın olup naif olan grubun yaş ortalaması daha yüksek görüldü. Kolanjit etyolojisi koledokolithiyazis, benign biliyer darlık, malign biliyer darlık ve stent stenozu olarak sınıflandırıldığında genel olarak en sık kolanjit nedeni koledokolithiyazis (%56,4) iken naif olan hasta grubunda yine en sık neden koledokolithiyazis (%72), non-naif hasta grubundaki en sık nedenin malign darlık (%39,3) olduğu görüldü. Hastaların %40,5'i grade 1, %37,4'ü grade 2, %22,1'i grade 3 kolanjitti. Hastaların genel olarak ortalama yatış süresi 5 gündü (1-15). Çalışmaya alınan toplamda 163 hastanın 13 tanesi kolanjit nedeni ile exitus oldu. Bunların 6 tanesi naif, 7 tanesi non-naif hasta grubundandı. Safra kültürlerinde naif hastaların 42'sinde (%39,3) monomikrobial üreme, 48'inde (%44,9) polimikrobial üreme varken 17 hastada (%15,9) mikrobial üreme olmadı. Non-naif hastaların ise 46'sında (%82,1) polimikrobial, 10'unda (17,9) monomikrobial üreme varken safra kültüründe üreme olmayan hasta yoktu yani non-naif hastalarda anlamlı olarak daha fazla polimikrobial üreme vardı.(**Tablo 4.1**)

Tablo 4.1: Çalışma populasyonunun özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Parametre		Toplam:163	Naif n: 107 (%)	Non- Naif (daha önce ERCP öyküsü olan) n:56(%)	P Değeri
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
YAŞ		69 (19-96)	72 (19-96)	64 (45-87)	0,0001
CİNSİYET	Erkek	90(55.2)	61(57)	29(51.8)	0,524
	Kadın	73(44.8)	46(43)	27(48.2)	
ETYOLOJİ	Koledokolitiazis	92(56.4)	77(72)	15(26.8)	0,0001
	Benign Darlık	17(10.4)	15(13.1)	3(5.4)	
	Malign Darlık	36(22.1)	15(13.1)	22(39.3)	
	Stent Stenozu	18(11)	-	16(28.6)	
CHARLSON		5 (0-12)	4 (0-12)	7 (1-12)	0,863

Tablo 4.1. “Devam” Çalışma popülasyonunun özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Kolanjit Grade 1	66(40.5)	43(40.2)	23(41.1)	0,940
Kolanjit Grade 2	61(37.4)	41(38.3)	20(35.7)	
Kolanjit Grade 3	36(22.1)	23(21.5)	13(23.2)	
Semptom – ERCP arası süre	4 (0-7)	4 (1-6)	4 (0-7)	0,696
AST/ALT	121/99 (8-691)/(5-892)	143/137 (8-657)/(5-892)	96/68 (17-691)/10-414)	0,012 0,0001
ALP/GGT	301 /353 (51-2298)/(9,8-2531)	257/351 (51-1919)/(10-2531)	543/453 (67-2298)/(16-1577)	0,000/ 0,358
T.Bil/D.Bil	4,8 /3,7 (0,3-31,1)/(0,1-24)	4,7/3,6 (0,3-23,6)/(0,1-22,4)	5,05/4,1 (0,3-31,1)/(0,1-24)	0,835/ 0,622
Procalsitonin	1,6 (0,08-101)	1,5 (0,08-101)	1,7 (0,17)	0,661
CRP	104 (7,5-392)	101,9 (7,5-392)	119,5 (12-339)	0,337
INR	1,1 (0,7-6,3)	1,1 (0,9-6,3)	1,1 (0,7-4,2)	0,694
WBC	11190 (1008-41210)	11190 (1008-2905)	11395 (1740-41210)	0,799
PLT	213000 (328-615000)	213000 (328-590000)	214000 (40000-615000)	0,853
Yatış Süresi	5 (1-15)	4 (2-19)	5 (1-19)	0,307
Exitus Hastalar	13(8)	6(5.6)	7(12.5)	0,137
Safra kültüründe Polimikrobiyal Üreme		94(57.7)	48(44.9)	0.0001
Safra kültüründe Monomikrobiyal Üreme		52(31.9)	42(39.3)	
Safra kültüründe Üreme olmayan		17(10.4)	17(15.9)	
			0	

4.2. Hasta Populasyonunda Üreyen Etken Sıklığı

Hastalardan ERCP sırasında alınan safra örneklerinden mikrobiyolojik çalışma yapılmıştır. Kültürlerde üreyen ajanların sıklıkları incelenmiştir. Alınan 163 safra kültüründe toplam 280 üreme görüldü (polimikrobiyal üreme). Bu kültürlerde genel olarak en sık gram negatif mikroorganizmalar üremiş olup en sık üreyen ajan E. Coli (%43) olarak görülmüştür. İkinci en sık üreyen Klebsiella Pneumonia (K. Pneumonia)'dır (%27,6). Diğer üreyen ajanlar sıklıklarına göre sırasıyla Streptococcus türleri (%14.1), E. Faecium (%12.9), P. Aeruginosa (%12.3), Candida türleri (%9.8), K. Oxytoca (%8.6), Enterococcus Casseliflavus (E. Casseliflavus) (%6.7) ve diğer Enterococcus türleri (%7.4) olarak izlenmiştir. Nadir üreyen ajanlar (tek etken başına üreme sıklığı < %5) "Diğer" grubunda toplandığında sıklığı %14.1 olarak görülmüştür. Ayrıca hastane kaynaklı olduğu düşünülen bakteriler üreme sıklıkları az olmasına rağmen ayrı incelenmiştir. Bu gruptaki bakterilerin üreme sıklıkları sırasıyla P. Aeruginosa (%12.3), Acinetobacter Baumanii (%4.9), Proteuslar (%2.5) ve Morganella (%1.2) olmuştur. Bulgular **Tablo 4.2**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2:Alınan safra örneği kültürlerinde etkenlerin genel üreme sıklıkları gösterilmiştir.

