T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KOLANJİTTE ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ SIRASINDA ALINAN SAFRA ÖRNEĞİNDE KONVANSİYONEL KÜLTÜR İLE MULTİPLEKS PCR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE BUNUN AKUT KOLANJİT TEDAVİSİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve APAYDIN KAYER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KOLANJİTTE ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ SIRASINDA ALINAN SAFRA ÖRNEĞİNDE KONVANSİYONEL KÜLTÜR İLE MULTİPLEKS PCR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE BUNUN AKUT KOLANJİT TEDAVİSİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve APAYDIN KAYER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tuncer Temel

ESKİŞEHİR
2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Merve APAYDIN KAYER'e ait "Akut Kolanjitte Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Sırasında Alınan Safra Örneğinde Konvansiyonel Kültür ile Multipleks PCR Sonuçlarının Karşılaştırılması ve Bunun Akut Kolanjit Tedavisine Etkisinin Değerlendirilmesi " adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle karar kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Tuncer TEMEL İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ayşegül ÖZAKYOL İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun …….. Tarih ve …. Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkı sağlayan değerli hocalarım başta Prof. Dr. Selçuk DİŞİBEYAZ, Doç. Dr. Tuncer TEMEL ve tezimde katkılarını esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE başta olmak üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma, tecrübe ve görüşlerini benden esirgemeyen tezimin hazırlanmasında emeği geçen başta Prof. Dr. Gül DURMAZ olmak üzere tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma ve tüm mikrobiyoloji ile gastroenteroloji ekibine, Uzm. Dr. Dilay DEMİRAYAK ve Uzm. Dr. Murat Sarıçiçek'e, istatistik çalışmalarında yardımları için Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a , eğitimim ve tez çalışmam sırasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme ve asistanlık sürecini güzelleştiren asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Apaydın Kayer, M. Akut Kolanjitte Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi Sırasında Alınan Safra Örneğinde Konvansiyonel Kültür ile Multipleks PCR Sonuçlarının Karşılaştırılması ve Bunun Akut Kolanjit Tedavisine Etkisinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023. Akut kolanjitte bakteri translokasyonu hızlı olup sepsis gelişme riski yüksek olduğundan hastalara en geç dört saat içerisinde, eğer hasta septik şoktaysa en geç bir saat içerisinde ampirik antibiyoterapi başlanması gerekmektedir. En kısa sürede patojenlerin saptanarak morbidite ve mortalitenin azaltılması hayati önem taşımaktadır. Çalışmamızda üç saatten kısa sürede sonuç veren multipleks PCR tabanlı sendromik panel testleriyle mikoorganizmaların saptanan sonuçlarının otomatize kültür sonuçlarıyla karşılaştırılması ve verilerin sınırlı olduğu bu konuda literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Çalışmamızda %25,8 hastada kültürde üreme olmasına rağmen PCR ile etken saptanamadı. Kültürde üremesi olmayan %4,8 vakada panel ile de üreme mevcut değildi. Monomikrobiyal üremelerin %40,9'u, polimikrobiyallerin de %21,6'sında multipleks PCR ve kültürde ortak üreme belirlendi. PCR da saptanan etkenlerin %29'unda kültürde izole edilenlerden farklı mikroorganizmalar gözlendi. En sık üreyen etkenler sırasıyla enterokok alttipleri, E.coli ve candida alttipleriydi. On üç hastaya PCR sonucuyla teikoplanin ile flukanazol içeren tedaviler tek başına veya kombinasyon şeklinde, bir hastaya da teikoplanin ve anidulafungin kombinasyonu eklenmiş olup hastalardan sadece birinde kültürde gram pozitif üreme saptanmadığından teikoplanin ihtiyacı olmadığı diğer eklenen tedavilerinse kültüre göre uygun ve gerekli olduğu gözlendi.

Anahtar Kelimeler: Akut kolanjit, Otomatize kültür,
Multipleks PCR, Sendromik panel

ABSTRACT

Apaydın Kayer, M. Comparison of Conventional Culture and Multiplex PCR Results in Bile Sample Taken During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Cholangitis and Evaluation of Its Effect on Acute Cholangitis Treatment. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2023. Since bacterial translocation is rapid in acute cholangitis and the risk of sepsis development is high, empirical antibiotic therapy should be started within four hours at latest and within one hour at latest if the patient is in septic shock. It is vital to detect pathogens as soon as possible and reduce morbidity and mortality. In our study, it was aimed to compare the results of the multiplex PCR- based syndromic panel tests, which give results in less than three hours, with the results of automated culture and to contribute to the literatüre on this subject, where data is limited. In our study, although there was growth in culture in %25,8 patients, the agent could nat be detected by PCR. There was no growth with panel in %4,8 of the cases that did not grow in culture. Monomicrobial, %40,9 of growths and in polimicrobials %21,5 of growths were determined jointly in multiplex PCR and culture. Microorganisms different from those isolated in culture were observed %29 of the agents detected in PCR. The most common reproducing agents are enterococcal spp., respectively E. coli and candida spp. As a result of PCR, teicoplanin and flucanazole containing treatments were used alone or combination in 13 patients, and teicoplanin and anidulafungin in one patient. It was observed that teicoplanin was non needed because gram positive growth was not detected in culture in only one patient and the other treatments were appropriate and necessary according to the culture results

Key Words: Acute cholangitis, Automated culture
Multiplex PCR, Syndromic panel

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER 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
2.1.1. Safra Kesesi 4
2.1.2. Safra Yolları 4
2.2. Akut Kolanjit 5
2.2.1. Akut Kolanjitin Patofizyolojisi 6
2.2.2. Akut Kolanjit Tanısı 7
2.2.3.Akut Kolanjit Şiddeti 10
2.2.4. Akut Kolanjitte Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyoterapi 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
3.1. Etik Kurul Onayı 15
3.2. Hasta Verilerinin Toplanması 15
3.3. ERCP Öncesi Hazırlık 15
3.4. ERCP İşlemi 15
3.5.Safra Örneklerinin Transferi 16
3.6. İstatiksel Analiz 16
4. BULGULAR 17
4.1. Çalışma Populasyonunun Genel Özellikleri 17
4.2. Hastalarda Kültürde Üreyen Etkenler 19
4.3. Multipleks PCR ile kültürde üreyen etkenlerin karşılaştırılması ve PCR'ın tedavi üzerine etkisi 21
4.4. Safra Kültürlerindeki Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıkları ve Ampirik Tedavinin Uygunluğu 23

5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 30
KAYNAKLAR 32
EKLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C- reaktif protein
E. coli	Escherichia coli
E. faecium	Enterococcus faecium
E. faecalis	Enterococcus faecalis
ERCP	Endoskopi Retrograd Kolanjiopankreatografi
ESBL	Genişlemiş (*extended*) Spektrumlu Beta- Laktamaz
EUS	Endoskopik Ultrason
GGT	Gama Glutamil Transferaz
K. pneumonia	Klebsiella Pneumonia
K. oxytoca	Klebsiella Oxytoca
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
NÜS	Normal Üst Sınır
P.aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PCR	Polimeraz Zincir (*Chain*) Reaksiyonu
PLT	Trombosit (platelet)
Proc.	Processus
Prox.	Proximal
S. aureus	Staphylococcus aureus
Spp.	subtip
TK	Tokyo Kılavuzu
US	Ultrason

ŞEKİLLER

2.1. TK 13/18’ e Göre Akut Kolanjite Yaklaşım Şeması 12

TABLOLAR

2.1. Akut kolanjit etyolojisi 7
2.2. TK 2013/2018 akut kolanjit tanı kriterleri 8
2.3. TK13/18 Akut kolanjitin şiddetine göre derecelendirilmesi 11
2.4. TK18'e göre akut kolanjitte sorumlu mikroorganizmalar 13
4.1. Kolanjit şiddetiyle genel bulguların ilişkisi 18
4.2. Kültür pozitiflerdeki etkenler 20
4.3. Safra kültürü ve PCR ile saptanan etkenler 22
4.4. Panel ve kültürde üreyen mikroorganizma sayısı 22
4.5. Sendromik panele göre başlanan tedaviler 23
4.6. Ampirik tedavinin uygunluğu 25

1. GİRİŞ

Akut kolanjit, safra yollarında tam veya kısmi obstrüksiyon sonrasında oluşan staz ve bakteriyel enfeksiyon sonucu gelişen; klasik olarak karın ağrısı, ateş ve sarılık ile karakterize klinik tablodur. Biliyer obstrüksiyon akut kolanjit gelişimi için en önemli faktördür. Obstrüksiyonla birlikte safra kanalında meydana gelen basınç artışı ile gelişen safra reflüsü ve normalde steril olan safrada obstrüksiyon sonrası oluşan bakteri kolonizasyonu bakteriyemiye, endotoksemiye ve nihayetinde sistemik inflamatuar bir cevaba yol açar (1).

Akut kolanjit potansiyel olarak mortalitesi yüksek bir tıbbi acil durum olarak kabul edilmektedir. Yoğun bakım hizmetlerindeki ve teşhis modaliteleri ile stratejilerindeki son gelişmelerden ve biliyer drenajın sağlanmasında daha az invaziv girişimlerin kullanılmaya başlamasından önce akut kolanjit için mortalitenin %50'den fazla olduğu rapor edilmiştir. Mortalitedeki önemli azalma doğru ve erken tanı ile gerektiğinde uygun müdahalenin seçimi ve zamanlamasının önemini vurgulamaktadır. Akut kolanjitte temel tedavi sıvı resüsitasyonu, antibiyoterapi ve biliyer drenajdır (1,2).

Akut kolanjitte bakteri translokasyonu hızlı olup sepsis gelişme riski yüksek olduğundan septik şoktaki hastaya en geç bir saat; diğer hastalara en geç dört saat içerisinde ampirik antibiyoterapi başlanması gerekmektedir. En kısa zamanda patojen mikroorganizmaların saptanarak uygun antibiyoterapinin verilmesi, bu sayede sepsis, septik şok ve akut kolanjite bağlı mortalite ile morbiditenin azaltılması hayati önem taşımaktadır (3).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) belirli bir DNA segmentinin milyonlarca kopyasının in vitro enzimatik sentezini içerir. PCR yeni genlerin ve patojenlerin tanımlanmasından, karakterize edilen nükleotit dizilerinin miktarının belirlenmesine kadar uzanan bir dizi ilerlemeye izin vermiştir. Mültipleks PCR, tek bir reaksiyonda çoklu primer setlerini kullanarak çoklu patojenlerin genlerini ve her patojenin birden fazla spesifik DNA sekansını amplifiye etmeye izin vererek çok sayıda mikroorganizmayı aynı tüpte saptayan DNA yöntemidir. Patojenlere spesifik nükleik asit ve proteinlerin tespitine yönelik testler, tespit süresinin kısalması, duyarlılığın artması, tedavi alanlarda baskılayıcı etkiyi azaltıcı etkiye sahiptir. Kültürü

yapılamayan organizmalar ve kültür sonuçları elde edilmeden önce bazı ilaç dirençlerinin anahtar belirteçlerinin gösterilmesi için kullanılmaktadır. Bazı ilaç direnç genleri de moleküler testler ile belirlenebilmektedir (3–5).

