

Safra Kesesi ve Safra Yolları İnfeksiyonlarına İnfeksiyolojik Yaklaşım

Seniha Başaran, Halit Özsüt

Özet: Safra yolları infeksiyonları, zamanında ve doğru müdahale edilmediği takdirde morbidite ve mortalitesi yüksek olan hastalıklardır. Son yıllarda toplumda artan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile birlikte çoğul antibiyotik direnci gösteren bakteri suşlarının safra yolu infeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkması şaşırtıcı değildir. Riskli gruptaki hastaların doğru tespit edilmesi, gerektiğinde hızlı tanısal girişim uygulanması, etkenin izole edilmesi ile uygun antibiyotik seçiminin yapılması hayat kurtarıcı olacaktır. Bu makalenin amaçları safra yolları infeksiyonlarının geçmişten günümüze kadar değişen tanısı ve tedavi yöntemlerine değinmek, bu infeksiyonlarda rol alan etkenlerde karşılaşılan direnç sorununu ve tedavideki güçlükleri gözden geçirmektir.

Anahtar Sözcükler: Kolanjit, kolesistit.

Summary: An infectiological approach to gall bladder and biliary tract infections. Infections of the biliary tract are diseases that cause high morbidity and mortality in case of the lack of right and timely intervention. It is not surprising to see that some bacteria, which have multi-drug resistance, are causative agents for infections of biliary tract due to the overuse of broad-spectrum antibiotics in the community during the recent years. Properly determining the risk group, carrying out rapid diagnostic intervention in case of necessity, isolating the causative agent and appropriate antibiotic usage for these infections would be lifesaving. The aim of this article is to take a look at the diagnostic and therapeutic methods of infections of the biliary tract from the past till today and review the antibiotic resistance among etiologic agents and difficulties in the management.

Key Words: Cholangitis, cholecystitis.

Giriş

Safra yolu infeksiyonu olan hastalarda bakteriyemi, sepsis ve septik şok tablosu hızla gelişebilir. Erken tanı ve uygun antibiyoterapiye acilen başlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltır. Safra yollarına yönelik tanı veya tedavi amaçlı yapılan radyolojik ve cerrahi girişimlerin artışı, hastane kaynaklı safra yolu infeksiyonlarının oranında artışa neden olmaktadır. Bu infeksiyonlar da daha geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına, hastanede yatış süresinin uzamasına, dolayısıyla tedavi maliyetinin, morbidite ve mortalitenin artışına yol açmaktadır. Bu nedenle uygun ampirik antibiyotik seçiminin yanında safra örneği elde edilebilen hastalarda hızlıca safra kültürünün değerlendirilmesi, kolanjitli hastalarda yaşam kurtarıcı olabilecektir.