Safrada üreyen etkenler	Tüm hastalarda Üreme (%)
Escherichia Coli	43,6
Klebsiella Pneumonia	27,6
Diğer	14,1
Streptococcus Spp.	14,1
Enterococcus Faecium	12,9
Pseudomana Aeruginosa	12,3
Candida Spp.	9,8
Enterococcus Fecalis	9,2
Klebsiella Oxytoca	8,6
Diğer Enterekok Spp.	7,4
Enterococcus Casseliflavus	6,7
Acinetobacter Baumanii	4,9
Proteus Spp.	2,5
Morganella	1,2

4.3. Naif Hastalarda ve Daha Önce Kolanjit Öyküsü Olan Hastaların Karşılaştırılması

Çalışmanın birincil sonlanımı olarak belirlenen naif hastalarda ve kolanjit nedeni ile ERCP yapılmış olan hastaların safra kültürlerinde üreyen etken sıklıkları incelenmiştir. Bu açıdan bakıldığında E. Coli ve K. Pneumonia iki grupta da en sık üreyen ajanlar olmakla birlikte; naif hastaların safra kültürlerinde E. Coli anlamlı şekilde ($p < 0.05$) daha sık üremiştir. Aksine daha önce kolanjit nedeniyle ERCP yapılan hastaların safra kültürlerinde K. Pneumonianın, P. Aeruginosanın ve Proteus türlerinin anlamlı ($p < 0.05$) şekilde daha sık ürediği görülmüştür. Diğer bakteri üremeleriyle, daha önce ERCP öyküsü olan hastalar arasında ilişki görülmemiştir.

Tablo 4.3: Alınan safra örneği kültürlerinde üreyen etkenler türleriyle daha önce ERCP öyküsü arasındaki ilişki sonuçları listelenmiştir.

Safra Üreyen Etkenler	Naif Hasta n: 152, (%)	Non- Naif (Daha önce ERCP öyküsü olan) n:128 (%)	Toplam	P Değeri
Gram Negatif	79 (62,6)	85(72,6)	164 (66,6)	0,001
Gram Pozitif	50(39,6)	32(27,3)	82 (33,3)	
Escherichia Coli	38 (25)	33 (25,7)	71	0,007
Klebsiella Pneumonia	19 (12,5)	26 (20,3)	45	0,001
Pseudomonas Aeruginosa	6 (3,9)	14 (10,9)	20	0,001
Klebsiella Oxytoca	10 (6,5)	4 (3)	14	0,773
Acinetobacter Baumanii	5 (3,2)	3 (2,3)	8	1,000
Proteus Spp.	0 (0/0)	4 (3)	4	0,013
Morganella	1 (0,6)	1 (0,7)	2	0,639
Enterococcus Fecalis	11 (7,2)	4 (3)	15	0,709
Streptococcus Spp.	15 (9,2)	8 (6,2)	23	1,000
Diğer Enterekok Spp.	6 (3,9)	6 (4,6)	12	0,343
Enterococcus Casseliflavus	6 (3,9)	5 (3,9)	11	0,514
Enterococcus Faecium	12 (7,8)	9 (7,4)	21	0,527
Candida Spp.	12 (7,8)	4 (3)	16	0,581
Diğer	16 (10,5)	7 (5,9)	23	0,849

4.4. Üreyen Etkenlerin Grade İlişkisi

Çalışılan safra kültürlerinde üreyen etkenlerle, 2018 Tokyo kriterlerine göre hesaplanan hastaların kolanjit şiddet değerleri arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel açıdan anlamlı ilişkili olan tek ajan E. Faecium olarak görülmüştür. Diğer etkenlerle, hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır. Bu incelemeyle ilişkili veriler **Tablo 4.4**'te verilmiştir.

Tablo 4.4: Alınan safra örneği kültürlerinde üreyen etkenler türleriyle Tokyo kriterlerine göre belirlenmiş grade arasındaki ilişki sonuçları verilmiştir.

Safra Kültüründe Üreyen Etkenler Tüm Hastalar	Grade 1 n, (%)	Grade 2 n, (%)	Grade 3 n, (%)	P değeri
Escherichia Coli	31 (%43,7)	22 (%31)	18 (%25,4)	0,315
Klebsiella Pneumonia	20 (%44,4)	14 (%31,1)	11 (%24,4)	0,589
Diğer	7 (%30,4)	10 (%43,5)	6 (%26,1)	0,570
Streptococcus Spp.	12 (%52,2)	8 (%34,8)	3 (%13)	0,378
Enterococcus Faecium	7 (%33,3)	5 (%23,8)	9 (%42,9)	0,045
Pseudomana Aeruginosa	6 (%30)	6 (%30)	8 (%40)	0,118
Candida Spp.	4 (%25)	8 (%50)	4 (%25)	0,393
Enterococcus Fecalis	2 (%13,3)	7 (%46,7)	6 (%40)	0,055
Klebsiella Oxytoca	5 (%35,7)	5 (%35,7)	4 (%28,6)	0,823
Diğer Enterekok Spp.	4 (%33,3)	4 (%33,3)	4 (%33,3)	0,618
Enterococcus Casseliflavus	6 (%54,5)	3 (%27,3)	2 (%18,2)	0,612
Acinetobacter Baumanı	1 (%12,5)	4 (%50)	3 (%37,5)	0,236
Proteus Spp.	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	0,806
Morganella	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	0,749

4.5. Mortaliteyle Anlamlı İlişkili Faktörler

Çalışma popülasyonunun klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik bulgularının mortaliteye etkisi incelenmiştir. Yapılan çoklu regresyon analiziyle mortaliteye bağımsız etki eden faktörler belirlenmiştir. Bunlar kolanjit şiddeti (Grade 2 kolanjitte

grade 1 e göre mortalite 9,6 kat Grade 3 te grade 1 e göre 92,7 kat arttığını görüldü(p<0,05)), semptomdan drenaja kadar geçen süre (gün) (p:0.022), eski kolanjit öyküsü varlığı (p:0.042), koledokolithiyazis harici etyolojilerin varlığı (p:0,002) olarak görülmüştür. Diğer klinik ve laboratuvar bulguları, mikrobiyal ajanlar ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmedi (Charlson İndeksi, WBC, PLT, INR, AST /ALT ,ALP /GGT, T.Bilirubin, PRC,CRP,Polimikrobiyal üreme). Bu bağımsız belirteçler **Tablo 4.5**'te listelenmiştir.