Bu çalışmada akut kolanjit ile başvuran ve ERCP yapılan hastalardan alınan safra örneklerinde konvansiyonel kültür ve multipleks PCR yöntemiyle elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını ve PCR sonuçlarının akut kolanjit yönetimimize etkisini incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları

Hepatik duktal sistem; safra salgısının depo edildiği safra kesesi ile aşağıda belirtilen safra yollarından oluşmuştur;

- Sağ ve sol hepatik kanallar: Karaciğerin safra sıvısını drene ederler.
- Birleşik hepatik kanal (ductus hepaticus communis): Sağ ve sol hepatik kanalların birleşmesiyle meydana gelir.
- Sistik kanal (ductus cysticus): Safra kesesinin kanalıdır.
- Koledok kanalı (ductus choledocus): Ortak hepatik kanal ile sistik kanalın birleşimiyle oluşur (6).

Gebeliğin dördüncü haftasından itibaren hepatik divertikül ön bağırsağın distal kısmından köken alır. Karaciğer tomurcuğunun kranial kısmı karaciğer, kaudal kısmı safra kesesinin gelişiminde rol oynar. Karaciğer parankimi geliştikçe, parankim ve ön bağırsak arasındaki hücreler çoğalarak safra kanalının öncülünü oluşturur. Gebeliğin dördüncü ve beşinci haftaları arasında safra kanalının kaudal uzantısından ileride safra kesesi ve sistik kanal oluşumunu sağlayacak olan primordiyal safra kesesi gelişmeye başlar. Bu tomurcuk ventral pankreas tomurcuğuna çok yakındır. Yirmi altıncı günde dorsal pankreas tomurcuğu, ön bağırsağın kaudal kısmının dorsal duvarından köken alır. Kısa bir süre sonra ventral pankreas tomurcuğu, hepatik divertiküle yakın olarak ön bağırsağın ventral duvarından oluşur. Sağ duodenum duvarının hızlı büyümesi ile ventral parça, posteromedialde dorsal mezentere göç eder ve dorsal tomurcuğun hemen altına birleşir. Dorsal ve ventral pankreas tomurcukları altıncı haftanın sonlarında pankreası oluşturmak için birleşir. Dorsal kısım pankreasın baş, boyun, gövde ve kuyruğunun üst kısmını oluştururken ventral tomurcuk pankreas başının alt kısmını ve proc. uncinatus kısmını oluşturur. Distaldeki dorsal pankreas kanalı ile proximaldeki ventral kanalın birleşmesiyle ana pankreas kanalı olan Wirsung kanalı oluşur. Tipik olarak safra kanalıyla Wirsung kanalı ampulla vateride birleşir ve majör papilla yoluyla duodenuma drene olur. Bununla birlikte bazı bireylerde füzyonun tam gerçekleşememesi sonucunda prox. dorsal kanal minör duodenal papilladan duodenuma boşalan aksesuar kanal olan Santorini kanalı (pankreas divisium) olarak kalabilir (7,8).

2.1.1. Safra Kesesi

Karında sağ üst kadranda karaciğerin visseral yüzündeki sistik çukurda yer alan, karaciğerden salgılanan safranın depolandığı ve konsantre edildiği armut şekilli bir organdır. Yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde hacmi ise 30-60 ml arasındadır. Kapasitesi özellikle kronik distal obstrüksiyon karşısında 300 ml ye kadar sıvı tutacak şekilde genişleyebilir. Anatomik olarak kese anterioru karaciğerin segment IV ve V in alt yüzeyinde lokalizedir. Üst yüzü areolar bağ dokusu ile sıkıca karaciğere tutunmuştur. Anatomik olarak fundus, korpus, infindubulum ve kollum olmak üzere dört bölümden oluşur (9–11).

1) **Fundus:** Karaciğerin sağ lobunun altında serbest olarak bulunan 0,5-1,5 cm uzunluğunda yuvarlak ve safra kesesinin en yoğun düz kas içeren bölgesidir. Periton ile örtülüdür. İz düşümü sağ midklavikuler çizgi ile 9. Kostanın kesişiminde bulunur (Murphy noktası). Safra kesesi distansiyonunda fundus bu noktada palpe edilebilir.
2) **Korpus:** Safra kesesinin en büyük ve daha çok elastik doku içeren depolama bölgesidir. İnfindubulumla birlikte duodenumun pars superior ile pars descendens segmenti, flexura coli dextra ve transvers kolonun 1/3 sağ kısmı ile komşuluk yapar
3) **İnfindubulum:** Duodenumun 1. Kısmının sağ dış yüzeyine avasküler çift katlı bir periton yaprağıyla (lig. cholecysto-duodenale) bağlanmış durumdadır.
4) **Kollum:** İnfindubulumdan sonra gelen en dar kısımdır. Porta hepatiste sistik kanal ile devam eder (6,10,12).

2.1.2. Safra Yolları

Safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki kısımda incelenir. Porta hepatis'e kadar olan yollar intrahepatik; sonrası ise ekstrahepatik olarak adlandırılır (6).

- **İntrahepatik safra yolları:** Karaciğer tarafından üretilen ve salgılanan bir sindirim sıvısı olan safra, topluca safra ağacı olarak bilinen bir dizi dallanan safra kanalı tarafından taşınır. Her bir hepatosit tarafından üretilen ve hücre arası boşluğa bırakılan safrayı kanalikül (canalicus biliferi) adı verilen birkaç

dar tübüler kanal toplar. Bu kanaliküller karaciğerin işlevsel birimi olan her bir lobülden safrayı toplayan intralobüler safra kanalını oluşturur. İntralobüler kanallar hepatik arter ve portal venin yanında bulunur, bu üç yapı birlikte portal triad olarak adlandırılır. İntralobüler kanallar daha sonra lobüller arasında yer alan interlobüler kanallara boşalır. İnterlobüler kanallar da birleşerek segmental safra kanallarını oluşturur. Porta hepatis'e yaklaştıkça segmental kanallar birleşir, sayıları azalır, duvar genişlikleri artar ve sonuçta sağ ve sol ana hepatik kanallar (ductus hepatticus sinister et dexter) meydana gelir. Sağ ana hepatik kanal karaciğerin sağ lobunu (segment V, VI, VII ve VIII), sol ana hepatik kanal sol lobunu (segment II, III ve IV) drene eder. Karaciğerin kaudat lobu (segment I) hem sağ hem de sol loblardan küçük kanallarla drene edilir (9,13–15).

- **Ekstrahepatik safra yolları:** Sağ ve sol biliyer sistemlerin birleşmesi genellikle karaciğer hilumunda gerçekleşir ve ekstrahepatiktir. Sağ ve sol ana hepatik kanallar karaciğerden Glissonian kılıfında hepatik arter ve portal ven dallarıyla birlikte çıkar ve ortak hepatik kanalı (ductus hepaticus communis) oluşturmak üzere birleşirler. Ortak kanal hepatoduodenal ligament içerisinde anterolateral seyreder ve sistik kanal ile birleşerek koledok kanalını (ductus choledocus) oluşturur. Koledok kanalı 7-10 cm uzunluğunda ve 4-6 mm çapındadır ve çoğunlukla ampulla vateride majör papilladan duodenuma açılır (6,7,11,13).

2.2. Akut Kolanjit

Akut kolanjit, normalde steril olan safra ve safra yollarının kısmi veya tamamen obstrüksiyonu sonucunda biliyer sistemde bakteriyel çoğalma ve bu bölgenin enfeksiyonuyla karakterize potansiyel olarak hayatı tehdit eden sistemik bir durumdur. İlk olarak 1877'de Charcot tarafından sağ üst kadran ağrısı, ateş ve sarılık triadıyla tanımlanmıştır. Erken farkedilmez ve uygun tedavi edilmezse hızla sistemik inflamatuar yanıt sendromuna (SIRS), sepsise ve ölüme dönüşebilir. Septik şokların %5'inden ve intraabdominal sepsisin %10-%29'undan sorumlu olduğundan akut kolanjitli hastaların yoğun bakım ünitelerine yatışları nadir değildir. Yoğun bakım ile teşhis stratejilerindeki son gelişmelerden ve drenaj için daha az invaziv yöntemlerin

geliştirilmesinden önce akut kolanjit nedenli ölüm oranın %50'den fazla olduğu rapor edilmiş olup günümüzde tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen %4 ile %10 arasında mortalite oranları bildirilmiştir. Akut kolanjit yönetiminin temel taşları sıvı resüsitasyonuna, antibiyotiklere ve biliyer drenaja dayanır (2,16–18).

2.2.1. Akut Kolanjitin Patofizyolojisi

Akut kolanijt gelişimindeki en önemli faktör safra yollarındaki obstrüksiyondur. Safra normalde sterildir, ancak artan migrasyon veya portal bakteriyemi nedenli enfekte olabilir. Normalde safra kanallarında enfeksiyonu önlemek için çeşitli koruyucu mekanizmalar vardır. Mekanik faktörler arasında, bağırsak içeriğinin ana safra kanalına akmasını engelleyen oddi sfinkteri ve hepatositlerde bulunan safra kanaliküllerini hepatik sinüsoidlerden ayıran sıkı bağlantılar (tight junctions) safra ağacını geçici bakteriyemiden korur. Safranın kendisi, safra mukusunun antiadherent etkisi IgA ve safra tuzları sahil olmak üzere antibakteriyel özelliğe sahiptir. Hepatik sinüsoidlerdeki Kupffer hücreleri fagositoz özellikleriyle safra sisteminin sterilitesinin korunmasına yardımcı olur. Safranın karaciğerden bağırsağa akışı da safra sistemini yıkayarak organizmalardan arındırır. Safra stazına sekonder intraduktal basınç artar, bu da sıkı bağlantıların genişlemesine, Kupffer hücrelerinin bozulmasına ve lokal IgA üretiminde azalmaya neden olur. Artan basınç, patojenlerin hepatik damarlara ve lenfatiklere ek olarak intrahepatik kanaliküllere erişmesine izin veren kolanjiovenöz reflüye neden olabilir (1,19–21).