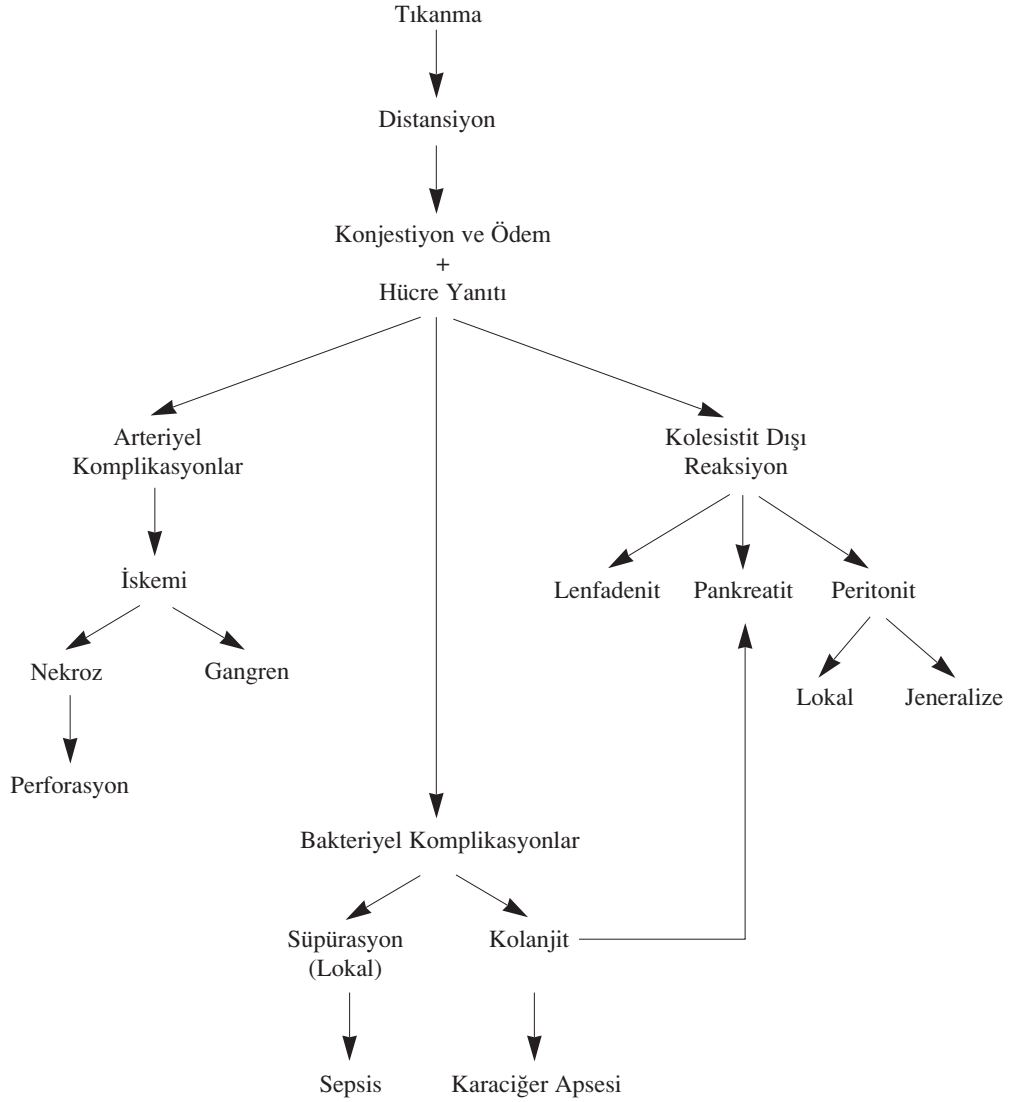
Epidemiyoloji ve Patogenez

Akut kolesistit, safra kesesinin sistik kanal çıkışının (genellikle taşla) tıkanması sonucu gelişen infeksiyonudur. Akut kolesistitlerin %95'inde safra taşı saptanırken, %5'inde taş saptanamamaktadır (1). Taş hastalığının görülme sıklığı ülkemizde yapılan bir çalışmada kadınlarda %4.5, erkeklerde ise %1.2 olarak saptanmıştır (2). 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 (3,4). Akut kolesistit kadınlarda, yaşlı popülasyonda, gebelerde, şişmanlarda, diabetes mellitus ve karaciğer sirozu olanlarda daha sıktır (1).

Obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak ani artan kanal içi basınç, safra kesesinin distansiyonuna neden olur (5). Safra tuzlarının ve fosfolipazın salınımı kimyasal kolesistiti başlatır. İnflamasyonun olduğu safra kesesinde artan prostaglandin sentezi de, kese epitelinden sıvı salınımını ve kese duvarının kontraksiyonunu başlatır. Safra kesesinin içinde sıvıya bağlı artan hidrostatik basınç, mikrosirkülasyonun bozulmasına yol açar (1). Bunu doku nekrozu ve taşlı safra kesesinden kaynaklanan bakteri çoğalması izler. İnfeksiyon akut kolesistitin birincil nedeni olmamasına karşın, hastaların %50'sinde gelişir. Akut kolesistitin infektif komplikasyonları safra kesesinin ampiyemi ve/veya gangreni, amfizematöz kolesistit, perikolesistik apse, intraperitoneal apse, peritonit, kolanjit, karaciğer apsesi ve bakteriyemidir (Şekil 1) (5,6).

Kolanjit, ilk olarak 1877 yılında Charcot tarafından ateş, sarılık ve karnın sağ üst kadranda ağrı triadı ile tanımlanmıştır. Reynolds ve Dargan (7) 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 (1,3). Kolanjitin asandan ve süperatif 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. Süperatif kolanjit ise, safra yolla-



Şekil 1. Akut kolesistitin patogenezi (5).

rının tam tıkanması, hızlı bakteri çoğalması, devamlı bakteriyemi, septik şok ve ölümlü sonuçlanan ağır klinik formdur (1). Kolanjit sonrası gelişen bir diğer ciddi tablo da karaciğer absesidir; özellikle subsegmental safra yolu ile barsak anastomozu yapılan hastalarda görülür (8).