Tablo 4.5:İncelenen hasta popülasyonunda mortaliteye etki eden bağımsız belirteçler,

Parametre	Mortalite (çoklu analiz)		
	OR	95 CI%	p
Kolanjit Grade	17.54	3.728-81.592	0.0001
Semptom başlangıcı - Drenaja Kadar Geçen Süre (Gün)	1.140	1.019-1.274	0.022
Hastanın Non- Naive (ERCP Öyküsü) olması	4.562	1.054-19.739	0.042
Koledokolitiazis Harici Etiyoloji Varlığı	12.350	2,553-59.746	0,002

4.6. Yatış Süresiyle Anlamlı İlişkili Faktörler

Mortaliteye benzer şekilde yatış süresine etki eden bağımsız faktörler araştırılmıştır. Yatış süresi 7 günden uzun ve kısa olarak iki gruba ayrıldığında, yatış süresiyle bağımsız ilişkili olan faktörler direkt bilirubin (p:0,014), kolanjit şiddeti (p:0,001) ve kültürde K. Oxytoca üremesi varlığı (p:0,027) olarak görülmüştür. Bu bağımsız belirteçler **Tablo 4.6**'te listelenmiştir.

Tablo 4.6:İncelenen hasta popülasyonunda yatış süresine etki eden bağımsız belirteçler

Parametre	Yatış süresi (7 gün) - (çoklu analiz)			
	Beta	OR	95 CI%	p
Direkt Bilirubin	0,126	1,134	1,026-1,254	0,014
Kolanjit Grade	1,672	5,324	2,904-9,761	0,001
Klebsiella Oxytoca	1,661	5,266	1,212-22,893	0,027

4.7. Exitus Vakalarda Üreyen Ajan Sıklığı

Çalışmaya dahil edilen 163 hastadan 13'ü kolanjit nedeniyle ölmüştür. Bu exitus vakalarda üreyen ajanların üreme sıklığı ve bu üremelerin mortaliteyle istatistiksel ilişkisi incelenmiştir. Bu gruptan en sık üreyen etken yine E. Coli iken (6 hasta, % 46,2), anlamlı ilişki E. Faecium (5 hasta, %38,5, p:0,014) ve Candida Türleri (4 hasta, %30,8, p:0,026) arasında görülmüştür. Exitus vakalarda üreyen etken sıklıkları ve p değerleri **Tablo 4.7'**de gösterilmiştir.

Tablo 4.7:İncelenen exitus vakaların safra kültürlerinde üreyen etkenlerin sıklık verileri,

Safrada üreyen etkenler	Ex hastalarda üreme sıklığı (n=13)	P değeri
Escherichia Coli	6 (%46,2)	1,0
Klebsiella Pneumonia	5 (%38,5)	0,350
Diğer	2 (%15,4)	1,0
Streptococcus Spp.	2 (%15,4)	1,0
Enterococcus Faecium	5 (%38,5)	0,014
Pseudomana Aeruginosa	2 (15.4)	0,663
Candida Spp.	4 (%30,8)	0,026
Enterococcus Fecalis	1 (%7,7)	1,0
Klebsiella Oxytoca	2 (%15,4)	0.309
Diğer Enterekok Spp.	3 (%23,1)	0,057
Enterococcus Casseliflavus	0 (%0)	-
Acinetobacter Baumani	2 (%15,4)	0,125
Proteus Spp.	0 (%0)	-
Morganella	0 (%0)	-

4.8. Üreyen Ajanla Akut Faz Reaktan Düzeyi İlişkisi

- C – Reaktif Protein (CRP)

Tablo 4.8: İncelenen safra kültürlerinde üreyen erkenlerle hastaların CRP düzeyi ilişkisi,

Etken	CRP düzeyi (çoklu analiz)		
	Beta	t	p
Pseudomana Aeruginosa	51.090	2.675	0.008
Klebsiella Pneumonia	44.680	3.194	0.002
Enterococcus Faecium	61.574	3.255	0.001

- Prokalsitonin (PRC)

Tablo 4.9: İncelenen safra kültürlerinde üreyen erkenlerle hastaların PRC düzeyi ilişkisi,

Etken	PRC düzeyi (çoklu analiz)		
	Beta	t	p
Pseudomonas Aeruginosa	11.492	2.779	0.006
Enterococcus Faecium	10.271	2.536	0.012

- Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Tablo 4.10: İncelenen safra kültürlerinde üreyen erkenlerle hastaların ESH düzeyi ilişkisi,

Etken	ESH düzeyi (çoklu analiz)		
	Beta	t	p
Escherichia Coli	9.334	2.448	0.015

Çalışılan akut faz reaktanlarının (CRP, PRC, ESH) düzeyleriyle hastalarda üreyen etkenlerin ilişkisi incelendiğinde;

CRP düzeyiyle ilişkili olarak P. Aeruginosa ve K. Pnuemonia üreyen vakalarda, CRP düzeyleri daha yüksek seyrederken (p değerleri sırasıyla; p:0.008 ve p:0.002) Acinetobacter Baumanı üreyen vakalarda daha düşük (p:0.025) izlenmiştir.

PRC düzeyi için bakıldığında P. Aeruginosa ve E. Faecium üreyen vakalarında anlamlı şekilde yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla; p:0.006 ve p:0.012) görülmüştür.

ESH düzeyiyle istatistiksel açıdan tek anlamlı ilişki görülen etken E. Coli olmuş ve p:0,015 şeklindedir. Bulgular **Tablo 4.8-9-10**'da özetlenmiştir.

4.11. Hastalara verilen ampirik antimikrobiyal tedavi uygunluğu

Etkin ampirik tedavi, safra kültüründe üreyen etkenlerin duyarlılık/direnç profilleri incelendiğinde hepsinin duyarlı olduğu ajanın başlanmış olması durumunda uygun, en az biri dirençliyse uygunsuz olarak tanımlandı. Çalışmamızda ampirik antibiyotik tedavi hastaların %43,6 sında uygun (duyarlı etken), %56,4'ünde uygunsuz (dirençli etken) görüldü. Bu durum **Tablo 4.11**'te listelenmiştir.