Hepatik safranın salgılandığı normal basınç 12-15 cmH_2O; normal ve ekstrahepatik safra kanalı basıncı ise 10-15 cmH_2O' dur. Bu basınçlar ortak safra kanalından duodenuma safra akışını koruyan ve safranın sterilitesinin korunmasına yardımcı olan Oddi sfinkterinin gevşemesi ve kasılması ile düzenlenir. Basınç 30 cmH_2O'yu geçerse karaciğerden safra salgılanması engellenir. Koledok basıncı 25 cmH_2O'dan fazla olduğunda hepatik savunma mekanizmaları tehlikeye girer. Bunu kolanjiovenöz reflü takip eder ve patojenler intrahepatik kanaliküllere, lenfatik damarlara ve lenfatiklere erişerek bakteriyemiye ve sepsise neden olan sistemik inflamatuar yanıta neden olur (16).

Biliyer obstrüksiyonun sık görülen nedenleri koledokolitiazis, benign biliyer stenoz, biliyer anastomozun darlığı ve malign hastalığın neden olduğu stenozdur.

Koledokolitiazis obstrüksiyonun en sık nedeni olmakla birlikte son zamanlarda malign hastalıkların neden olduğu kolanjit, sklerozan kolanjit ve safra yollarının cerrahi olmayan enstrümantasyonunun neden olduğu kolanjit tabloları artmaktadır. Akut kolanjit vakalarının yaklaşık %10-30'unu malign hastalıkların oluşturduğu bildirilmektedir (22). Akut kolanjitin etyolojik faktörleri Tablo 1' de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Akut kolanjit etyolojisi

• Kolelitiazis
• Benign biliyer darlık
• Konjenital faktörler
• Postoperatif faktörler (safra yolu hasarlanması, koledokojejunostomide striktür vb.)
• İnflamatuar faktörler
• Malign darlıklar (safra yolu ve safra kesesi tümörleri, ampuller tümör, pankreas tümörü, duodenum tümörü)
• Pankreatit
• Safra yoluna parazit girişi
• Dıştan bası (Mirizzi/ Lemel Sendromu)
• Papilla fibrozisi
• Duodenal divertikül
• Trombüs
• Biliyoenterik anastomoz sonrası gelişen sump sendromu
• İyatrojenik faktörler

2.2.2. Akut Kolanjit Tanısı

Ateş ya da üşüme-titreme, sağ üst kadran ağrısı ve sarılıktan oluşan Charcot triadı akut kolanjitte tanı kriteri olarak kullanıldığında yüksek özgüllük (%96) ancak zayıf duyarlılığa (%26) sahiptir ve triad akut kolesistitli hastaların da %11,9'unda saptanan bir bulgudur. Charcot triadının insidansı akut kolanjitli hastaların %72'sinden (%15,4-%72) fazla bildirilmemiştir. En sık semptomlar ateş ve karın ağrısı (hastaların %80'inde mevcut) iken yaşlı kişilerde karın ağrısı görülmeyebilir. Hastaların sadece %60-70'inde sarılık saptanabilir. Charcot triadına septik şok ve konfüzyonun eklenmesi Reynold pentadı olarak bilinir ve bu da olguların %3,5-9'unda bildirilmiştir. Çok merkezli seri vaka çalışmaları Charcot triadının tanı oranının çoк düşük olduğunu (%26) ve akut kolanjit teşhisi için kullanımında ciddi sınırları olduğunu gösterdi (23,24).

2006'da Tokyo'da düzenlenen uluslararası multidisipliner bir toplantıda akut kolanjitin kesin tanı kriterleri ve şüpheli akut kolanjit teşhisi için tanı kriterleri

belirlendi ve klinik özelliklerin, laboratuar verilerinin ve görüntüleme bulgularının kombinasyonunu içeren kriterlerden oluşan Tokyo Kılavuzu 2007 yılında yayınlandı. Kılavuzdaki öneriler daha sonra 2013 ve 2018 yıllarında güncellendi (25). Akut kolanjit tanısında bu kriterlerin %92 duyarlılık ve %78 özgüllük oranı sağladığı gösterilmiştir (23). Tablo 2'de Tokyo Kılavuzu (TK) 2013/2018'e göre tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2.2. TK 2013/2018 akut kolanjit tanı kriterleri

Kriterler	
A. Sistemik inflamasyon	
A-1. Ateş ve/veya üşüme-titreme	>38^{0}C
A-2. Laboratuar	lökosit <4000 veya >10000 CRP ≥ 1 mg/dl
B. Kolestaz	
B-1. İkter	Total bilirubin ≥ 2 mg/dl
B-2. Anormal karaciğer fonksiyon testleri	AST, ALT, GGT veya ALP > 1,5 X NÜS
C. Görüntüleme	
C-1. Biliyer dilatasyon	
C-2. Görüntülemede etyoloji kanıtı	taş, stent, striktür vb.
Şüpheli tanı: A'dan bir kriter + B veya C'den bir kriter **Kesin tanı: A'dan, B'den ve C'den birer kriter**	

CRP: C- reaktif protein, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama-glutamiltransferaz, ALP: alkalen fosfataz, NÜS: normal üst sınır

Şok durumu, bilinç bozukluğu, akut dispne, akut renal disfonksiyon, hepatik disfonksiyon ve yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) gibi ciddi kötüleşme durumlarında uygun destek tedavi, solunum ve dolaşım sisteminin yönetimi yanında acil biliyer drenaj düşünülmelidir (28).

Akut kolanjit tanısı koyulduğunda kan basıncı, kalp hızı ve idrar hacmi dikkatle izlenerek yeterli sıvı infüzyonu, antibiyotik ve analjezik uygulamasını içeren basamak tedaviye başlanmalıdır. Hasta şok tablosundaysa kesin tanıyı beklemeden tedavi başlanmalıdır. Akut kolanjitte aç kalmanın yararları ve zararlarına ilişkin yüksek dereceli kanıt bulunmamakla birlikte, prensip olarak hastalar acil drenajı sağlayabilmek için oral alımı kesilerek takip edilmelidir (26). Analjezik uygulamasının fiziksel belirtileri maskeleyebileceği ve yanlış tanıya neden olabileceği

endişesine rağmen acil serviste karın ağrısı şikayeti nedenli muayene edilen hastalar için intravenöz morfin ve intravenöz plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada teşhis oranları arasında fark bulunamamıştır (27,28). Bu nedenle analjezikler erken aşamada proaktif olarak uygulanmalıdır. Morfin hidroklorür gibi opioid analjezikler ve diğer benzer ilaç türleri Oddi sfinkter kasılmasına neden olarak safra basıncını yükseltebilir bu nedenle dikkatli uygulanmalıdır (29).

Akut kolanjit tanısını desteklemek için yapılan ilk basamaktaki radyolojik çalışmalar safra yollarının obstrüksiyonunun indirekt bulgularına dayanır. Abdominal ultrason kolay ulaşılabilmesi ve düşük maliyeti göz önüne alındığında birinci basamaktaki tanı aracıdır. Ultrasondaki biliyer duktal dilatasyon bulguları kolanjit tanısını destekleyebilir ancak koledok taşlarının saptanmasındaki duyarlılığı %30' dan azdır (30). Ultrasonun doğruluğu uygulayıcı deneyiminden ve hastanın obezite veya araya giren sindirim gazı gibi klinik koşullarından etkilenir. Ultrasonda taşın veya dolum kusurunun doğrudan görüntülenmesi, safra yolu dilatasyonu veya genişliği 8 mm'den büyük dilate koledok kanalının saptanması koledokolitiazisi düşündürür (1). Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) de safra taşı, duktal dilatasyon, hepatik apse veya pnömobili bulguları dahil olmak üzere şüpheli vakalarda tanı için destek sağlayabilir (25). BT'nin safra ağacındaki taşları saptama oranı %42 olarak bildirilmiştir. BT ile görüntüleme arteriyal fazdaki görüntülemelerde hiperdens alanları ve biliyer sistem çevresindeki ödemin saptanmasını da sağlar (31). Hepatik parankimal değişiklikler, akut kolanjitin daha spesifik bir bulgusu olarak bildirilmiştir. Akut kolanjitte BT'de portal kan akımındaki azalmanın neden olduğu homojen olmayan hepatik parankimal kontrastlanma gözlenir. Ayrıca BT, karaciğer apsesi gibi kolanjit komplikasyonlarının da saptanmasını mümkün kılarak tüm karaciğerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) başka bir non-invaziv tanın yöntemidir. MRCP'nin akut kolanjitte vakaların %80'den fazlasında duktal patolojiyi ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Kolanjiyokarsinom, periampuller karsinom, pankreas kanseri ve safra kesesi kanseri dahil olmak üzere malign nedenleri (duyarlılık %100, özgüllük %96) veya koledokolitiazis benign patolojileri belirlemek için en iyi tanısal yeteneğe sahiptir, ancak 6 mm'den küçük taşları tespit etme hassasiyeti sınırlıdır (3).

Endoskopik ultrason (EUS) ve ERCP, ek tanısal bilgi sağlayabilen invaziv testlerdir. ERCP terapötik müdaheleye izin verme ek avantajına sahiptir. EUS, safra kanalı taşlarının tespiti için %96,9' luk doğruluk oranıyla %100'e yaklaşan duyarlılığa ve %90'ın üzerinde bir özgüllüğe sahiptir (32,33). ERCP sırasında majör papillada gözlenen püy akut kolanjit tanısında altın standart olmaya devam etmektedir (2).