Klinik Bulgular

Akut kolesistit genellikle altı saatten uzun süren biliyer kolik'in ardından gelişir. Başlangıçta ağrı epigastrik alanda hissedilirken, zamanla karın sağ üst kadranda ve sağ skapula bölgesine lokalize olur. Akut kolesistit tanısı inflamasyonun neden olduğu sağ üst kadranda lokalize peritonit belirti ve bulgularının varlığına bağlıdır (9). Sıklıkla bulantı, kusma ve ateş yüksekliği vardır; hafif ikter de olabilir. Ciddi ikterin geliştiği vakalarda koledokta taşın bulunduğu ve kolanjitin eşlik ettiği görülmüştür. Bazen hidropik safra kesesi sağ üst kadranda kitle ola-

rak palpe edilebilir. Yaygın peritonit ise kesenin perforé olduğunu gösterir. Yaşlı hastalarda olduğu gibi semptomlar her zaman hastalığın ciddiyeti ile uyumlu olmayabilir (1).

Akut kolanjitin tipik triyadı hastaların ancak %50'sinde görülür. Klinik belirti ve bulgular farklılık göstermekle birlikte en sık yakınma yüksek ateştir (vakaların %65-98'inde görülür). Hastaların tamamına yakınında 38°C'yi geçen ateş vardır. Fizik muayenede en belirgin bulgu sağ üst kadranda hassasiyettir. Periton irritasyon bulguları genellikle yoktur; defans ve rebound olması daha çok akut kolesistiti düşündürür (3).

Laboratuvar Bulguları

Akut kolesistitli vakaların laboratuvar incelemelerinde orta dereceli lökositoz ve hafif sola kayma görülürken, kolanjitte bu bulgular daha belirgindir. Akut kolesistitli hastaların yaklaşık %50'sinde orta derecede hiperbilirubinemi, %40'ında ha-

fif ALT/AST artışı, %25'inde serum alkalen fosfataz artışı ve sadece %10'nda serum amilazı hafif artmış olarak saptanmaktadır. Akut kolanjitte serum bilirübin düzeyi genellikle 4 mg/dl'den yüksektir ve serum alkalen fosfataz düzeyi ise akut kolesistittekenden daha yüksektir (3,4). Özgüllük ve duyarlılığı %90'ı geçen ultrasonografi ve nükleer tıp incelemeleri, akut kolesistitin tanısında ilk seçilen yöntemlerdir. Akut kolesistitte taşın varlığı, safra kesesinin duvar kalınlaşması, safra kesesi lümeninde dilatasyon veya perikolesistik koleksiyon ultrasonografik olarak saptanabilen bulgulardır. ^{99m}Tc-işaretili "asetanilid iminodiasetik asid" (IDA) akut kolesistitin tanısında kullanılan nükleer maddedir. Bu madde karaciğerde yoğunlaşır verilisinin ilk saatinde safraya geçmekte ve safra yolları ile duodenumun görüntülenmesine yol açmaktadır. Akut kolesistitte ana safra kanalı ve duodenum görüntülenirken, sistik kanal tıkalı olduğu için görüntülenemez. Bu yöntem parenteral beslenme uygulanan, alkolik ve taşa bağlı pankreatiti olan hastalarda yanlış pozitif sonuca yol açabilir. Akalkülöz kolesistitte tanı değeri yüksektir. Akut kolanjitin tanısında oral kolesistografi ve intravenöz kolanjiyografi, morbiditeleri daha düşük ve duyarlılıkları daha yüksek yöntemler geliştirildiği için artık kullanılmamaktadır. Ultrasonografi ile safra yollarında taşın varlığı ya da obstrüksiyona bağlı safra yollarının dilatasyonu izlenirken, ^{99m}Tc-işaretili IDA ile yapılan sintigrafide safra yolları ve duodenumun görüntülenememesi tanısız değer taşır. Safra yollarının tıkanıklık nedenlerinin araştırılmasında özellikle perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) kullanılmaktadır. PTK ve ERCP spesifik lezyonun varlığının tanımlanmasında tercih edilen tanısız yöntemlerdir (1,5).

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 sterilidir. Baktobilinin 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: a) barsaktan bakteri translokasyonu; b) portal vene bakteri geçişi; c) canlı bakterilerin karaciğer yolu ile safra yollarına geçişi; d) safra yollarının kolonizasyonu sonucu; e) duodenumdan safra yollarına reflü sonucu (11); f) yemekten sonra duodenumda geçici olarak, özellikle aklorhidri veya gastrik obstrüksiyonu olan kişiler ile barsak sorunu (obstrüksiyon, divertikül ve kör ürve) olanlarda bakteri oranının artması (3,5). Safra yollarının bakteriyel kolonizasyonu safra volümünün artmasına ve hepatositlerin transport aktivitesini engelleyerek safradaki safra asidi ile bilirübinin azalmasına neden olmaktadır (12). Ayrıca safra yollarında bakteri varlığı, inflamasyonun regülasyonunu

sağladığı düşünülen interlökin-10'un karaciğerden salınımına neden olur (13). Gram-negatif bakteriyemi ile seyreden safra yolu infeksiyonlarında kompleman aktivasyonu ve TNF- α 'nın aşırı salınımı hastalığın ciddi klinik seyrini açıklamaktadır (14).