Tablo 4.11: Verilen ampirik antibiyoterapilerin uygunluk durumu

Ampirik Tedavi Uygunluğu	Naif Hasta n: 107, (%)	Non- Naif n:56 (%)	Toplam	P değeri
Uygun	47 (43,9)	24 (42,9)	71 (43,6)	1.000
Uygunsuz	60 (56,1)	32 (57,1)	92 (56,4)	

4.12. Üreyen Etken Bazlı Antibiyotik Direnç Yüzdeleri ve Ampirik Tedavi

Çalışmamızda alınan safra kültürlerinde üreyen etkenlerin en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajanlara bakıldığında, E.Coli'nin karbapenemlere duyarlılığı ortalama %97.6, amikasin duyarlılığı %97 ve piperasilin-tazobaktam %92 duyarlı olduğu görüldü. K. Pneumonia'nın amikasin duyarlılığı %76, gentamisin duyarlılığı %65, ko-trimaksazol duyarlılığı %65, karbapenemlere duyarlılığı ortalama %63 görüldü. Amikasine %96 dirençli olduğu da kaydedildi. K. Oxytoca'ya bakıldığında amikasine, ampisiline ve ko-trimaksazole %100 duyarlıydı. E. Faecalis'in linezolid, vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı %100 izlendi. E. Faecium benzer şekilde tigesikline ve linezolide %100 duyarlıyken, vankomisin duyarlılığı %90 düzeylerinde görüldü. E. Casseliflavus ampisiline, amikasine, gentamisine, streptomisine ve

teikoplanine tamamen duyarlıydı ancak vankomisine %30 ve linezolide %77 duyarlı görülmüştür. Üreme sıklıkları düşük olsa da nozokomiyal etkenler olarak bilinmesi nedeni ile P.Aeruginosa, Acinetobacter Baumanii, Proteuslar, Morganella ve Candida türleri ayrıca incelendi. P. aeruginosa, kolistin'e %100, amikasin'e %85, gentamisin ve seftazidim'e %76 duyarlı olarak görüldü. Acinetobacter baumanii kolistine'e %75, amikasin ve imipenem'e %25 duyarlıydı. Proteus türlerinde amoksisilin-klavulonat, ertapenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %100; sefepim, seftazidim, sefuroksim ve siprofloksasin duyarlılığı %75 görüldü. Morganella morgagni'de sefepim, seftazidim, seftriakson, karbapenem, gentamisin, piperasilin-tazobaktam ve kotrimoksazol duyarlılığı %100 görüldü. Candida türlerinde anidilofungin ve caspofungin duyarlılığı %100 iken flukonazol ve vorikonazol duyarlılığının %92 olduğu görüldü. Etken bazlı ayrıntılı antibiyoterapi duyarlılık yüzdeleri **Tablo 4.12**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12: Üreyen etkenlerin merkezimiz tarafından etken esaslı çalışılan antibiyotiklere duyarlılık yüzdeleri verilmiştir.

ETKEN	ANTİBİYOTİK																												
	Penisilin G	Amikasin	Amoksisilin-Klavulonat	Ampisilin	Ampisilin-Sulbaktam	Sefepim	Seftazidim	Seftriakson	Sefuroksim	Siprofloksasin	Levofloksasin	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Gentamisin	Streptomisin	Klindamisin	Eritromisin	Piperasilin-Tazobaktam	Tigesiklin	Teikoplanin	Tmp-Smx	Linezolid	Vankomisin	Kolistin	Flukonazol	Vorikonazol	Anidilofungin	Caspofungin
Escherichia Coli(%)	-	97	57	42	64	75	72	71	66	62	67	97	98	98	78	-	-	-	92	91	-	69	-	-	-	-	-	-	-
Klebsiella Pneumonia(%)	-	76	48	4	51	51	53	48	48	46	48	60	65	65	65	-	-	-	59	65	-	65	-	-	-	-	-	-	-
Klebsiella Oxytoca(%)	-	100	73	100	76	66	78	73	71	85	84	92	78	85	93	-	-	-	84	85	-	100	-	-	-	-	-	-	-
Enterococcus Fecalis(%)	-	92	86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80	80	-	-	-	-	100	22	100	100	-	-	-	-	-
Enterococcus Faecium(%)	-	-	47	42	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	90	42	-	-	-	100	89	6	100	90	-	-	-	-	-
Enterococcus Casseliflavus(%)	-	-	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	-	-	-	-	100	42	77	30	-	-	-	-	-
Diğer Enterekok Spp.(%)	-	-	88	89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89	88	-	-	-	100	100	33	84	100	-	-	-	-	-
Streptococcus Spp.(%)	55	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	-	-	-	-	-	100	83	-	100	95	-	-	95	-	-	-	-	-
Pseudomonas Aeruginosa(%)	-	85	-	-	-	61	76	-	61	-	57	-	38	42	76	-	-	-	68	50	-	-	-	-	100	-	-	-	-
Acinetobacter Baumani(%)	-	25	-	-	-	-	-	-	-	14	14	-	25	14	-	12	-	-	-	-	-	12	-	-	75	-	-	-	-
Proteus Spp.(%)	-	75	100	50	-	75	75	50	75	75	75	100	-	100	25	-	-	-	100	0	-	25	-	-	0	-	-	-	-
Morganella(%)	-	66	0	0	50	100	100	100	-	50	50	100	100	100	100	-	-	-	100	0	-	100	-	-	0	-	-	-	-
Candida Spp.(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	92	92	100	100

5. TARTIŞMA

Normal bir steril ve serbest akışlı biliyer sistem bakteri üremesi için elverişli bir ortam değildir. Bununla birlikte, safra sekresyonu safra kanalı içinde safra kanalı nedeniyle kısıtlanabilir veya bloke edilebilir. Duodenal papilla yoluyla safra kanalına aktarılan bakteriler, safra kanalında kısıtlı safra akışı senaryosu altında bulunabilir, sonuçta çoğalır, kolonize olur ve ciddi sonuçlarla safra enfeksiyonuna neden olur (63)

Bu çalışmada şubat 2018-şubat 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde kolanjit tanısı alıp bu nedenle ERCP yapılmış, drenaj sırasında Tokyo 2018 kriterlerine uygun olarak safra kültürü alınmış olan hastaların genel olarak safra kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar; daha önce kolanjit öyküsü olanlarda en sık üreyen mikroorganizmalar, naiv hastalarda en sık üreyen mikroorganizmalar, bu mikroorganizmaların antimikrobial ajan duyarlılıkları, ampirik verilen antibiyotiklerin duyarlılık sonuçlarına uygun olup olmadığı, mortalite üzerine etkili olan faktörler, hastanede yatış süresi üzerine etkili faktörler üzerinde durduk.

