

17875

T. C.
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr.A.Tevfik CENGİZ

Kolesistektomi Uygulanan Hastaların
Safra Kesesi Materyallerinden Üretilen
Bakteriyolojik Etkenler ve Bunların
Antibiyotiklere Duyarlılığı

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet KIYAN

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Ankara, 1990

TÜRKİYE
BİLİM VE TEKNIK
ARAŞTIRMA KURUMU
KUTUPHANESİ

"Rahmetli BABA'mın anısına..."



İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1-2
GEREÇ ve YÖNTEM.....	3-6
BULGULAR.....	7-13
TARTIŞMA.....	14-22
ÖZET.....	23-24
KAYNAKLAR.....	25-30

TEŞEKKÜR

Zor günlerimde değerli ilgilerini hiç bir zaman esirgemeyen, çalışmalarım sırasında heran yardımlarını gördüğüm, ilim ve insanlık yolunda daima örnek alacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Namık AKSOYCAN'a, Prof. Dr. A. Tefvik CENGİZ 'e ve en kısa zamanda eski sağlığına kavuşmasını arzu ettiğim Prof. Dr. Kemal ÖZSAN'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez danışmanım Prof. Dr. Hatice ÖZENCİ ile Biyoistatistik Bilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Yıldır ATAKURT'a ve bu günlere gelmemde büyük emeği olan aileme teşekkür ederim.

GİRİŞ

Safra kesesi taşı bulunan hastaların (kolelityazis) safra keselerinde, bakterilerin varlığı, günümüzden çok önceleri gösterilmiştir. Bakteriler, normalde steril olan safra kesesine çeşitli şartlarda ascendan, descendan, hematojen ve lenfatik yollar ile ulaşabilmektedir (46,47).

Bu konuda yapılan çalışmalarda çok değişik sonuçlar elde edilmiş olup, akut kolesistitli hastaların % 37-94' ünün, kronik taşı kolesistitli olanların ise % 5-46' sının safra keselerinde değişik mikroorganizmalar bulunduğu bildirilmiştir (53). Yurdumuzda bu konu ile ilgili fazla yayına rastlanmamış, akut kolesistitli iki olgudan birinde Haemophilus Influenzae serotip b, biyotip V (35), diğlerinde ise Bacillus cereus (16) üretildiği gözlenmiştir. Bunlara ilave olarak yayınlanmış diğeri iki araştırmada, duodenum sondası ile alınan safra kesesi materyallerinde, değişik türde mikroorganizmaların üretildiğine işaret edilmiştir (1,54). 1990 yılında yayınlanmış olan bir araştırmada ise kolesistektomi uygulanan 90 olgudan; 22 E.coli, 7 Enterococcus, 6 S.aureus, 1 beta hemolytic Streptococcus ve 5 alpha hemolytic Streptococcus izole edildiği tebliğ edilmiştir (3).

Akut kolesistitli hastaların safra keselerinde daha çok barsak bakterilerinin bulunduğu bilinmektedir. Bu bakteriler, aynı zamanda, kronik taşı kolesistitli olan yaşlı hastaların safra keselerinde de yüksek oranda bulunabilmektedir (53).

Safra kesesi veya yollarında mikroorganizmaların bulunması, operasyon sonrasında yara enfeksiyonu, sepsis, kolanjit, karaciğer absesi ve siroz gibi önemli komplikasyonlara sebep olabilir (11,28,31,49). Bu komplikasyonların büyük ölçüde önlenmesi ve tedavi gerektirebilecek olgularda, uygun antibiyotik seçilebilmesi için, kolelistik hastaların safra keselerinde bulunabilecek mikroorganizma türlerinin bilinmesinde ve bu mikroorganizmaların in-vitro antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde yarar vardır.

Bu düşünceden hareket ederek kronik taşlı kolelistik, akut kolelistik ve tıkanma sarılığı tanısı ile kolelistiktektomi uygulanan bir grup olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Bu olguların operasyon sonucu elde edilen safra kesesi materyallerinden aerob ve anaerob kültürler yapılarak, bakteriyolojik identifikasyona gidilmiş; bu mikroorganizmaların tiplendirimi yapılmıştır. Safra kesesi materyallerinde mikroorganizma dağılımı belirlendikten sonra, in-vitro olarak antibiyotik duyarlılığı araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucu elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde kolesistektomi uygulanan 79 hasta üzerinde yürütülmüştür. Hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti protokol kartlarına yazılmış ve safra kesesi materyalleri alınmıştır. Bu materyallerin aerop-anaerop kültürleri yapılmış ve kültür besiyerlerinde üretilen mikroorganizmalar, değişik identifikasyon yöntemleri uygulanarak, tiplendirilmiştir.