Tümörlerle oluşan tıkanıklıklarda, taş veya iyatrojenik girişimlerle oluşan kısmi obstrüksiyonlara oranla infeksiyon gelişme olasılığı daha düşüktür (1,15). Biliyer sistem malignitesi olan hastalardaki baktobili daha çok safra yoluna yönelik dekompresyon işlemi sonrasında görülmektedir (16). Buradan izole edilen etkenlerin cinslerine bakıldığında kolanjit ve kolesistitli vakalardakiler ile aynıdır. Ancak bu etkenlerin göz önünde bulundurularak yapılan tedavilerin enterokokları kapsamamasından dolayı, son yıllarda yapılan çalışmalarda malign biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda gittikçe artan enterokoksik baktobilinin görüldüğü ifade edilmektedir (17,18).

Baktobili sıklığı, semptomları daha uzun ve ciddi seyreden vakalarda, yaşlılarda (>60 yaş), ikteri olanlarda, akut kolesistit vakalarında (kroniğe oranla) ve özellikle koledok kanalı tıkanıklıklarında artmıştır. Koledok kanalı hastalıklarında kültür pozitiflik oranı, diğerlerine oranla 2.5 kat daha fazladır. Koledok kanalında taşı olan vakaların %81'inde safra kültüründe üreme saptanmıştır. Koledokolyazı olan vakaların %20'sinde ve kolelityazi olan vakaların %80'inde baktobilinin olmaması safra taşı gelişiminde infeksiyonların rolünü tartışmalı kılmaktadır (19).

İntrahepatik safra yollarında taşı ve akut kolanjit semptomu olan hastalardaki kültür pozitiflik oranı, kolanjit semptomlarının eşlik etmediği vakalara göre daha yüksektir. Safra yolları malignitesi olan hastalardan alınan ilk safra örneklerin %9'unda üreme saptanırken, eksternal drenaj işlemi uygulamasından iki hafta sonra hastaların %42'sinde safra kültürü pozitif olarak sonuçlanmaktadır (15).

Risk Faktörleri

Safra yollarına yönelik cerrahi işlem uygulanacak hastalar, kolanjit ve sepsis geçirme olasılıklarını belirleyen, ağırlaştırıcı faktörlerin varlığına göre yüksek risk ve düşük risk grubu olarak iki gruba ayrılabilir.

Gunn ve Keighley'nin belirlediği faktörler birlikte ele alınacak olursa hastanın 50 yaşın üzerinde olması, operasyon öncesinde ikter anamnezinin olması, safra kesesi ampiyemi, koledok kanalında taş ya da darlık olması, acil cerrahi işlem uygulanmış olması, daha önce safra yolu ile ilişkili operasyon geçirmiş olması ve anormal karaciğer fonksiyon testlerinin varlığı

Tablo 1. Biliyer Cerrahi İçin Yüksek Risk Faktörleri (20)

Gunn	Keighley
1. ≥ 50 yaş	1. ≥ 70 yaş
2. Öncesinde sarılık hikayesi	2. Operasyonda sarılığın varlığı
3. Safra kesesi ampiyemi	3. Safra kesesinde sertlik hikayesi
4. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	4. Acil operasyon
5. Oral kolesistografi ile görüntülenemeyen safra kesesi	5. Akut gelişen biliyer kolik, sarılık veya kolesistit ile yapılan başvuruda 5 hafta içinde operasyon
6. Genişlemiş koledok kanalı	6. Daha önce biliyer cerrahi geçirme
7. Koledok kanalında taş veya tıkanıklık	7. Safra yolu tıkanıklığı

ğı ameliyat sonrası hastaları infeksiyon gelişimi açısından yüksek riskli gruba sokmaktadır (Tablo 1) (20). Yüksek risk grubundaki hastalarda safra yolunun bakteriler ile kolonizasyonu daha yüksek orandadır. Bu kolonizasyon safra yolları cerrahi girişimleri sonrası, cerrahi alan infeksiyonu ve sepsis gelişimini kolaylaştırmaktadır (21). Bu hastalarda cerrahi girişim öncesi yapılan antibiyotik profilaksisinin, cerrahi alan infeksiyon gelişimini engellemenin yanı sıra mortaliteyi azaltıcı etkisi bulunmaktadır (22-29). Laparoskopik kolesistektomi operasyonu daha çok düşük risk grubundaki hastalara uygulanmaktadır. Bu nedenle laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalardan rutin safra kültürü yapılmasını ve profilaktik antibiyotik kullanılmasını önermeyen görüşler bulunmaktadır (25,30-33). Bu görüşlerin aksine laparoskopik kolesistektomi sonrası infeksiyöz komplikasyonları önlemek için (yine de yüksek risk grubundaki hastaları içerir) profilaktik antibiyotik kullanımını destekleyenler de vardır. Laparoskopik kolesistektomide kullanılan endoskopların tekrar tekrar kullanılması da bu operasyonlardan sonra infeksiyon oranının artmasına neden olarak, antibiyotik profilaksisini haklı kılmaktadır (26,29,34-37).