Safra kültürlerinde üreyen etkenler değerlendirildiğinde; Hua-Qiang Ruan ve arkadaşları 363 pozitif safra kültürü ile yaptıkları çalışmalarında en sık üreyen ajanlar olarak E. Coli (%56), K. Pnömonia (%45) ve E. Faecalis (%5,07); en sık üreyen mantarın C. Albicans (%2,9) olduğunu göstermişlerdir (62). Won Ki Bae ve arkadaşları ise 152 pozitif safra kültürü üremesi olan çalışmalarında en sık üreyen ajanlar olarak E. coli (25.0%), Enterococcus spp. (13.4%), Klebsiella spp. (11.1%), Pseudomonas spp. (11.1%), ve Coagulase-Negative Staphylococcus (9.7%) olarak bulmuşlardır (64). Bizim çalışmamızda da 163 hastada genel olarak en sık üreyen ajanlar E. Coli (43,6), K. Pnomonia (%27,6), streptokok türleri (%14,1), E. Faecium (12,9), P. Aeruginosa (%12,3) olarak görüldü.

Kolanjit tanısı alan hastaların ERCP öyküsü varlığının veya yokluğunun alınan safra kültürlerinde üreyen etken üzerine etkisi incelendiğinde bu konuda geniş bir çalışma bulunmamaktır. Ancak Gomi ve ark. yaptıkları 6.433 hastalık çalışmada

kolanjit öncesi işlem oranını %40,6'dır. Üreyen etken sıklığıyla daha önce ERCP öyküsünü ilişkilendirmemekle beraber, safra kültürlerinde en sık üreyen etken yine *E. coli* (%21) olmuştur. Bunu *K. Pneumonia* (%13), *E. Feacalis* (%9) izlemektedir. Hastane kaynaklı etkenlere bakıldığında *P. Aeruginosa* (%2.5), *Proteus Spp.* (%8.6) oranında izlenmiştir (GBB). Rungsun ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada kolanjit tanılı hastalara toplam 180 ERCP işlemi yapılmış ve safra örneği alınmıştır. Bunların 69'u daha önce biliyer girişim öyküsü olmayan hastalara yapılmışken 111'i daha önceden bilier girişim öyküsü olan hastalardır. Bu gruplar grup 1 ve grup 2 olarak isimlendirilmiştir. Grup 1 ve grup 2 safra kültürlerinde üreyen etken sıklıkları açısından karşılaştırıldığında *E. Coli* %17'ye %5 oranında, *Enterococcus spp.* %16'ya %31 oranında, *K. pnömonia* %11'e %16 oranında üremiştir. Nozokomial etkenlere bakıldığında *P. Aeruginosa* %7'ye %3 oranında izlenmiş, *Proteus spp* üremesi görülmemiştir. *E. Coli* daha önce biliyer girişim yapılmayan hastalarda daha sık ürerken *Enterococcus Spp.* ve *K. Pneumonia* diğer grupta daha sık üremiştir. Farklı olarak *P. aeruginosa* grup 1 de daha sık ürerken *Proteus Spp.* üremesi görülmemiştir (65) . Bizim çalışmamızda *E.Coli* naiv hasta safra kültürlerinde anlamlı şekilde daha sık (%25-%25,7) ürerken, *K. Pneumonia* (%12,5-%20,3), *P.Aeruginosa* (%3,9-%10,9), *Proteus Spp* (%0-%3) naiv olmayan hasta grubunda daha sık izlenmiştir.

Kolanjit şiddeti ile safra kültüründe üreyen mikroorganizma ilişkisine bakıldığında Gomi ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada şiddet arttıkça *E. Faecium* üreme sıklığında artış (%4,8-%5,4-%5,8) izlenmiştir. *K. Oxytoca* (%4,0-%4,8-%4,9) ve *P. Aeruginosa* (%2,5-%3,5-%3,6) üreme sıklığında hafif artış görülmüştür (66). Bizim çalışmamızda da *E. faecium* üreme sıklığı kolanjit şiddeti arttıkça anlamlı şekilde daha sık (%33,3-%23,8-%42,9; p değeri:0,045) görülmüştür. *P. Aeruginosa* üreme sıklığı grade 3 hastalarda daha fazla görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı değere sahip değildir (%30-%30-%40; p değeri:0,118).

Çalışmamızın birincil sonlanım noktalarında olan kolanjit mortalitesine etkili faktörler daha önce Gomi ve ark.'nın yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada akut kolanjite bağlı mortalite üzerinde sadece kolanjit şiddetinin etkili olduğunu göstermiştir (%1,4-%2,7-%5,2; p<0,001). (66). Furqana ve ark. tarafından yapılan

230 kolanjitli hastada yapılan başka bir retrospektif çalışmada klinik kolanjit şiddeti (p:0,001), geç biliyer drenaj (p:0,001) ve multiple stent implantasyonu (p:0,03) artmış mortalite ile ilişkili faktörler olarak görülmüştür (67). Bizim çalışmamızda kolanjit mortalitesi üzerine etkili faktörler kolanjit şiddeti (p:0,0001), semptom başlangıcından drenaja kadar geçen süre (p:0,022), koledokolithiyazis harici etyoloji varlığı (p:0,002) ve kolanjit nedeni ile biliyer girişim öyküsü varlığı (p:0,042) olarak belirlendi.

Yatış süresine etki eden faktörleri daha önce Doi ve ark. tedavi süresini olarak sınıflandırarak incelemiştir. Kolanjit tanısıyla başarılı antibiyoterapi almış 263 hastayı araştırmışlardır. Başarılı tedavinin sağlanma süresine göre kısa süreli (7 gün ve daha kısa) ve uzun süreli (7 günden uzun) olarak iki grupta incelemiştir. Kısa sürede başarılı tedavi sağlanan grupta drenaj süresi daha kısa (p:0.03), Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) skoru daha düşük (p:0.02), Tokyo grade' i daha düşük (p:0.02), tanıdaki beyaz küre düzeyi daha düşük (p:0.04) izlenmiştir. Uzun süre tedavi alan grubun kan kültürlerinde gram pozitif üremesinin daha sık (p:00.1) olduğu gözlenmiştir (68). Benzer şekilde Haal ve ark. yaptıkları çok merkezli retrospektif çalışmada 2012'den 2017'ye kadar kolanjit tanısıyla ERCP yapılan hastaları incelemiştir. Toplam 296 hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve kolanjit etyolojisi biliyer taş harici olanlar dışlanmıştır. Bu hastalar alınan antibiyoterapi süresine göre kısa (3 gün ve daha kısa) ve uzun (3 günden uzun) olarak gruplanmıştır. Kısa tedavi alan grupta drenaj süresi daha kısa (p:0.03) ve Tokyo grade' i daha düşük (p<0.01) görülmüştür. Uzun tedavi alan grupta pozitif kan kültürü daha yüksek (p<0.01) oranda görülmüştür (69). Bizim çalışmamızda da hastaların hastanede yatış sürelerine etki eden faktörler incelendi. Hastalar kısa (7 gün ve daha kısa) ve uzun (7 günden daha uzun) şeklinde iki gruba ayrıldı. Yatış süresine etkili faktörler incelendiğinde Tokyo grade'indeki artışın (p:0.001), K. Oxytoca üremesi varlığının (p:0.027) ve tanı anındaki direkt bilirubin düzeyi yüksekliğinin (p:0.014) uzun yatış süresiyle anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür.