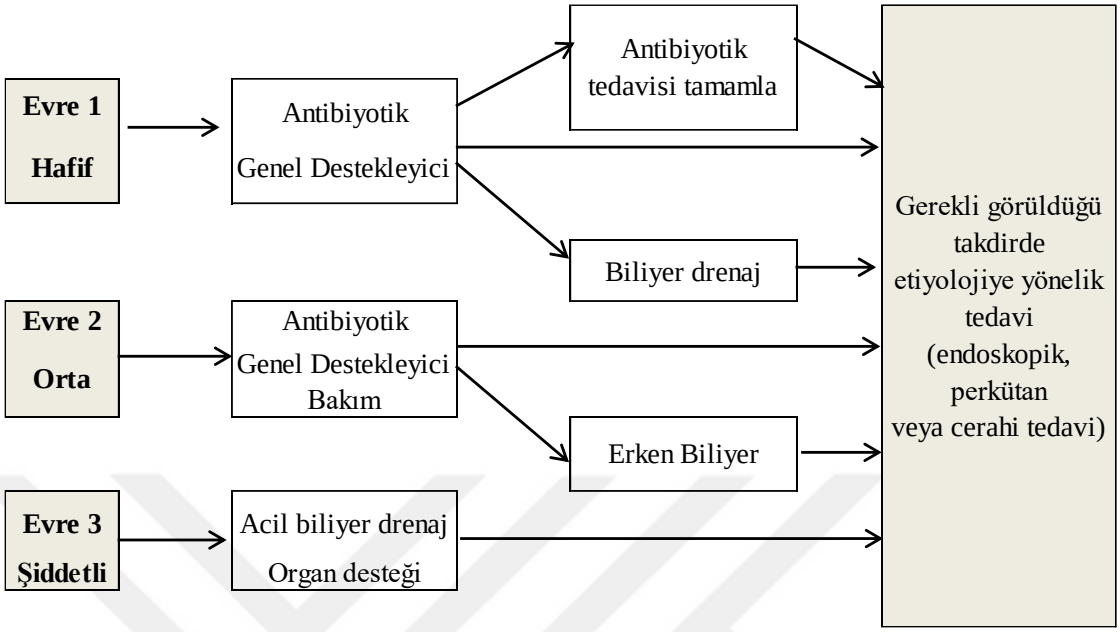
2.2.3. Akut Kolanjit Şiddeti

Bir akut kolanjit epizodunun ciddiyetini tahmin etmek için 2013 yılında Tokyo Kılavuzu'nu güncelleyen uzmanlar tablo 3'te sunulan ve 2018'deki kılavuzda da geçerliliğini koruyan bir puanlama sistemi hazırladılar. Bu üç şiddet derecesi, hafif şiddetli klinik için %1,2; orta şiddetli kolanjit için %2,6; şiddetli epizod için %5'ten fazla artan mortalite ile ilişkilidir (25,34). Bununla birlikte akut kolanjit tablosu özellikle neoplaziye, biliyer protez obstrüksiyonuna veya intrahepatik obstrüksiyona bağlı gelişen hastalarda birlikte hesaplanan skorla ciddiyet arasındaki korelasyonun daha zayıf olduğuna dikkat edilmelidir (35,36). Prokalsitonin düzeyleri, klinik bozulma riskini ve daha acil biliyer dekompresyon ihtiyacını belirlemek için bir belirteç olarak önerilmiştir. Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada başvuru anındaki prokalsitonin düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu 3,77 ng/ml'den yüksek düzeylerin klinik kötüleşmenin göstergesi olduğu belirtilmiştir (37,38). Yüksek prokalsitonin düzeyi olan hastalarda Tokyo 2013 kritlerine göre ciddi vakalar olarak sınıflandırılmasa bile acil biliyer drenaj ve yoğun bakım ihtiyacı gerekebilir (36).

Tablo 2.3. TK13/18 Akut Kolanjitin Şiddetine Göre Derecelendirilmesi

Grade III (ciddi) akut kolanjit: aşağıdaki organ/sistemlerden en birisinde disfonksiyon	
Kardiyovasküler disfonksiyon	Sıvı replasmanına yanıtsız ≥5mcg/kg/dk dopamin veya nöradreanlin ihtiyacı olan hipotansiyon
Nörolojik disfonksiyon	Bilinç bulanıklığı, konfüzyon
Solunum disfonksiyonu	PaO_2 <60mmHg, PaO_2/FiO_2 <300
Hepatik disfonksiyon	PT- INR> 1,5
Renal disfonksiyon	Oligüri, serum kreatinin> 2 mg/dl
Hematolojik disfonksiyon	Trombosit sayımı<100.000/mm^3
Grade II (orta şiddetli) akut kolanjit: aşağıdaki kriterlerden en az 2'si	
Anormal beyaz küre sayısı	Lökosit>12.000/ mm^3 veya <4000/ mm^3
Yüksek ateş	≥ 39^0C
Hipoalbüminemi	<0,7 x normal alt limit
≥ 75 yaş	
Total bilirubin ≥ 5 mg/dl	
Grade I (hafif şiddetli) akut kolanjit: grade II ve grade III kriterleri dışında kalan hastalar	

Tokyo 2018 kılavuz önerilerine göre hastalara tanının koyulmasıyla birlikte hemen yeterli sıvı replasmanı elektrolit kompanzasyonu, intravenöz analjezik ve tam doz antimikrobiyal ajan uygulanmasını içeren ilk basamak tedavi uygulanmalı; teşhisten sonraki 24 ve 48 saat içerisinde kolanjit şiddetini tekrar değerlendirmek için derecelendirme kriterleri kullanılmalıdır. Yine kılavuzda şekil 1'de özetlendiği gibi hafif şiddetli hastalarda ilk tedaviye 24 saat içerisinde yanıt alınamazsa derhal safra yolu drenajı; orta şiddetli hastalarda ilk tedaviyle birlikte erken drenaj; şiddetli vakalarda acil biliyer drenaj yapılması önerilmektedir (28).



Şekil 2.1. TK 13/18' e Göre Akut Kolanjite Yaklaşım Şeması (29)**.**

2.2.4. Akut Kolanjitte Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyoterapi

Akut kolanjit kliniğinde iki önemli mikrobiyolojik test kan ve safra kültürüdür. Akut kolanjitte kan kültürleri vakaların %21 ile %71'inde değişen oranlarda pozitif saptandığından birlikte orta şiddetli ve şiddetli hastalarda uygulanacak herhangi bir drenaj işleminin başlangıcında safra kültürleri alınmalıdır. Akut kolanjiti olan ancak biliyer obstrüksiyonu olmayan hastalarda safra kültürü nadiren pozitiftir. Buna karşılık kolanjit etyolojisi koledokolitiasis veya stent obstrüksiyonu olan hastalardan alınan safra kültürü vakaların %90'ından fazlasında pozitiftir ve vakaların en az %50'sinde polimikrobiyal üreme mevcuttur (1,39). İzole edilen ana etkenler E. coli ve Klebsiella spp. olup tablo 4'te üreyen etkenler sıklıklarıyla özetlenmiştir.

Akut kolanjitten sorumlu mikroorganizmaların antibiyotik direncine ilişkin olarak özellikle geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten etkenleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Avrupa'da bir Alman üçüncü basamak sağlık merkesinde safra kültür pozitifliği olan 83 hasta sonuçlarıyla gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada etkenlerin %29'unda , bunların da %54'ü ESBL direnci

olmakla birlikte çoklu ilaca direnç saptanmıştır (40). Kore'de ise ESBL dirençli E. coli , toplum kökenli kolanjit vakalarının %30,4'ünde görülmekte olup akut kolanjitten en sık sorumlu mikroorganizmalardır. Biliyer stent, çoklu ilaç direnci için bağımsız risk faktörü olup aynı zamanda enterokok, P.aeruginosa ve S.maltophilia üreme riskini de arttırmaktadır (23).

Tablo 2.4. TK18'e göre akut kolanjitte sorumlu mikroorganizmalar (39)**.**

Etken	Kan kültürü (%)	Safra kültürü (%)
Gram negatif		
E. coli	35-62	31-44
Klebsiella spp.	12-28	9-20
Pseudomonas spp.	4-14	0,5-19
Enterobacter spp.	2-7	5-9
Citrobacter spp.	2-6	-
Acinetobacter spp.	3	-
Gram pozitif		
Enterococcus spp.	10-23	3-34
Streptococcus spp.	6-9	2-10
Staphylococcus spp.	2	-
Anaerob	1	4-20
Diğer	17	

Antimikrobiyal tedavi için öneriler esas olarak belirtilen klinik çalışmalarda tedavi edilen daha duyarlı izolatlara karşı bu ajanların mikrobiyolojik etkinliğinin ve davranışının tahminlerine dayanmaktadır. Toplumda ESBL üreten E. coli ve Klebsiella alt tiplerinin artan sayıları nedenli bu ajanlar her zaman için penisilin türevleri, sefalosporinlere veya florokinolonlara duyarlı olmayabilir. Ampirik tedavi için yaygın kabul gören kural, hastaların %10-20'sinden fazlasında görülen dirençli mikroorganizmaların tedavi edilmesi gerektiğidir. Bu nedenle antibiyoterapi duyarlılıkları tespit edilene kadar dirençli etkenleri de tedavi etmek için ampirik olarak karbapenemler, piperasilin-tazobaktam, tigesiklin veya amikasin kullanılabilir. Tokyo kriterlerine göre şiddetli akut kolanjitlerin %20'sinde P.aeruginosa saptanmış olup bundan dolayı neden olan organizmalar tanımlanana kadar kritik hastalarda bu etkenin ampirik olarak kapsanması için anti-pseudomonal aktiviteye sahip ajanlar önerilir. Şiddetli vakalarda değerlendirilmesi gereken diğer bir patojen ise enterokoklardır. Ampisilin genel olarak toplumdan edinilmiş enfeksiyonlardan E.faecalis suşlarının

çoğunu kapsar ancak E.faecium için ampirik tercih edilecek ilaç vankomisindir. Ampisilin- sulbaktam tedavisinin E. coli'ye karşı etkinliği ESBL direnç olsun veya olmasın kullanın önerilmesini engelleyecek seviyeye düşmüş olup tek başına ampirik tedavi olarak önerilmemektedir. Duyarlılık testi sonuçları elde edilene kadar bir aminogliklozid ile kombine edilirse kullanılabilir (39,41).

Otomatize kan kültür sistemlerinin kullanılması septisemi tanısını iyileştirmiş olsa da patojenlerin tanımlanmasında, antimikrobiyal direncin saptanmasında ve kontaminantların belirlenmesinde hala gecikmeler yaşanmaktadır. Etken olan mikroorganizmanın geleneksel kültür yöntemleriyle kesin olarak tanımlanması genellikle 24-72 saat gerektirir. Bu gecikme yetersiz veya aşırı kapsamlı antimikrobiyal tedavinin uygulanmasına neden olabilir(42,43). Uygun olmayan antimikrobiyal ajanların seçimi tedavi ilişkili komplikasyonların, antimikrobiyal direncin, hasta morbidite ve mortalitesinin ve maliyetin artmasıyla sonuçlanabilir. Multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tek bir reaksiyonda birden fazla primer seti kullanarak birden çok patojenin genlerini ve her bir patojenin birden fazla spesifik DNA dizisini çoğaltmaya ve eş zamanlı olarak miktarının belirlenmesine de izin verir (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın etik kurul onayı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başkanlığı'ndan 26.07.2022 tarihli 52 sayılı karar ile alınmıştır.

3.2. Hasta Verilerinin Toplanması

Randomize olmayan, retrospektif çalışmamıza 01.06.2021-12.05.2021 tarihleri arasındaki 2018 Tokyo kriterlerine göre kesin kolanjit tanısı almış, kolanjit nedeniyle ERCP ile drenaj sağlanmış ve işlem sırasında safra kültürü alınmış, safra kültürüyle birlikte ERCP sırasında alınan safra örneğinden multipleks PCR temelli panel çalışılmış olan 18 yaş ve üstü 62 hasta dahil edilmiştir. Geriye dönük olarak verileri toplamada hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemi verilerinden yararlanılmıştır. Retrospektif olarak hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, komorbiditeleri, ERCP bilgileri, hastanede yatış süreleri, kültür ve panel sonuçları, antibiyotik duyarlılıkları, SIRS kriterleri açısından başvuru sırasındaki vital takipleri, tarandı. Elde edilen verilerle 2018 Tokyo Kılavuzu'na göre kolanjit şiddetleri ve Charlson komorbidite indeksleri hesaplandı. Hastaların dış merkezdeki yatış süreleri verilere dahil edilmedi.