Akut kolesistitle başvuran hastaların hangisinin infekte olmuş olabileceğini bazı faktörlerin değerlendirilmesi ile önceden tahmin edebilmek mümkündür. Bunlardan tanıda en yardımcı olanlar lökosit sayısı, nötrofil oranı, ateş ve serum bilirübin düzeyidir. Ameliyat öncesi bu parametrelerin yüksekliğinin, ameliyat sırasında alınacak safra örneğinde üremenin olup olmayacağını göstermedeki duyarlılığının %92, özgüllüğünün %100 olduğunu belirten çalışmalar vardır (38).

Cerrahi girişim sonrası gelişebilen cerrahi alan ile ilişkili organ infeksiyonları yüzeysel veya infeksiyonlarına göre daha ciddi klinik durum yaratmaları nedeniyle çok önemlidir. Cerrahi alan infeksiyonların 2/3'ü yüzeysel iken, 1/3'ü organ-boşluk infeksiyonu şeklindedir. Ağır infeksiyonlardaki %93 oranındaki mortalitenin, organ veya boşluk kaynaklı olduğu görülmektedir. Cerrahi girişim sırasında uygun yöntemle alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemesi, postoperatif gelişen infeksiyonların tanı ve tedavisini kolaylaştırmaktadır. Yüzeysel veya infeksiyonlarında en sık etkenler stafilokoklar iken, batın ile ilişkili yapılan girişimler sonrası gelişen organ infeksiyonlarında Gram-negatif enterik çomaklar ön plana geçmektedir. Cerrahi alan infeksiyonunun gelişiminde hasta kaynaklı faktörler (diabetes mellitus, sigara kullanımı, kortikosteroid kullanımı gibi) ameliyat sırasında mevcut olan çevresel faktörler ve postoperatif bakım rol oynamaktadır. Cerrahi merkezlerde cerrahi alan infeksiyonunun sık gözlenir olması o birim için yakın izlem ve sürveyans çalışmalarının yapılmasını gerektirmektedir (3,39-46).

Tedavi

Akut kolanjit ve kolesistitin tedavisinde ilk yaklaşım, gelişmiş olabilen metabolik dengesizliği düzeltici sıvı ve elektrolit replasmanının yanında uygun antibiyotik seçimidir. Antibiyotik tedavisine hemen daima ampirik olarak başlanmaktadır. Ampirik tedavi etken olma olasılığı yüksek olan bakterileri kapsamalıdır. Ayrıca seçilen antibiyotiğin doku dağılımına, safra ve kanda yeterli MİK değerine ulaşabilir olmasına dikkat edilmelidir. Başlangıç tedavisi *Enterobacteriaceae* ailesinden özellikle *Escherichia coli*'yi kapsamalıdır. Anti-anaerop etkin-

lik ise özellikle öncesinde safra yolu-barsak anastomozu yapılan, yaşlı ve ciddi klinik tablo ile gelen hastalarda amaçlanmalıdır (47,48). 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. Teknolojideki ilerlemeler sayesinde biliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde daha çok ve çeşitli invazif işlemler yapılır olmuştur. En sık uygulananlar ERCP ile sfinkterotomi ve taş çıkarılmasının yanında nazobilyer drenaj veya PTK ile dekompresyon işlemidir. Ancak tedavi amacıyla uygulanan bu işlemler de infeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Tanı amaçlı yapılan ERCP ve PTK işlemleri sırasında kontrast madde verilmesinin ardından kolanjit, hatta sepsis görülmesi seyrek değildir (49). ERCP işlemi sonrasında infeksiyon gelişimi PTK'ya oranla daha yüksektir. Bunun nedeni ERCP yapılırken kullanılan endoskopların steril olmayan barsak florası ile kontamine olmasıdır. İyi sterilize edilmeyen endoskopların kullanımından sonra hastane kaynaklı *Pseudomonas aeruginosa* sepsisinin gelişmesi mümkündür. Bu nedenle safra yolu girişimlerinin yapıldığı merkezlerde hastanenin yerel mikrobiyolojik florasının ve duyarlılıkların bilinmesi, profilakside veya girişim sonrası gelişen infeksiyonda antibiyotik seçiminde önemli rol oynar (50,51). Endoskopların yeterli derecede dezenfekte edilmemesi sonucu daha sık görülen *P. aeruginosa* kolanjitlerinin yanında kistik fibrozlu olan hastaların kolanjitlerinden de en sık bu bakteri sorumlu tutulmaktadır. Bunun en önemli nedeni bu hastaların *P. aeruginosa* ile kolonize solum sekresyonlarını yutmaları ve barsak florasına da bu bakterinin yerleşmiş olmasıdır. Böylece herhangi bir nedenle yapılan ERCP girişimi sırasında bu patojenin safra yollarına inokülasyonu gerçekleşmektedir. Bu bakteri ile oluşan kolonizasyonun ardından sık yineleyen ve kronikleşen kolanjitlerin görülmesi nedeniyle, kistik fibrozlu hastaların karaciğer ve safra yolları hastalıklarının tanısında magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP)'nin kullanılması önerilmektedir (52). Kistik fibrozlu olan hastaların yanında, ikinci özel hasta grubu biliyer atrezisi olan hastalardır. Bu hasta grubunda da biliyer sistem düzeltici cerrahi sonrası infeksiyöz komplikasyonların oranı yüksektir. Safra kültürlerinde *E.coli* yine en sık üretilen etken olmakla birlikte *P. aeruginosa*'nın görülme sıklığı artmıştır (53).