Kolanjit nedenli exitus vakalarda üreyen etkenlerin anlamlı ilişkisini inceleyen randomize büyük çalışma olmamakla beraber, 163 hastalık çalışma popülasyonumuzda kolanjit nedenli 13 hasta exitus olmuştur. Genel kolanjit popülasyonu ile benzer şekilde en sık üremesi gösterilen etken E. Coli (%46.2)

olmuştur. Üreme sıklığı ex vakalarda anlamlı olarak artış gösteren iki etken E. Faecium (%38,5) (p: 0,014) ve Candida Türleri (%30,8) (p: 0,026) olmuştur.

Akut faz reaktanlarının yüksekliği ve safra kültüründe üreyen etken arasındaki ilişkiyi değerlendiren geniş çaplı randomize çalışma bulunmamaktadır. Doi ve ark. yatış süresi ile CRP düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemişler fakat istatistiksel olarak anlamlı ilişki ortaya konulamamıştır (68). Biz de çalışmamızda safra kültüründe üreyen ajanlar ile akut faz reaktan düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledik. P. aeruginosa, K. Pneumonia ve E. Faecium üreyen hastaların CRP düzeyi belirgin yüksek iken (sırasıyla p:0,008- p:0,002-p:0,001) Acinetobacter Baumanii üreyen hastalarda CRP düzeyi düşük görüldü (p:0,025). Procalcitonin düzeyi P. Aeruginosa (p:0,006) ve E. Faecium (p:0,012) üreyen hastalarda belirgin yüksek olarak belirlendi. ESH düzeyi yüksekliği ile anlamlı ilişki sadece E. Coli arasında görüldü (p:0,015).

Kolanjit nedeni alınan safra kültüründe üreyen etkenlerin antimikrobiyal ajan duyarlılık pek çok çalışmada incelenmiştir. Kaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada 91 hastanın safra kültürlerinde üreyen etkenler ve bu etkenlerin antimikrobiyal ajan duyarlılıkları incelenmiştir. Etkenler meropenem %86, amikasin %8, imipenem %79, piperasilin-tazobaktam %61, gentamisin %53, siprofloksasin %52, levofloksasin %51, seftazidim %46, ampisilin %21, sefotaksim %14 ve ampisilin-sulbaktam %11 duyarlı görülmüştür (70). Negm ve ark. yaptığı bir başka çalışmada safra kültürlerinde üreyen etkenler ve bunların direnç-duyarlılık profilleri değerlendirilmiştir. Toplam 289 safra kültürü çalışılmış; 245'inde üreme olmuştur. Üreme olan kültürlerdeki etkenlerin antimikrobiyal tedavi duyarlılık profiline bakıldığında, seftriaksona %20, siprofloksasine %26, levofloksasine %26, meropenem %26, ko-trimaksazole %36, amoksisilin-klavulonata %47, ampisilin sulbaktam %51, sefuroksime %68 dirençli görülmüştür (71). Akhtar ve ark. yaptığı çalışmada üreyen etkenler antimikrobiyal ajanlara direnç düzeyleri açısından incelenmiştir. E. Coli ampisiline %96.3, 3. generasyon sefalosporinlere %85.2, piperacilin-tazobaktam %29.6, siprofloksasine %85.2 ve karbapenemlere %5.6 dirençli görülmüştür. P. Aeruginosa 3. kuşak sefalosporinlere %83.3, piperasilin-tazobaktamlara %16.7, siprofloksasine %50, Karbapenemlere %16.7 dirençlidir. K. Pneumonia'ya ampisiline %100, 3. kuşak sefalosporine %100, piperasilin-tazobaktam %33.3, siprofloksasine %100 dirençli görülmüştür (67). Bizim

çalışmamızda üreyen etkenlerin en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajanlara bakıldığında, *E. Coli*'nin karbapenemlere duyarlılığı ortalama %97.6, amikasin duyarlılığı %97 ve piperasilin-tazobaktama %92 duyarlı olduğu görüldü. *K. Pneumonia*'nın amikasin duyarlılığı %76, gentamisin duyarlılığı %65, ko-trimaksazol duyarlılığı %65, karbapenemlere duyarlılığı ortalama %63 görüldü. Amikasine %96 dirençli olduğu da kaydedildi. *K. Oxytoca*'ya bakıldığında amikasine, ampisiline ve ko-trimaksazole %100 duyarlıydı. *E. Faecalis*'in linezolid, vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı %100 izlendi. *E. Faecium* benzer şekilde tigesikline ve linezolide %100 duyarlıyken, vankomisin duyarlılığı %90 düzeylerinde görüldü. *E. Casseliflavus* ampisiline, amikasine, gentamisine, streptomisine ve teikoplanine tamamen duyarlıydı ancak vankomisine %30 ve linezolide %77 duyarlı görülmüştür. Üreme sıklıkları düşük olsa da nozokomiyal etkenler olarak bilinmesi nedeni ile *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter Baumanii*, *Proteuslar*, *Morganella* ve *Candida* türleri ayrıca incelendi. *P. aeruginosa*, kolistin'e %100, amikasin'e %85, gentamisin ve seftazidim'e %76 duyarlı olarak görüldü. *Acinetobacter baumanii* kolistine'e %75, amikasin ve imipenem'e %25 duyarlıydı. *Proteus* türlerinde amoksasilin-klavulonat, ertapenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %100; sefepim, seftazidim, sefuroksim ve siprofloksasin duyarlılığı %75 görüldü. *Morganella morgagni*'de sefepim, seftazidim, seftriakson, karbapenem, gentamisin, piperasilin-tazobaktam ve kotrimoksazol duyarlılığı %100 görüldü. *Candida* türlerinde anidilofungin ve caspofungin duyarlılığı %100 iken flukonazol ve vorikonazol duyarlılığının %92 olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda;