3.3. ERCP Öncesi Hazırlık

İşlem öncesi hastaların hemogram değerlerinin, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin, CRP, prokalsitonin değerleri ile koagulasyon testlerinin görüldüğü, işlem öncesi kolanjit nedeniyle takiplerinde oral alımlarının kesildiği ve hastaneye yat andan itibaren ampirik tedavi başlandığı, sıvı resüsitasyonuyla birlikte gerekliyse parenteral nütrisyonun da başlandığı sistemdeki verilerden teyit edildi.

3.4. ERCP İşlemi

Merkezimizde ERCP işlemleri Fujinon 580 XT duodenoskop ile şuurlu sedasyon için iv midazolam 2-4 mg/kg ve iv meperidin 25-100 mg verilerek

gerçekleştirilmektedir. Eğer işlem derin sedasyon altında yapılacak olursa anestezi uzmanları eşliğinde propofol ile sedasyon sağlanır.

Merkezimizde hastaların biliyer drenajları Tokyo 2018 önerilerinde belirtilen zaman aralığında yapılmakta olup elde edilen safra örnekleri koledok kanülasyonundan hemen sonra başka prosedür uygulanmadan önce alınmaktadır.

3.5. Safra Örneklerinin Transferi

Safra örnekleri koledok kanülasyonundan hemen sonra başka prosedür uygulanmadan önce alınmakta olup alınan örnekler inkübasyon süresinin kısaltılarak etkenin ve antibiyotik duyarlılığının daha erken saptanması açısından BACTEC otomatize kültür sisteminde çalışılmak üzere aerob ve anaerob sıvı besiyerlerine işlemin hemen ardından bekletilmeden her iki şişeye de en az 1 cc olacak şekilde ekilmekte, yine aynı örnekten multipleks PCR ile panel için steril bir kaba en az 1 cc olacak şekilde safra örneği ayırılarak çalışılmak üzere mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmaktadır. Mesai saatleri dışında yapılan işlemlerde kültürlerin ekimleri nöbetçi görevli tarafından yapılmakta olup PCR için ayrılan örnekler ise en geç 48 saat içerisinde çalışılmak üzere steril koşullarda +4^{o}C de saklanmaktadır.

3.6. İstatiksel Analiz

Çalışmadaki kategorik değişkenler sıklık (n) ve yüzde (%) , sürekli değişkenler medyan- maximum ve minimum olarak verildi. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-kare, Fisher’s Exact test ve Pearson Exact Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statics 26.0 programından yararlanılmıştır. İstatiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Populasyonunun Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan altmış iki hastanın ortalama yaşı 72,7 (32-92) idi. Toplam hasta sayısı 62 olup hastaların 28'i (%45,2) kadın, 34'ü (%54,8) erkekti. Hastalardan 41 tanesi naif iken; 7'sinde öncesinde geçirilmiş kolesistektomi ve 21'inde daha önce ERCP öyküsü mevcuttu. Kolanjit etyolojisi koledokolitiazis, benign biliyer darlık, malign biliyer darlık ve stent disfonksiyonu olarak sınıflandırıldığında genel olarak en sık akut kolanjit nedeni koledokolitiazis (%61,3) olmakla birlikte hastaların %25,8'inde neden malign biliyer darlıktı. Kolanjit kliniğine 4 hastada pankreatit, 3 hastada kolanjitik apse, 1 hastada ise pnömoni eşlik etmekteydi. Popülasyondaki grade 1 ve grade 2 kolanjit oranı %43,5 iken hastaların %12,9'u grade 3 kolanjitle başvurmuştu. Hastaların dördü ilk başvuru sonrasında yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olup bu hastaların ikisi orta şiddetli, diğer ikisi ise şiddetli kolanjite sahiplerdi ve evre 3 kolanjitle yoğun bakım yatışı arasından istatiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu (p=0,04). Takipleri süresince 2 hasta kolanjit nedeniyle exitus oldu, exitus olan hastalar non-naif gruptaydı. Hastaların safra kültürlerinin %35,5'inde (n=22) monomikrobiyal, %39,7'sinde (n=37) polimikrobiyal üreme saptandı, üç hastada ise kültür üremesi olmadı. Dokuz hasta daha önce dış merkezde kolanjit nedeniyle takip edilmişti. Ortalama hastanede yatış süresi 7,5 ± 8,7 gün idi. Kolanjit şiddeti arttıkça yaş ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p=0,001). Evre 3 kolanjitte ortalama hastanede yatış süresi evre 2 ve evre 1'e göre anlamlı şekilde daha uzundu. Prokalsitonin değerleri orta şiddetli vakalarda, hafif şiddetliye göre (p=0,001); şiddetli vakalarda hafif şiddetli kolanjitle başvuranlara göre (p=0,039), yüksek seyretmekteyken, şiddetli ve orta şiddetliler arasında fark saptanmadı. Evre 1 kolanjitte GGT düzeyleri diğer evrelere göre daha yüksek bulundu (p=0,003), INR değerleri şiddetli vakalarda anlamlı olarak yüksekti (p=0,000). Çalışma popülasyonunun özellikleri ve kolanjit şiddeti arasındaki ilişki tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Kolanjit şiddetiyle genel bulguların ilişkisi

Parametre		Toplam n:62 (%)	Grade 1 n=27 (%)	Grade2 n=27 (%)	Grade 3 n=8 (%)	p değeri
		Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	
YAŞ		72,7 (32-92)	65,8 (37-88)	77,4 (32-91)	80 (67-92)	**0,001**
CİNSİYET	**Kadın**	28	9 (33,3)	15 (55,6)	4 (50,0)	0,249
	Erkek	34	18 (66,7)	12 (44,4)	4 (50,0)	
ETYOLOJİ	**Koledok olitiasis**	38 (61,3)	16 (59,3)	19 (70,4)	3 (37,5)	0,618
	Malign darlık	16 (25,8)	8 (29,6)	5 (18,5)	3 (37,5)	
	Stent disfonksiyonu	6 (9,7)	2 (29,6)	2 (18,5)	2 (25)	
	Benign darlık	2 (3,2)	1 (3,7)	1 (3,7)	0	
CHARLSON		4 (0-10)	4 (0-9)	5 (0-10)	4 (2-8)	0,721
Yatış Süresi (Gün)		5 (2-57)	5 (2-57)	4 (2-36)	9 (5-14)	**0,017**
AST/ALT (U/L)		158/135 (10-2117)/(4-1347)	145/127 (28-842)/(27-622)	136/136 (10-953)/(4-788)	186/153 (62-2117)/(17-1347)	0,568/0,883
ALP/GGT (U/L)		279/435 (3,9-4481)/(42-2333)	269/552 (64,7-2318)/(207-2333)	387/381 (3,9-4481)/(49-1197)	238,5/172 (66-992)/(42-1182)	0,467/**0,003**
T.Bil/D.Bil (mg/dl)		4,62/3,48 (0,29-31)/(0,20-27,5)	7,2/5,6 (0,29-15,1)/(0,2-12,4)	5,4/4,16 (0,8-31)/(0,5-2,72)	4,86/3,6 (1,1-7,69)/(0,87-7,26)	0,119/0,204

Tablo 4.1. " Devam" Kolanjit şiddetiyle genel bulguların ilişkisi

Prokalsitonin (ng/ml)		1,035 (0,003-100)	0,24 (0,003-47,4)	1,37 (0,003-84,6)	13,6 (0,31-100)	**0,003**
CRP (mg/L)		68,6 (10,2-319,8)	58,3 (15,3-159)	70,3 (10,2-319,8)	94,1 (35,3-249,8)	0,168
INR		1,15 (0,94-2,2)	1,13 (0,94-1,36)	1,15 (0,96-1,9)	1,66 (1,15-2,2)	**0,000**
WBC (/mm^3)		10490 (900-28450)	13900 (4190-18.000)	12052 (900-28.450)	11640 (3310-24.350)	0,074
PLT (/mm^3)		239000 (6000-602000)	248000 (108000-528000)	277000 (137000-602000	144000 (6000-397000)	**0,037**
KÜLTÜR	**üreme yok**	3 (4,8)	1 (3,7)	2 (7,4)	0	0,837
	monomikrobiyal	22 (35,5)	11 (40,7)	8 (29,6)	3 (37,5)	
	polimikrobiyal	37 (59,7)	15 (55,6)	17 (63)	5 (62,5)	
PCR	**üreme yok**	19 (30,6)	9 (33,3)	10 (37,0)	0	0,388
	monomikrobiyal	18 (29)	8 (29,6)	7 (25,9)	3 (37,5)	
	polimikrobiyal	25 (40,3)	10 (37)	10 (37)	5 (62,5)	
Biliyer işlem	**naif**	41 (66,1)	18 (66,7)	18 (66,7)	5 (62,5)	0,973
	naif değil	21 (33,9)	9 (33,3)	9 (33,3)	3 (37,5)	

4.2. Hastalarda Kültürde Üreyen Etkenler

Hastalardan ERCP sırasında alınan safra örneklerinden BACTEC otomatize kültür sistemi ile mikrobiyolojik çalışma yapılmıştır. Mevcut bulgular tablo 4.2'de

gösterilmiş olup altmış iki hastadan toplam 126 etken izole edilmiştir. Kültürlerin %59.7'sinde polimikrobiyal üreme saptanmakla birlikte kültür üremesi olan hastalar içerisinde en sık gram pozitif mikroorganizmalar (%61,3) üremiş olup en sık üreyen mikroorganizma alt tipi enterokok (%56,5) iken, en sık etkenin de E.faecium (%35,6) görüldü. İkinci en sık üreyen ajan E.colidir (%32,2), ancak üreyen tüm candida türleri toplamda E.coli ile aynı üreme oranına sahipti. Diğer üreyen ajanlar sıklıklarına göre sırasıyla E.faecalis (%28,8), K.pneumonia (%23,7) , diğer enterokoklar (%11,9), citrobacter alttipleri (%6,8) olarak izlenmiştir. 28 hastadan eş zamanlı kan kültürleri de gönderilmiş, bunların da sadece 4'ünde üreme saptanmıştır.