Daha önceki dekadlarda akut kolanjit ve kolesistitli vakaların ampirik tedavisinde (etkenler göz önüne alınarak) kullanılan ampisilin + aminoglikozid kombinasyonu eski önemini kaybetmiştir. Yeni sefalosporinler ve üreidopenisilinler gibi daha geniş etkili ajanlar daha sık kullanılır olmuştur (51,54). Ampisilin + aminoglikozid kombinasyonunun anaerop bakterilere karşı etkinliğinin zayıf olmasının yanında; aminoglikozidlerin nefrotoksik etkileri ve safraya geçişlerin az olması kullanımlarını azaltmıştır. Aminoglikozidli kombinasyonlar daha çok ciddi klinik tablolara yol açan, *P. aeruginosa* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde seçilir olmuştur (48,55). Komplikasyonsuz kolanjit ve kolesistitli vakaların tedavilerinde olduğu gibi tanılmalı veya tedavi amaçlı yapılan cerrahi işlemlerden önce profilakside ikinci kuşak sefalosporinler, istenmeyen etkilerinin az olması ve yeterli etki spektrumuna sahip olmaları nedeni ile önerilmektedir (35,56). Polimikrobik etyo-

loji olabileceğini düşündüren ve komplikasyon gelişmiş vakaların tedavisinde β -laktam + β -laktamaz inhibitörü ile aminoglikozid kombinasyonları; üreidopenisilinler, ikinci kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombinasyonları veya karbapenemlerin tek başına kullanılmaları yeni yaklaşımlar arasında yer almaktadır (35). Karbapenemler, özellikle meropenem safraya çok iyi geçmektedir (57).

Biliyer sistem infeksiyonlarında, özellikle biliyer sepsiste, gittikçe artan karbapenem kullanımının nedeni, özellikle hastane kaynaklı Gram-negatif enterik patojenlerde β -laktamlara karşı gelişen β -laktamaz direncinin yaygınlaşmasıdır. *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerinden *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) oluşturma özelliği gösterirken, *Enterobacter* spp ve *Serratia* spp ise AmpC tipi, yani indüklenebilir β -laktamaz oluştururlar. Bu β -laktamazları oluşturan bakteriler ile gelişen infeksiyonlarda β -laktam antibiyotiklerin dikkatli kullanılması, hatta ciddi infeksiyonlarda kullanılmaması önerilmektedir. β -laktamlara karşı gözlenen bu direncin varlığında aynı etkenlerin aminoglikozidlere ve kinolonlara karşı da yüksek oranda direnç göstermesi dikkat çekicidir (58-63).

Karbapenem kullanımını tetikleyen bir diğer faktör de hastane infeksiyonu etkenlerinden en yaygın olan *P. aeruginosa*'nın Yoğun Bakım Üniteleri dışındaki kliniklerde de gittikçe daha yaygın görülmesidir. Biliyer sisteme yönelik invazif cerrahi girişimlerin ardından gelişen sepsiste de *P. aeruginosa* daha sık karşımıza çıkmaktadır. *P. aeruginosa* yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır ve mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle *P. aeruginosa* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk üç günde uygun antibiyotik seçiminin yapılması, mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu etkenin birçok antibiyotiğe doğal direncinin olması ve anti-*Pseudomonas* antibiyotiklere porineflüks sistemi sayesinde hızlı direnç geliştirebilmesi tedaviyi oldukça güçleştirmektedir (64,65).