- 1) A.kolanjitli olgularda en sık üreyen bakteriler beklendiği gibi Gram (-) lerdir.
- 2) Ampirik antibiyotik seçimi mevcut klavuzlara göre (TG18) yapıldığında, kolanjitli olguların yaklaşık yarısına doğru antibiyotik verilememektedir. Uluslararası klavuzlardan ziyade lokal antibiyotik direnç profilinin bilinmesi önemlidir.
- 3) Merkezimizdeki safra kültür florası incelendiğinde genel olarak en sık üreyen ajanlar E. Coli (%43,6), K. Pneumonia (%27,6), Streptokok türleri (%14,1), E. Faecium (%12,9), P. Aeruginosa (%12,3) olduğu,
- 4) Daha önce kolanjit öyküsü olan hastalarda da naiv hastalarda olduğu gibi en sık üreyen etken E. Coli ve K. Pneumonia olarak görüldü. Fakat daha önce kolanjit nedeni ile ERCP öyküsü olan hastalarda K. Pneumonia, Proteus türleri ve P. Aeruginosa üremesi anlamlı şekilde artmış olduğu,
- 5) E. Faecium üreyen hastalarda kolanjit daha şiddetli seyrettiği,
- 6) Kolanjit şiddeti, bilier drenaja kadar geçen süre, eski kolanjit öyküsü varlığı ve koledokolithiyazis dışı etyoloji varlığı mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu,
- 7) Kolanjit şiddeti, bilirübin düzeyi, safra kültüründe K. Oxytoca üremesi olmasının hastanede yatış süresinin uzunluğu üzerine anlamlı etkisi olduğu,
- 8) Çalışmaya dahil edilen 163 hasta içerisinde exitus olan 13 hastada en sık üreyen ajan yine E. Coli iken E. Faecium ve Candida türleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu,
- 9) Acinetobacter baumani, P. Aeruginosa, K. Pneumonia, E. Faecium üreyen vakalarda akut faz reaktanlarının daha yüksek ölçüldüğü görüldü.
- 10) Merkezimizde yapılan ERCP işlemlerinde elde edilmiş safra kültürlerinde sık üreyen etkenlerin antimikrobiyal ajan duyarlılık profilleri ayrıntılı dökümente edilmiştir.

Hastalarda akut kolanjit tanısı konduğunda merkezlerdeki en sık üreyen etken gruplarının belirlenmesi ampirik antibiyoterapi için hedef tahmini açısından faydalı

olacaktır. Bu etkenlerin duyarlılık profillerinin bilinmesi tedavi edici ajan seçimini kolaylaştıracaktır. Ayrıca mortaliteye etkili bağımsız belirteçlere dikkat edilmesi riskli hastaların belirlenmesini sağlayacaktır. Kolanjitli tüm hastalarda biliyer drenaja kadar geçen sürenin olabildiğince kısa tutulmasının mortaliteyi azaltıcı etkisi olacaktır. Beraberinde hastane yatış süresi uzunluğunun tahmini açısından bağımsız belirteçlere dikkat edilerek tedavi planı yapılabilir. E. Faecium üreyen hastalarda kolanjitin anlamlı şekilde daha şiddetli seyredeceği bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Elhan, A., Anatomi, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1997, s.345-347.
2. <http://www.sivasirade.com/haber/safra-ve-pankreas-kanali-hastaliklari-icin-ercp-yontemi--19778.html>. Erişim Tarihi: 29.02.2020.
3. Friedman A, Dachman A. Radiology of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Mosby 1994; 335-403.
4. Putman CE. Textbook of Diagnostic Imaging, Philadelphia, W.B.Saunders 1994; 908-959.
5. Townsend, C. M. ve Diğerleri (Ed.), Biliary System. in Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 18th ed, Canada: Saunders Elsevier, 2008, s.1547-1588.
6. Arıncı K, Elhan A: Anatomi (Cilt 1). Gü-neş Kitabevi, Ankara, 1995.
7. Moore KL, Dalley FD: Clinically Oriented Anatomy. 4. Baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1992.
8. Borley NR: Hepatobiliary system. In: William PL (Ed.), Gray's anatomy, 39. Baskı, Churchill-Livingstone, London, 2005, s:1227-1230.
9. Sancak B, Cumhuri M: Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve İç Organlar). METU Press, Ankara, 2002.
10. Van De Graaff K: Human Anatomy. 6. Baskı, The McGraw-Hill, 2001.
11. Snell RS: Klinik Anatomi. 6. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, 2004.

12. Klat EC: Robbins and Cotran Atlas of Pathology. WB Saunders, 2006.
13. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI (Eds): Histology (A Text and Atlas). 3. Baskı, Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
14. Erben T: Histoloji Atlası ve Özet Histoloji. Beta BYD. AŞ, İstanbul, 1994.
15. Heller SL, Lee VS: MR imaging of the gallbladder and biliary system. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2005;13:295-311.
16. Williams RA, Wilson SE. Cholecystitis and cholangitis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 884-90.
17. Aras N. Kolesistitler ve kolanjit. In: Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıklar›. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 703-5.
18. Abbasoğlu O. Hepatobiliyer sistemin cerrahi infeksiyon hastalıkları. In: Uzun O, Unal S, eds. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıklar›. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 549-58.
19. McChesney JA, Northup PG, Bickston SJ. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion. Dig Dis Sci 2003; 48: 1960-7.
20. Levinson ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 821-56.

21. Gülay Z, Gülay H, Özmen İ. Kronik taşlı kolesistit ön tanılı hastaların safra, safra kesesi duvarı, safra taşlı mikroorganizmaları ve antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg* 1994; 8: 121.
22. <https://internalism.blogspot.com/2017/09/akut-kolanjit.html>. Erişim Tarihi: 01.03.2020.
23. Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg* 1959; 150(2): 299-303.
24. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Kanazawa A. Risk factors for and clinical findings of liver abscess after biliary-intestinal anastomosis. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 116-20.
25. Chang WT, Lee KT, Wang SR, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. *Kaohsiung J Med Sci*. 2002; 18(5): 221-8.
26. Muller EL, Pitt HA, Thompson JE Jr, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet*. 1987; 165(4): 285-92.
27. Lewis RT, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, Wiegand FM. Biliary bacteria, antibiotic use, and wound infection in surgery of the gallbladder and common bile duct. *Arch Surg*. 1987; 122(1): 44-7.
28. Ogura T, Higuchi K. A review of treatment options for bile duct stones. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:1271-8.
29. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2017;66:765-82.