Tablo 4.2. Kültür pozitiflerdeki etkenler

Safra kültüründeki etkenler	***Kültür üremesi olan hastalar içindeki oranları % (n)***
Gram pozitif	**62 (37)**
Enterococcus spp.	59,3 (35)
E. faecium	35,6 (21)
E. faecalis	28,8 (17)
Diğer enterokoklar	11,9 (7)
Streptococcus spp.	3,4 (2)
S.aureus	1,7 (1)
Gram negatif	**61 (36)**
E. coli	32,2 (19)
K. pneumonia	23,7 (14)
K. oxytoca	3,4 (2)
Citrobacter spp.	6,8 (4)
P. aeruginosa	5,1 (3)
E. cloacae complex	5,1 (3)
Proteus spp.	3,4 (2)
S. maltophilia	6,8 (4)
Aeromonas spp	3,4 (2)
Acinetobacter spp	1,7 (1)
Diğer	6,7 (4)
Candida spp.	32,2 (19)
C. albicans	16,9 (10)
C. glabrata	11,9 (7)
C. tropicalis	3,4 (2)

Çalışma popülasyonda en sık üreyen etken olan enterokok alttiplerinin genel özelliklerle karşılaştırıldığında enterokoklar daha ileri yaşlı kesimde ve kolanjit etyolojisi malignite olan kişilerde anlamlı şekilde daha sık üremiştir (P=0,01). E. coli üremesi olan hastalarda CRP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu (p=0,012) görülmekle birlikte kültürde, K.pneumonia üremesi olanlarda lökosit sayımlarının diğerlerine göre daha düşük seyrettiği izlendi (p=0,004). P.aeruginosa üreyen hastaların hepsinde ise daha öncesinde ERCP öyküsü mevcuttu (p=0,012).

4.3. Multipleks PCR ile kültürde üreyen etkenlerin karşılaştırılması ve PCR'ın tedavi üzerine etkisi

Birincil sonlanım noktamız olan multipleks PCR ile etken mikroroganizmaların ve direnç genlerinin erken saptanarak akut kolanjit tedavisinin erken dönemde optimizasyonu sağlamak amacıyla ERCP sırasında alınan safra örneğinden çalışılan kültürlerde üreme olmasına rağmen %25,8'inde (n=16) PCR da mikroorganizma saptanmadığı görüldü. Hastaların 20'sinde mikroorganizma identifikasyonu açısından kültür üremeleri ve PCR'da saptanan etkenlerin hepsi uyumluyken %29'unda (n=18) ise ortak üreyen etken saptanamadı. Sendromik panel ile kültür üremeleri ortak saptanan ve saptanmayan gruplar daha önce geçirilmiş ERCP, kolesistektomi öyküsü, akut kolanjit etyolojileri, başvuru ile drenaj işlemi arasındaki süre ve kolanjit şiddetleri açısından karşılaştırıldı, anlamlı ilişki izlenmedi. Kültürde üremesi olmayan %4,8 olguda (n=3) PCR ile de üreme saptanmadı, kültürdeki monomikrobiyal üremelerin %40,9'u (n=9), polimikrobiyal üremelerinse %21,6'sı (n=8) sendromik panelle ortak belirlenebildi. Multipleks PCR ile 25 kişide saptanan polimikrobiyal üremelerden 17'sinin konvansiyonel yöntemlerle saptanan en az bir mikroorganizmayı yansıtacak şekilde kültür ile uyumlu olduğu izlendi. Multipleks PCR ile olguların %29'unda (n=18) kültürde izole edilen etkenlerden farklı mikroorganizmalar gözlendi, Ortak üreyen mikroorganizmalarda en sık etkenler enterokok subtipleri (n=21) olup bunu sırasıyla E. coli (n=12) ve candida subtipleri (n=10) takip etmekteydi. Multipleks PCR sonuçlarına göre 13 hastaya teikoplanin ile flukonazol içeren tedaviler tek başına veya kombinasyon şeklinde, bir hastaya da teikoplanin ve anidulafungin kombinasyonu eklenmiş olup, sadece bir hastaya tek olarak eklenen teikoplanin tedavisi kültürde gram pozitif üremesi olmadığından

ihtiyaç olmadığı diğer tedavilerin kültürde saptanan mikroorganizmalar için uygun ve gerekli olduğu gözlendi. Safra kültürlerinin %51,6'sında (n=32) antibiyoterapi veya antifungal direnci belirlenmiş olmasına rağmen PCR analizinde bu durum 3'ü karbapenem, 1 tanesi de ESBL direnci olmak üzere toplam direnç geni saptanan 4 hasta ile sınırlı kalmıştı. Tablo 4.3'te safra kültürleri ve multipleks PCR ile saptanan mikroorganizmalar, Tablo 4.4'te ise multipleks PCR ile safra kültürlerinde üreyen mikroorganizma sayıları belirtilmiştir. Multigen analizi sonuçlarıyla başlanan tedaviler şekil 4.1 özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Safra kültürü ve PCR ile saptanan etkenler

Etken	**PCR (n)**	**Kültür (n)**	
		Var	**Yok**
Enterokok spp.	**Yok**	14	20
	Var	21	7
E. coli	**Yok**	7	41
	Var	12	2
Candida spp.	**Yok**	6	43
	Var	10	3
K. pneumonia	**Yok**	8	47
	Var	6	1
P. aeruginosa	**Yok**	2	58
	Var	1	1

Tablo 4.4. Panel ve kültürde üreyen mikroorganizma sayısı

		Kültür (n)		
		üreme yok	**monomikrobiyal**	**polimikrobiyal**
PCR (n)	**üreme yok**	3	8	8
	monomikrobiyal	0	8	10
	polimikrobiyal	0	6	19

Tablo 4.5. Sendromik panele göre başlanan tedaviler

Eklenen tedavi	Başlanan hasta sayısı %
Teikoplanin	12,9
Flukonazol	3,2
Teikoplanin ve flukonazol	3,2
Teikoplanin ve anidulafungin	1,6

4.4. Safra Kültürlerindeki Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıkları ve Ampirik Tedavinin Uygunluğu

Çalışmamızda üreyen mikrobiyal etkenlerin duyarlılıkları incelendiğinde tüm hastalar içerisinde en sık üreyen etken olan enterokoklardan E.faecium alttipinin tamamı linezolid, daptomisin ve vankomisine duyarlıyken gentamisine %66,7'si, streptomisine %38,1'i duyarlıydı. E.faecalis için ise bu subtipin hepsi linezolid, vankomisin, gentamisin, daptomisine duyarlıyken iki hastada streptomisin ve sadece bir hastada ampisilin direnci mevcuttu. Çalışmamızda vankomisin direnci E.faecium ve E.faecalis subtiplerinde bulunmamakla birlikte yedi hastada üremeleri olan diğer enterokok alttiplerinin ikisi vankomisin dirençli bulunmuş olup yine diğer subtip üremelerinde vankomisin dirençli bir hastada aynı zamanda linezolid direnci de saptanmıştır. E. coli üremesi olanlarda ise siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları % 73,7 iken sefalosporin grubunda duyarlılıkları seftriakson ve sefepim için %42,1; seftazidim ve sefuroksim için ise %47,4 şeklindeydi. E. coli üreyenlerde karbapenem içerisinde de farklı duyarlılık oranları mevcut olup bunlar meropenem için %89,5, imipenem için %84,2, ertapenemde %63,2, piperasilin-tazobaktamda ise %94,7 olarak gözlendi. Çalışmamızdaki tüm E. coli üremelerinin %57,9'u (n=11) ESBL, %26,3'ü (n=5) polikarbapenem direncine sahipti. Eş zamanlı olarak ESBL direnci olan 4 hastada polikarbapenem direnci de mevcuttu. K. pneumonia içinse tüm üremelerinin duyarlı olduğu tedaviler tigesiklin ve amikasin olmakla birlikte seftazidim ve siprofloksasin duyarlılığı %42,9, levofloksasin içinse %64,3 olarak görüldü. K. Pneumonia üremesi olanların yarısında ESBL direnci mevcuttu, polikarbapenem direnci ise %57,1 (n=8) saptandı. Eş zamanlı karbapenem ve betalaktamaz dirençli K.pneumonia için ise bu oran %42,8 (n=6) idi. K.pneumonia da

ertapenem ve imipenem direnci %57,1, meropenem direnci %50, piperasilin-tazobaktamda ise % 42,9 saptandı. Çalışmamızda sadece tek hastada Acinetobacter subtip üremesi olup bu üremenin de ampirik karbapenem tedavimize duyarlı olduğu gözlendi. Citrobacter subtiplerinden sadece birinde hem ESBL hem de karbapenem direncinin olduğu gözlendi. Etken C.albicans olan üremelerde direnç gözlenmezken C.glabrata üreyen için flukonazole direnç gözlenmiş olup flukonazol için üç hastada orta duyarlılık ve iki hastada direnç mevcuttu. Çalışmamızda üç hastada P.aeruginosa üremesi olup sadece birinde hem ESBL hem de polikarbapenem direnci mevcuttu. Etkenlerin duyarlılıkları ek-1'de sunulmuştur.

Akut kolanjit tedavisi için çalışmadaki hastaların %51,6'sına (n=32) meropenem başlanmış olup bunu sırasıyla %30,6 ile ertapenem ve %9,7 ile imipenem takip etmekteydi. Hastalardan üçüne piperasilin- tazobaktam ve ikisine de sefoperazon-sulbaktam başlanmıştı. Hastaların %25,8'i (n=16) ampirik karbapenemlerle birlikte teikoplanin almaktaydı. Hastaların sadece %30,6'sı (n=19) uygun ampirik antimikrobiyal tedaviyi almaktaydı. Gram negatif üremeler içinse uygun ampirik tedavi alan hasta oranı ise %72,2 saptandı. Polimikrobiyal, gram pozitif ve candida subtip üremesi olanlarda ampirik tedavilerinin yeterli olmadığı saptandı. Ampirik tedavi uygunluğu ve faktörlerle ilişkisi tablo 4.7' de belirtilmekle birlikte hastaların %25,8'ine (n=16) ampirik teikoplanin tedavisinin %12,5'u hafif şiddetli, %50'si orta şiddetli, %37,5'u şiddetlli kolanjit hastaları almaktaydı, ampirik teikoplanin başlanma sıklığı anlamlı olarak evre 3 kolanjitte daha fazlaydı (p=0,001).

Tablo 4.6. Ampirik tedavinin uygunluğu

Parametre (n)		Ampirik tedavi uygunluğu (n)		p değeri
		Uygun	Uygun değil	
Kolanjit şiddeti	Hafif	6	11	0,314
	Orta	11	16	
	Şiddetli	2	6	
Kültürdeki mikroorganizma sayısı	Polimikrobiyal	7	30	**0,003**
	Monomikrobiyal	9	13	
Kültürde gram pozitif üreme		5	33	**0,000**
Kültürde gram negatif üreme		13	23	0,413
Kültürde candida spp. üremesi		0	15	**0,014**
Kültürde K.pneumonia üremesi		2	12	0,131
Biliyer girişim Öyküsü (n)	Naif	13	28	1,000
	Naif değil	6	15	

5. TARTIŞMA

Akut kolanjit, biliyer ağacın potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir enfeksiyonudur. Altta yatan ana patolojik süreç, kolestaz ile sonuçlanan safra kanallarının tıkanması ve duodenumdan geçen mikroorganizmaların temizlenmesinin engellenmesidir. Safra yolarındaki basınç artışı ve enfeksiyona neden olan organizmalara karşı lokal inflamatuar yanıt safra epitelinin bütünlüğünü bozar, dolaşıma bakteri translokasyonunu kolaylaştırır ve sistemik inflmatuar yanıt oluşumunu destekler. Ek olarak sfinkterotomi, stent yerleştirilmesi veya biliyoenterik anastomoz gibi bazı prosedürler bakteriyobiliye ve kolanijt gelişimine zemin hazırlayabilir, bu durumlarda kolanjit obstrüksiyon olmadan da gelişebilir (45).