Sonuç olarak safra kesesi ve yolları infeksiyonları çok ciddi klinik tablolarıdır. Septik şoka kadar ilerleyebilir ve mortal sonuçlanabilirler. Erken tanı ve uygun antibiyoterapi yaşamı kurtarıcıdır (66).

Kaynaklar

- Williams RA, Wilson SE. Choleystitis and cholangitis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 884-90
- Aras N. Kolesistitler ve kolanjit. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 703-5
- 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
- McChesney JA, Northup PG, Bickston SJ. Acute acalculous choleystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1960-7
- 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
- Gülay Z, Gülay H, Özmen İ. Kronik taşlı kolesistit ön tanılı hastaların safra, safra kesesi duvarı, safra taşı mikroorganizmaları ve antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg* 1994; 8: 121
- Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg* 1959; 150(2): 299-303
- 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
- Indar A, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. *Br Med J* 2002; 325: 639-43
- Karsten TM, Gulik TM, Spanjaard L, et al. Bacterial translocation from the biliary tract to blood and lymph in rats with obstructive jaundice. *J Surg Res* 1998; 74: 125-30
- Way LW, Stewart L. Pathophysiology of cholangitis. www.surgery.ucsf.edu/research/pathoph.html
- Nishida T, Nakahara M, Nakao K, Matsuda H. Biliary bacterial infection decreased the secretion of bile acids and bilirubin into bile. *Am J Surg* 1999; 177: 38-41
- Jeyarajah DR, Kielar M, Frantz N, Lu CY. Interleukin 10, produced in response to biliary obstruction and hepatic infection, is prospective. *J Surg Res* 2003; 114: 290
- Stewart L, Oesterle AL, Griffiss ML, Jarvis GA, Aagaard B, Way LW. Gram-negative bacteria killed by complement are associated with more severe biliary infections and produce more tumor necrosis factor- α in sera. *Surgery* 2002; 132: 408-14
- 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: 221-8
- Kharodori N, Wong E, Carrasco CH, Wallace S, Patt Y, Bodey GP. Infections associated with biliary drainage procedures in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 587-91
- Neve R, Biswas S, Dhir V, et al. Bile cultures and sensitivity patterns in malignant obstructive jaundice. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 16-8
- Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Enterococcal bactibilia in patient with malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2183-6
- Cox JL, Helfrich LR, Pass HI, Osterhaut S, Shingleton WW. The relationship between biliary tract infections and postoperative complications. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 233-6
- Sturm AW. Antibiotic advice based on an intra-operative Gram-stain during cholecystectomy. *J Infect* 1985; 10: 240-8
- Wells GR, Taylor EW, Lindsay G, Morton L. Relationship between bile colonization, high-risk factors and postoperative sepsis in patient undergoing biliary tract operations while receiving a prophylactic antibiotic. *Br J Surg* 1989; 76: 374-7
- Aktaş F, Uzunismail H, Karabiber N, Akoğlu M. İntraoperatif safra kültürlerinin değerlendirilmesi. *Mavi Bül* 1987; 19: 71-6
- Leeuwen PAM, Keman JN, Butzelaar RMJM, Bogaard AEJM. Correlation between a positive gallbladder culture and subsequent wound infection after biliary surgery - a retrospective study of 840 patients. *Nether J Surg* 1985; 37: 179-82
- Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumfart LH, Brennan MF. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile culture and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 496-505
- Sayek İ, Wittmann D. Cerrahi antibiyotik profilaksisi. *Hastane İnfeksi Derg* 2001; 5: 95-102
- Saygun O, Tokmak H, Demirbaş B, Aydın R, Batı S. Taşlı kolesistitlerde safra florası ile yara infeksiyonu ilişkisi. *Travma Derg* 1995; 1: 4-6
- Şardan Çetinkaya Y. Cerrahi profilaksi. *İnfeksi Hast Ser* 2001; 4: 75-86
- Wolloch Y, Rubin M, Dintzman M. Intraoperative Gram's staining of bile as a guide for early selective administration of antibiotic. *Isr J Med Sci* 1982; 18: 479-82
- Yılmazlar T, Gürpınar E, Sayar R, Zorluoğlu A. Laparoskopik kolesistektomide sefoperazon-sulbaktam profilaksisi. *Ankem Derg* 1995; 9: 146