30. ASGE Standards of Practice Committee, Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc* 2015;81:795-803.
31. Valderrama-Treviño AI, Granados-Romero JJ, Espejel-Deloiza M et al. Updates in Mirizzi syndrome. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017;6:170-8.
32. Glessing BR, Attam R, Amateau SK, et al. Novel use of long, large caliber, fenestrated stents for endoscopic transpapillary gallbladder stenting for therapy of symptomatic gallbladder disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:3817-22.
33. Widmer J, Alvarez P, Sharaiha RZ, et al. Endoscopic gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Clin Endosc* 2015;48:411-2.
34. Abbasoğlu O. Hepatobiliyer sistemin cerrahi infeksiyon hastalıkları In: Uzun Ö, Ünal S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 549-58.
35. Nishida T, Nakahara M, Nakao K, Matsuda H. Biliary bacterialinfection decreased the secretion of bile acids and bilirubin intobile. *Am J Surg* 1999; 177: 38-41.
36. Jeyarajah DR, Kielar M, Frantz N, Lu CY. Interleukin 10, producedin response to biliary obstruction and hepatic infection, isprospective. *J Surg Res* 2003; 114: 290.
37. Stewart L, Oesterle AL, Griffiss ML, Jarvis GA, Aagaard B, WayLW. Gram-negative bacteria killed by complement are associatedwith more severe biliary infections and produce more tumor necrosisfactor-alfa in sera. *Surgery* 2002; 132: 408-14.

38. Thompson JN. Pancreaticobiliary emergencies. In: Paterson Brown S (ed). *Emergency Surgery and Critical Care*. London: WB Saunders, 1997:213-33.
39. Lee WJ, Chang KJ, Lee CS, et al. Surgery in cholangitis: Bacteriology and choice of antibiotic. *Hepatogastroenterology* 1992;39:347-9.
40. Sheen-Chen SM, Chen WJ, Eng HL, et al. Bacteriology and antimicrobial choice in hepatolithiasis. *Am J Infect Control* 2000;28: 298-301.
41. Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999; 57: 81-91.
42. Abbasoğlu O, Biliyer Sepsinin Cerrahi Tedavisi, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):50-51.
43. Lai EC, Mok FP, Tan ES et al: Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis, *N Engl J Med* 1992;326:1582-6.
44. Hartwig W, & Büchler MW. Acute cholecystitis: Early versus delayed surgery. *Advances in Surgery*. 2014.
45. Lee DW, Chung SC. Biliary infection. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1997; 11: 707-24.
46. Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101: 1374-81
47. Muller EL, Pitt HA, Thompson JJ, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 285-92.

48. Wallick K, Dickinson M, James DS, Kugelmas M, Madinger N, Romdan D. Chronic mucoid *Pseudomonas aeruginosa* cholangitis complicating ERCP in a CF patient. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 99-101.
49. Başaran S, Özsüt H., Safra Kesesi ve Safra Yolları İnfeksiyonlarına İnfeksiyolojik Yaklaşım, *Klinik Dergisi* • Cilt 19, Sayı:3 • 2006, s: 98-103.
50. Güdücüoğlu H, Bozkurt H, Bayram Y, Yaman G, Berkeş M. Kolesistektomi yapılan hastaların safra örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Genel Tıp Derg* 2004;14(1):13-7.
51. Flores C, Maguilnik I, Hadlich E, Goldani LZ. Microbiology of choledochal bile in patients with choledocholithiasis admitted to a tertiary hospital, *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(3):333-6.
52. Al Harbi M, Osoba AO, Mowallad A, Al-Ahmadi K. Tract microflora in Saudi patients with cholelithiasis, *Trop Med Int Health* 2001;6(7):570-4.
53. Sattar I, Aziz A, Rasul S, Mehmood Z, Khan A. Frequency of infection in cholelithiasis, *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(1):48-50.
54. Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis, *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):563-9.
55. Petakovic G, Korica M, Gavrilovic S. Bacteriologic examination of gallbladder contents, *Med Pregl* 2002;55(5-6):225-8.
56. Shivaprakasha S, Harish R, Dinesh KR, Karim PM. Aerobic bacterial isolates from choledochal bile at a tertiary hospital, *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49(3):464-7.

57. Demirel H, Yıldırımoglu Ş, Kuşdemir A, Tezel S, Öngeren U. Kolesistektomi olgularında safra kültürlerinin mikrobiyolojik analizi, T Klin J Gastroenterohepatol 2003;14(1):12-6.
58. Chang WT, Lee KT, Wang SR et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience, Kaohsiung J Med Sci 2002;18(5):221-8.
59. Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections:a guide to drug treatment, Drugs 1999;57(1): 81-91.
60. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TK13antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary PancreatSci. 2013; 20:60–70.
61. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES):369–70.
62. Ruan, Hua-Qiang, et al. "Microbial Profiles and Risk Factors of Preexisting Biliary Infection in Patients with Therapeutic Endoscopy." Gastroenterology research and practice 2019 (2019).
63. Ortiz-Brizuela, Edgar, et al. "Acute cholangitis after bilioenteric anastomosis for bile duct injuries." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 21.10 (2017): 1613-1619.
64. Bae, Won Ki, et al. "Microbiologic study of the bile culture and antimicrobial susceptibility in patients with biliary tract infection." *The Korean journal of gastroenterology, Taehan Sohwagi Hakhoe chi* 51.4 (2008): 248.
65. Rerknimitr, Rungsun, et al. "Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis." *Gastrointestinal endoscopy* 56.6 (2002): 885-889.

66. Gomi, Harumi, et al. "Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis." *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences* 24.6 (2017): 310-318.
67. Akhtar, Furqana, et al. "Microbiology and clinical characteristics of acute cholangitis with their impact on mortality; a retrospective cross-sectional study." *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 70.4 (2020): 607-612.
68. Doi, A., T. Morimoto, and K. Iwata. "Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study." *Clinical Microbiology and Infection* 24.11 (2018): 1184-1189.
69. Haal, Sylke, et al. "Antimicrobial therapy of 3 days or less is sufficient after successful ERCP for acute cholangitis." *United European Gastroenterology Journal* (2020): 2050640620915016.
70. Kaya, Muhsin, et al. "Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 18.27 (2012): 3585.
71. Negm, Ahmed A., et al. "Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis." *Gastrointestinal endoscopy* 72.2 (2010): 284-291.