Gomi ve ark. tarafından 6497 hastanın verileriyle yapılan bir çalışmada akut kolanjit etyolojisine bakıldığında koledokolitiazis başta olmak üzere bunu sırasıyla malign nedenlerin ve stent obstrüksiyonlarının izlemekte olduğu, en sık izole edilen mikroorganizmaların sırasıyla E. coli, K. pneumonia ve K.oxytoca iken Enterokok subtiplerinin toplamda %10 veya daha az olduğu, P. aeruginosanın saptanma oranının %2,5, C.albicans için %1, C. glabrata içinse bu oranın %0,9 olduğu belirtilmiş (46). Tassilo ve ark. tarafından 2020 yılında 423 kişinin verisini içeren başka bir çalışmadaysa kültürlerin %69'unda polimikrobiyal üreme mevcutken en sık izole edilen patojenlerin %31 enterokok, %30 enterobakteriler ve %17 candida olduğu saptanmış, P. aeruginosa üremesinin ise izolatların sadece %2 sini temsil ettiği belirtilmiş. Enterobakteriler içerisinde ise sıklık sıralarına göre E. coli (%13,2), klebsiella spp. (%8), enterobacter spp. (%2,9) ve citrobacter spp. (%2,4) şeklinde saptanmış. Bu hastaların %60'ında kalıcı biliyer dren, %30'unda biliyer sistemde anastomoz ve %10'undan fazlasında karaciğer transplant öyküsü mevcut olup enterokokların yüksek düzeyde komorbiditesi olanlarda ve önceden safra yolu müdahelesi olanlarda daha sık görüldüğü belirtilmiş (41). Gromski ve ark. tarafından ABD'de 2022 yılında gerçekleştirilen başka bir araştırmada 662 tane safra kültür üremesinin %81,6'sı polimikrobiyal saptanmış olup bunların %67,7'sinde *Enterococcus spp*., %44,6'sında *Klebsiella spp*. ve %40,6'sında E.coli izole edilmiş; *Candida spp*. açısından bu oran %28,5 gözlenmiş ve enterokok, enterobacter, P.aeruginosa ve K.pneumonia türlerinin biliyer stent varlığında arttığı belirtilmiş (47).

Akut kolanjite neden olan mikroorganizmaların antibiyotik direncine ilişkin olarak ülkeler arasındaki veriler farklılıklar göstermektedir. Sung Y.ve arkadaşları tarafından yapılan ve 530 akut kolanjit vakası içeren diğer bir çalışmada izole edilen mikroorganizmalarda ESBL direnç oranının %27,6 olduğu belirtilmiş (48), Merzel ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise elde edilen E.coli izolatlarının %18 inde geniş spektrumlu beta-laktamaz üretimi olduğu veya çoklu ilaca dirençli oldukları gözlenmekle birlikte K.pneumonia izolatlarının hiçbirinde ise geniş spektrumlu beta-laktamaz üretimi saptanmamış (49).

Lee ve ark. tarafından 2018 yılında yürütülen çalışmada prokalsitonin değerleri ile hastalık ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki olduğu ayrıca tedaviye yanıtı değerlendirmede iyi bir parametre olduğu belirtilmiş (37). Çalışmamızda prokalsitonin değerlerinin şiddetli ve orta şiddetli hastalıkta hafif şiddetli kolanjite göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Gromski ve ark. nın gerçekleştirdiği çalışmada enterik bakterilerin %7,9'unda ESBL üreten mikroorganizmalar ve %3,6'sında karbapenem direnci saptanmış. Enterokok izolatlarının %14,7'sinde vankomisin direnci belirtilmiş. Aynı çalışmada gram negatif organizmaların siprofloksasine duyarlılığı önemli ölçüde azalmış (E.coli %64, K. pneumonia %88) bulunmuş. Tassilo ve ark. nın yaptığı çalışmada hastaların %59'u monoterapi alırken, %41 hasta kombine rejimle tedavi edilmiş ve ampirik tedavilerin etkenleri kapsama oranları %69 saptanmış. Tokyo 2013 ve 2018 kılavuzunda evre 3 akut kolanjit vakalarında anti-pseudomanal aktiviteye sahip ve enterokok alttiplerini kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanması önerilmektedir (3). Çalışmamızda Tokyo kılavuzunda önerilen ampirik antibiyoterapilerle tedavi edilen hastaların sadece %30,6 sı uygun ampirik tedaviyi alabilmiştir. Muhtemel polimikrobiyal üreme ile izole edilen etkenler arasında şiddetli kolanjit vakaları olmasa bile enterokok ile candida alt tiplerinin yaygın olarak bulunması ve dirençli mikroorganizma sayıları da ön planda ampirik seçilen tedavinin uyumsuzluğunda etken olmuş olabilir.

Çalışmamızda önceki döneme ait biliyer sisteme müdahele öyküsü ve drenajın gerçekleştirildiği süreyle üremeler arasında ilişki saptanamamakla birlikte hastaların %30,6'sına malignite eşlik etmekte olup yirmi bir hastada kolesistektomi, gastrik cerrahi ve transarteriyal kemoembolizasyonu da içeren safra yollarına girişim öyküsü

olmakla birlikte beş hastada da öncesine ait prostat, endometirum, sezaryen ve umblikal herni onarım öyküsü mevcuttu. Yapılan çalışmamızda en sık etyolojik faktörler Gomi ve ark. tarafından yapılan çalışmadakine benzer şekilde koledokolitiazis ve malign darlıklar olması ve polimikrobiyal üreme gözlenmesine rağmen gram pozitif etkenler en sık izole edilen mikroorganizmalardı. Gromski ve Tassilo tarafından yürütülen araştırmalardaki üreme özelliklerine benzer şekilde en sık gözlenen mikroorganizma enterokoklar olarak saptanmış olup bunu takip eden etken sırasıyla E. coli, candida alttipleri, E. coli, K. pneumonia olarak saptanmış, diğer çalışmalarda *Candida spp*. sıklıkları farklı olmakla birlikte enterokok alt tiplerinin daha ileri yaşta ve kolanjit nedeni malignite olanlarda daha fazla ürediği gözlenmiş ancak tüm üreyen etkenler ile biliyer stent, kolanjit şiddeti, drenaj zamanı ile ilişki saptanamamıştır. Prokalsitonin değerlerinin şiddetli hastalıkta daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda biliyer stent benzeri predispozan faktörler ön planda olmamasına rağmen enterokok ve candida türlerinin üreme sıklığının daha fazla olması çalışmanın yürütüldüğü hastanenin üçüncü basamak sağlık merkezi olması ve çevre bölgelerdeki popülasyonların da girişimsel işlemler için tarafımıza başvurması sonucu mikrobiyal spektrumun genişlemesi, aralarında ilişki saptanmamış olmakla birlikte araştırma popülasyonundaki hasta sayısının kısıtlı olması , hastaların %41,9'unda büyük kısmı biliyer sisteme direkt müdaheleyi içeren işlemler açısından daha öncesinde yatış ve işlem öyküsü olması veya bölümümüzce takip edilen akut kolanjit kliniği olan hastalara değerlendirmemizden hemen sonra Tokyo Kılavuzundaki belirtilen süreler içerisinde ve yine kılavuz önerileri ile merkezimizde 2021 yılında Öztaş E. danışmanlığında Yılmaz İ. tarafından yürütülen tez çalışmasında belirtilen mikrobiyal duyarlılıklar göz önünde bulundurularak başlanan ampirik tedaviler, farklı mikroorganizmaların üremesi üzerine etkili olmuş olabilir (50). Aynı zamanda çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ERCP sırasında alınan safra kültürlerinin katı besiyerine ekilmeden önce üremelerin daha erken dönemde saptanabilmesi için inkübasyon zamanını kısaltan BACTEC ekiminin yapılarak kültür sonuçlarının elde edilmesi farklı sonuçların alınmasında etken olmuş olabilir.

2021 yılında Watanabe ve ark. tarafından akut kolanjit ve kolesistitli 108 olguda multigen analizi ve kültür sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada olguların sadece %51,9'unda kültür üremesi saptanmış, safra kültürü pozitif grupta, olguların

%35,7'sinde (n=20) multipleks PCR ile aynı bakteri tanımlanmış, safra kültürü negatif grupta vakaların 52'sinde (%100) multigen analiziyle hiçbir bakteri tanımlanamamış. Monomikrobiyal grupta PCR ile kültürdeki bakterilerin %42,4'ü (n=14) saptanabilmişken, polimikrobiyal grupta bu oran %26,1 (n=6) idi. PCR analiziyle vakaların %25'inde ESBL direncine sahip E. coli üretilmiş (51). Bu araştırmada bizim çalışmamızdan farklı olarak akut kolesistit olguları da dahil edilmiş olup kültürde üreme saptananların koloni miktarları karşılaştırılmış. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kültürde üremesi olmayan olgularda (n=3) PCR ile de üreme saptanmadı ve yine benzer şekilde kültürdeki monomikrobiyal üremelerin %40,9'u (n=9) polimikrobiyal üremelerinse %21,6'sı (n=8) belirlenebildi. Literatürde başka benzer çalışma olmadığından farklı çalışmalarla karşılaştırma yapılamadı. Multipleks PCR ile olguların %29'unda (n=18) kültürde izole edilen etkenlerden farklı mikroorganizmalar gözlendi, bu durum PCR testlerinin genetik moleküler özellikleri saptamya yönelik olması nedenli, mikroorganizmalar canlı olmasa bile ya da kontaminasyon varlığında da genetik materyal mevcutsa saptayabilmesiyle ilişkili olabileceği gibi kullandığımız sendromik panelin kan kültüründen PCR ile etkenlerin saptanması için standardize olması aslında safra örnekleri için standardize bir panel olmaması da bu durumu etkileyebilir. Kültür üremesi saptanan hastaların %27,1'inde (n=16) PCR ile etken saptanamaması safra örneği için standardize bir sendromik panelin olmamasına bağlı olabileceği gibi alınan safra örnek miktarının yetersiz olması ya da panelde kullanılan safranın mukoid kıvamının da mevcut durumu etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenlerle safra örneklerinin çalışılabilmesi için standardize panellerin geliştirilmesi ve geniş olgu serileri olan randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut kolanjit iç hastalıkları pratiğinde sık karşılaşılan, erken farkedilmez ve uygun tedavi edilmezse hızla sistemik inflamatuar yanıt sendromuna, sepsis ve ölüme neden olanilen klinik bir tablodur. Akut kolanjit nedenli yoğun bakım ünitelerinde yatış nadir olmamakla birlikte mevcut tedavilere rağmen mortalite oranları %4-%10 arasında bildirilmektedir. İlk basamak tedavide yeterli sıvı resüsitasyonu ve ampirik antibiyoterapi hayati önem taşımaktadır. Son yıllarda gittikçe artış gösteren antibiyotik direnci ampirik olarak başlanabilecek tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Akut kolanjitli hastalarda kan kültürleri %21 ile %71'inde değişen oranlarda pozitiflik olup safra kültürleri ise biliyer obstrüksiyonu olmayan hastalarda nadiren pozitiftir. Konvansiyonel kültür yöntemleriyle üremelerin saptanabilmesi en az 24-72 saat gerektirmekte olup çoğu akut kolanjit vakasında da polimikrobiyal üreme gözlendiğinden bu süre artış gösterebilmektedir. Patojen etkenlerin ve bunların direnç potansiyellerinin erken saptanması akut kolanjitte uygun antibiyoterapinin erken verilerek tedavi optimizasyonunun sağlanmasında etkili olacaktır.