30. Gold-Deutch R, Mashiach R, Boldur I, *et al.* How does infected bile affect the postoperative course of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 1996; 172: 272-4
31. McGuickin M, Shea JA, Schwartz JS. Infection and antimicrobial use in laparoscopic cholecystectomy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 624-6
32. Nanavati AL, Singer JA. Routine bile cultures during cholecystectomy. *Highlights from Infections in Surgery* 1986; 30-2
33. Tocchi A, Lepre L, Costa G, Liotta G, Mazzoni G, Maggolini F. The need for antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 2000; 135: 67-70
34. Al-Abbassi A, Farghaly M, Ahmed HL, Mobasher LL, Al-Manee MS. Infection after laparoscopic cholecystectomy: effect of infected bile and infected gallbladder wall. *Eur J Surg* 2001; 167: 268-73
35. Limson BM, Limson AA. The role of antibiotics in hepatobiliary infections. *In: Surgical Infections: Current Concepts and Management*. Manila: PCS Scientific Publication No.3, 1992: 80-1
36. Müslümanoğlu M, İçci A, Özmen V, Gürler N, Asoğlu O. Akut ve kronik laparoskopik kolesistektomi olgularında infeksiyon gelişimini etkileyen faktörler. *Ankem Derg* 1994; 8: 141
37. Uchiyama K, Kawai M, Onishi H, *et al.* Properative antimicrobial administration for prevention of postoperative infection in patients with laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1955-9
38. Farinon AM, Grande M, Torquati A, D'Antini P. Multivariate analysis for predicting the presence of bacteria in bile in patients with acute cholecystitis. *Eur J Surg* 1993; 159: 531-4
39. Baskan S. Cerrahi alan infeksiyonlarında risk faktörleri. *Hastane İnfeks Derg* 2000; 4: 233-9
40. Bozfakioğlu Y. Cerrahi alan infeksiyonlarında patogenezi ve sınıflandırma. *Hastane İnfeks Derg* 2001; 5: 91-4
41. Çağatay AA, Güloğlu R. Cerrahi alan, yanık yara infeksiyonları ve kontrolü. *Aktüel Tıp Derg* 2002; 7: 19-36
42. Coşkun D, Dağ Z, Göktaş P. Cerrahi alan infeksiyonu gelişmesinde predispozan faktörlerin araştırılması. *Hastane İnfeks Derg* 1999; 3: 151-5
43. Dokuzoğuz B. Cerrahi alan infeksiyonlarında mikrobiyoloji ve epidemiyoloji. *Hastane İnfeks Derg* 2001; 5: 84-7
44. Hasçelik G. Cerrahi alan infeksiyonlarında laboratuvar tanısının önemi. *Hastane İnfeks Derg* 2001; 5: 88-90
45. Hayran M. Hastane infeksiyonlarının izlemi ve cerrahi infeksiyonlar. *Hastane İnfeks Derg* 2001; 5: 157-63
46. Soleto L, Pirad M, Boelaert M, *et al.* Incidence of surgical-site infections and the validity of the national nosocomial infections surveillance system risk index in a general surgical ward in Santa Cruz, Bolivia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 26-30
47. Sheen-Chen SM, Chen WJ, Eng HL, *et al.* Bacteriology and antimicrobial choice in hepatolithiasis. *Am J Infect Control* 2000; 28: 298-301
48. Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999; 57: 81-91
49. Lee DW, Chung SC. Biliary infection. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1997; 11: 707-24
50. 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
51. 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
52. 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
53. Wu ET, Chen HL, Ni YH, *et al.* Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 390-5
54. Westphal JF, Brogard JM, Sampara FC, *et al.* Assessment of biliary excretion of piperacillin-tazobactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1636-40
55. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edestein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcome. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162-71
56. Orozco H, Osornio JS, Chan C, *et al.* Comparison of ceftibuten vs. Amoxicillin/clavulanic acid as antibiotic prophylaxis in cholecystectomy and/or biliary tract surgery. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 606-10
57. Chang YL, Chou MH, Lin MF, Chen CF, Tsai TH. Determination and pharmacokinetic study of meropenem in rat bile using on-line microdialysis and liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2002; 961: 119-24
58. Bal Ç. Çoğul dirençli Gram-negatif çomaklar. *Aktüel Tıp Derg* 2002; 7: 9-12
59. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli Gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeks Derg* 2000; 4: 218-21
60. Jacoby GA. Development of resistance in gram-negative pathogens. *A Hospital Practice Special Report* 1999;14-21
61. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora Derg* 2001; 6 (Suppl 1): 3-23
62. Paterson DL, Mülazımoğlu L, Casellas JM, *et al.* Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolated causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 473-8
63. Patterson JE. Successful interventions for gram-negative resistance-therapy, control, and prevention. *A Hospital Practice Special Report* 1999; 22-7
64. Douglas MW, Mulholland K, Denyer V, Gottlieb T. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burns unit- an infection control study. *Burns* 2001; 27: 131-5
65. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(Suppl 4):17-32
66. Jain MK, Jain R. Acute bacterial cholangitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 113-21