Çalışmamızda beklenenden farklı olarak en sık üreyen patojenler enterokoklar olup bunu sırasıyla E. coli ve candida alttürleri takip etmekteydi. En sık üreyen ajan ise E.faeciumdu. Hastaların %35,5 'inde monomikrobiyal %39,7'sinde polimikrobiyal üreme saptandı. Prokalsitonin düzeyleri kolanjit şiddeti arttıkça yüksek seyretmekteydi. Eş zamanlı yirmi sekiz hastadan kan kültürü gönderilmiş sadece dört hastada etkenler izole edilebilmiştir. En sık neden literatüre benzer şekilde koledokolitiazistir. P.aeruginosa üreyen hastaların hepsinde daha önce ERCp öyküsü mevcuttu.

Hastaların %25,8'inde kültürde üreme olmasına rağmen PCR ile etken saptanamadı. Kültürde üremesi olmayan %4,8 vakada panel ile de üreme mevcut değildi. Monomikrobiyal üremelerin %40,9'u, polimikrobiyallerin de %21,6'sı multipleks PCR ve kültürde ortak belirlendi. PCR da saptanan etkenlerin %29'unda kültürde izole edilenlerden farklı mikroorganizmalar gözlendi. PCR da saptanan etkenlerin %29'unda kültürde izole edilenlerden farklı mikroorganizmalar gözlendi. En sık üreyen etkenler sırasıyla enterokok alttipleri, E.coli ve candida alttipleriydi. Onüç hastaya PCR sonucuyla teikoplanin ile flukanazol içeren tedaviler tek başına

veya kombinasyon şeklinde, bir hastaya da teikoplanin ve anidulafungin kombinasyonu eklenmiş olup hastalardan sadece birinde kültürde gram pozitif üreme saptanmadığından teikoplanin ihtiyacı olmadığı diğer eklenen tedavilerinse kültüre göre uygun ve gerekli olduğu gözlendi. Hastaların sadece %30,6'sı (n=19) uygun ampirik antimikrobiyal tedaviyi almaktaydı.

Yaptığımız çalışma retrospektif nitelikte olup tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi kayıtların hatalı ya da eksik olması ile ilgili kısıtlılıklar taşımaktadır. Aynı zamanda çalışmadaki vaka sayımızın az olması ve sadece hastanemiz Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılan işlemleri kapsadığından Türkiye'deki genel popülasyon özelliklerini tam yansıtmayabilir. Safra örneklerinin multipleks PCR ile çalışıldığı sendromik panellerin kan örnekleri için standardize olması da çalışmamızda kısıtlılığa neden olmaktadır. Ancak çalışmamızın dünya genelinde ve ülkemizde yeterli veri bulunmayan bir alanda olması ile literatüre katkı sağlayacağını ve yeni çalışmalara zemin oluşturacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. An Z, Braseth AL, Sahar N. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. Gastroenterol Clin. 2021;50(2):403-14.

2. Jesse K. Sulzer, Lee M. Ocuin. Cholangitis - ClinicalKey. Surg Clin North Am. 01 Nisan 2019;99(2):175-84.

3. Erlich HA, Gelfand D, Sninsky JJ. Recent Advances in the Polymerase Chain Reaction. Science. 21 Haziran 1991;252(5013):1643-51.

4. Peters RP, Van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. Lancet Infect Dis. 2004;4(12):751-60.

5. Rocchetti TT, Martins KB, Martins PYF, Oliveira RA de, Mondelli AL, Fortaleza CMCB, vd. Detection of the mecA gene and identification of Staphylococcus directly from blood culture bottles by multiplex polymerase chain reaction. Braz J Infect Dis. 2018;22:99-105.

6. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. GALLBLADDER AND BILIARY TRACT ANATOMY. Safrakesesi ve safra yolları anatomisi. J Surg ARTS Cerrahi Sanatlar Derg. 2009;2(2):12-9.

7. Kara M, Keplinger MD, Mark Bloomston MD. Anatomy and Embryology of the Biliary Tract - ClinicalKey. Surg Clin North Am. 2014;94(2):203-17.

8. AKKUŞ M. SAĞLIK & BİLİM 2022: Genel Embriyoloji-1. 1. bs. Efe Akademi Yayınları; 2022. 117-120 s.

9. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. bs. C. 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 1995. 345-347 s.

10. Frierson HF. The Gross Anatomy and Histology of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts, Vaterian System, and Minor Papilla: Am J Surg Pathol. Şubat 1989;13(2):146-62.

11. Vakili K, Pomfret EA. Biliary Anatomy and Embryology. Surg Clin North Am. 01 Aralık 2008;88(6):1159-74.

12. Jones MW, Hannoodee S, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Gallbladder. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 05 Şubat 2023]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459288/

13. Hundt M, Wu CY, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Biliary Ducts. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a 05 Şubat 2023].Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459246/

14. Moore KL, Dalley FD. : Clinically Oriented Anatomy. 4. bs. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1992.

15. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve İç Organlar). Ankara: METU Press; 2002.

16. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. ANZ J Surg. 2017;87(7-8):554-9.

17. Lavillegrand JR, Mercier-Des-Rochettes E, Baron E, Pène F, Contou D, Favory R, vd. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study. Crit Care. 06 Şubat 2021;25:49.

18. Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y, Shirato I, Shirato M, Tagata T, vd. Clinical evaluation of the Tokyo G uidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2014;21(12):841-9.

19. Hanau LH, Steigbigel NH. ACUTE (ASCENDING) CHOLANGITIS. Infect Dis Clin North Am. 01 Eylül 2000;14(3):521-46.

20. Lipsett PA, Pitt HA. Acute Cholangitis. Surg Clin North Am. 01 Aralık 1990;70(6):1297-312.

21. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. World J Gastrointest Pathophysiol. 15 Şubat 2018;9(1):1-7.

22. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, vd. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):15-26.

23. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. J Visc Surg. 01 Aralık 2019;156(6):515-25.

24. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, vd. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2013;20(1):8-23.

25. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, vd. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2018;25(1):17-30.

26. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, vd. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2013;20:47-54.

27. Thomas SH, Silen W, Cheema F, Reisner A, Aman S, Goldstein JN, vd. Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in Emergency Department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial. J Am Coll Surg. Ocak 2003;196(1):18-31.

28. Gallagher EJ, Esses D, Lee C, Lahn M, Bijur PE. Randomized clinical trial of morphine in acute abdominal pain. Ann Emerg Med. Ağustos 2006;48(2):150-60, 160.e1-4.

29. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, vd. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2018;25(1):31-40.

30. Ramchandani M, Pal P, Reddy DN. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones. Dig Endosc. 2017; 29:78-87.

31. Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. Int Sch Res Not. 2013;2013.

32. Meeralam Y, Al-Shammari K, Yaghoobi M. Diagnostic accuracy of EUS compared with MRCP in detecting choledocholithiasis: a meta-analysis of diagnostic test accuracy in head-to-head studies. Gastrointest Endosc. 01 Aralık 2017;86(6):986-93.

33. de Lédinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, vd. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. Gastrointest Endosc. 01 Ocak 1999;49(1):26-31.

34. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, vd. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2013;20(1):24-34.

35. Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, vd. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2014;21(2):113-9.

36. Kiriyama S, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Miura F, Gomi H, vd. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2017;24(6):329-37.

37. Lee YS, Cho KB, Park KS, Lee JY, Lee YJ. Procalcitonin as a decision-supporting marker of urgent biliary decompression in acute cholangitis. Dig Dis Sci. 2018; 63:2474-9.

38. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, vd. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform

emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2014;21(10):777-85.

39. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, vd. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2018;25(1):3-16.

40. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, vd. Risk factors for multi-drug resistant pathogens and failure of empiric first-line therapy in acute cholangitis. PloS One. 2017;12(1): e0169900.

41. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, vd. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2013;20(1):60-70.

42. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, vd. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. J Clin Microbiol. 2015;53(3):915-25.

43. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. Clin Microbiol Rev. 2018;31(1):e00024-17.

44. Muldrew KL. Molecular diagnostics of infectious diseases. Curr Opin Pediatr. Şubat 2009;21(1):102.

45. Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple HJ. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. BMC Gastroenterol. 12 Mart 2020;20:65.

46. Gomi H, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Endo I, vd. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2017;24(6):310-8.

47. Gromski MA, Gutta A, Lehman GA, Tong Y, Fogel EL, Watkins JL, vd. Microbiology of bile aspirates obtained at ERCP in patients with suspected acute cholangitis. Endoscopy. 03 Haziran 2022;54(11):1045-52.

48. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2012;107(3):473-83.

49. Melzer M, Toner R, Lacey S, Bettany E, Rait G. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. Postgrad Med J. 2007;83(986):773-6.

50. İnsaf Yılmaz, Erkin Öztaş. Akut kolanjit tanısı ile endoskopi retrograd kolanjio pankreotografi yapılan hastaların safra kültürlerinde üreyen mikrobiyal ajanlar, bu ajanların antibiyotik duyarlılıkları, hastanın klinik ve laboratuvarı ile ilişkisi [İnternet]. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2021. Erişim adresi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp

51. Watanabe R, Asai K, Kuroda M, Kujiraoka M, Sekizuka T, Katagiri M, vd. Quick detection of causative bacteria in cases of acute cholangitis and cholecystitis using a multichannel gene autoanalyzer. Surg Today. 01 Aralık 2021;51(12):1938-45.