Tiplendirim çalışmaları:

a- Ameliyathanede

b- Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında

aşağıdaki sıra içinde yürütülmüştür.

a- Ameliyathanede yapılan çalışmalar:

Kolesistektomi sonucu çıkarılan safra keselerinin içindeki sıvı, disposable bir enjektör ile tamamen boşaltılmış ve safra kesesi açılmış, içinde parazit olup olmadığı kontrol edilmiştir. Safra kesesi sıvısı ve duvarından alınan parçaların, ameliyathanede, Brain Heart Infusion Broth, Selenit F ve I Hall tüpündeki % 0.2'lik glukozlu VF buyyon besiyerlerine ekimleri yapılmıştır.

b- Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında yapılan çalışmalar:

Ameliyathanede, vakit geçirmeden hemen yapılan bakteriyolojik çalışmaları takiben, geriye kalan safra kesesi materyalleri 15 dakika içinde Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki laboratuvarımıza getirilmiş ve incelemeye alınmıştır. Safra sıvısı 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen

safla sedimenti ile safla duvarından alınan doku parçalarının kanlı agar (aerop-anaerop), Sabouraud'un glikozlu agarı (26°C ve 37°C'de), Schlaedler'in anaerop agarı (41) ve Mc Concey agar besiyerlerine azaltma yöntemi ile ekimleri yapılmıştır. Aynı zamanda safla sıvısının santrifüj edilmeden ve santrifüj edilerek hazırlanan preperatlarında parazit, bakteri ve lökosit bulunup bulunmadığı da araştırılmıştır. Bunun için hazırlanan preperatlar metilen mavisi ve gram boyaları ile boyanmıştır.

Anaerop kültürler için uygun besiyerleri Oxoid anaerop sisteme (42) konmuştur. Sabouraud'un glikozlu agarlarından biri 26°C'de, diğer besiyerlerinin tümü, etüvde 37°C'de inkübe edilmiştir. Bakteri üremesi olup olmadığı hergün kontrol edilmiş, üreme olmayan aerop besiyerleri 4 gün, anaeroplara ise 15 gün sonra atılmıştır.

Bu çalışmalar sonunda besiyerlerinde üreyen mikroorganizmaların ayrı ayrı saf kültürleri hazırlanmış; koloni, pigment, hemoliz, koku, VF dik agarında üreme, hareket, gram boyası ile boyanma gibi özellikleri tespit edilmiştir. Bu özelliklerin belirlenmesinden sonra bakterilerin biyokimyasal etkinlikleri araştırılmıştır. Bu amaçla:

1 - Gram negatif mikroorganizmalar (Enterobacteriaceae, Aeromonas, Acinetobacter gibi ...) için biyokimyasal incelemeler;

Oksidaz, katalaz, Voges - Proskauer, metil red, indol, üre, jelatin ve eskülin hidrolizi, sitrat asimilasyonu, fenilalanin deaminaz, ornitin, lizin ve arjinin dekarboksilaz, nitratın nitrit oluşturma, üç şeker besiyerindeki (TSI) üreme özellikleri, oksidasyon-fermantasyon (glikoz) testi, potasyum siyanürde üreme, malonat utilizasyonu ve karbonhidratlara (glikoz, laktoz, salisin, sükroz, mannitol, dulcitol, selblyoz, d-adonitol, l-ramnoz, rafinoz, d-sorbitol, l-arabinoz, l-mannoz, maltoz, d-ksiloz, trehaloz, myo-inositol) etki testleri yapılmıştır (8,32).

2 - Gram pozitif mikroorganizmalar (Staphylococcus, Micrococcus, Streptococcus, Nocardia, Candida gibi ...) için biyokimyasal incelemeler:

a - Staphylococcus ve Micrococcus için:

Oksidaz, katalaz, Voges - proskauer, metil red, plazma koagulaz, arjinin dekarboksilaz, oksidasyon - fermentasyon (glikoz) testi, optokin ve novobiosin'e duyarlılık, % 15 sodyum klorür'de üreme, karbonhidratlara (glikoz, laktoz, sükroz, mannitol, maltoz, l-arabinoz, d-ksiloz, trehaloz, gliserol) etki testleri (25,32,43),

b - Streptococcus için:

Optokin, basitrasin ve trimethoprim + sulfamethoxazole duyarlılık, % 6.5 sodyum klorürde üreme, CAMP reaksiyonu, eskülin ve hippurat hidrolizi gibi grup etki testleri ve nişasta hidrolizi, arjinin dekarboksilaz, % 0.1'lik tellürit besiyerinde üreme ve karbonhidratlara (laktoz, sükroz, mannitol, l-arabinoz, melesitoz, d-sorbitol, trehaloz, rafinoz, gliserol) etki testleri (25,32,43),

c - Nocardia için:

Oksidaz, katalaz, üre, eskülin, nişasta, hippurat, ksantin, trozin ve kazeln hidrolizi, nitrattan nitrit oluşturma, "Modifiye Kinyoun Cold Acid-Fast" metodu (19) ile boyanma özelliği, karbonhidratlara (glikoz, laktoz, mannitol, l-arabinoz, maltoz, d-ksiloz, adonitol, selibiyoz, gliserol, l-inositol, d-melesitoz, d-rafinoz, l-ramnoz, d-sorbitol, d-trehaloz) etki testleri (39),

d - Candida için:

Sabouraud'un glikozlu buyyonunda zar oluşturma, klamidospore ve Jerm tüp teşkili, üre hidrolizi, karbonhidratların (glikoz, laktoz, sükroz, maltoz, galaktoz, trehaloz, selibiyoz, myo-inositol, d-ksiloz, rafinoz, dulcitol, mellibiyoz) asimilasyon ve (glikoz, laktoz, maltoz, sükroz, galaktoz, trehaloz) fermentasyon testleri (32) yapılmıştır.

3 - Anaerop bakteriler için biyokimyasal incelemeler:

Anaerop şartlarda gaz oluşturma, jelatin ve süte etki, indol, hidrojen sülfür, oksido - redüksiyon potansiyeli (ruj-nötr, safranin, fenosafranin), nitrattan nitrit oluşturma, karbonhidratlara (glikoz, laktoz, sükroz, mannitol, dulcitol, selibiyoz, d-adonitol, salisin, myo-inositol, d-sorbitol, l-arabinoz, rafinoz, l-ramnoz, l-mannoz, maltoz, d-ksiloz, trehaloz, gliserol) etki testleri ile asit ve kafevl distilasyonları yapılmış, kafevl distilasyon ile alkol, aseton, indol, amin, aldehit, fenol ve krezoller; asit distilasyon ile ise uçucu asitler araştırılmıştır (23,26,44).

4 - Morfolojik ve biyokimyasal veriler ile kapsül varlığına bakılarak " Kapsül Şişme Reaksiyonu " deneyi (51) de yapılmış *Klebsiella oxytoca* ve *Klebsiella pneumoniae* subsp. *aerogenes* gibi bakterilerin kapsül tipi belirlenmiştir.

Bu çalışmalar sonunda aerop ve anaerop bakteri identifikasyonuna gidilmiş ve safra kesesi materyallerinden üretilen mikroorganizmaların dağılımı belirlenmiştir. Daha sonra aerop ve anaerop bakterilerin in-vitro antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Bu amaçla anaerop bakteriler için Wilkins Chalgren anaerop agar (41), aeroplara için Mueller - Hinton agar besiyerleri kullanılmış, disk - diffüzyon yöntemi ile antibiyogramları yapılmış ve Oxoid firmasının standart disklerinden yararlanılmıştır. Antibiyotikli disk çevresinde üreme gösteren bakteriler, o antibiyotiğe dirençli sayılmış; üreme önlenim alanının çapına (mm. olarak) göre duyarlı, az duyarlı ve dirençli gruplarına ayrılmıştır (32,40,41,51).

Mikrobiyolojik identifikasyon ve antibiyogram çalışmalarından sonra Khl-Kare ve Fisher Exact testleri ile istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada; 25-80 yaş arasında 60'ı kadın, 37-76 yaş arasında 19'u erkek olmak üzere toplam 79 hastanın (ortalama yaş 52.25 ± 12.86) safra kesesi materyalleri mikroorganizmaların varlığı yönünden incelenmiştir. Bakteri üremesi açısından kadınlar ile erkekler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). 60 yaşın üzerindeki hastalarda üreme oranı % 55.2, 60 yaşın altındakilerde ise % 22.0'dır. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık vardır ($p < 0.01$). Çalışma grubumuzun yaş ve cinsiyet dağılımı ile bu dağılım içinde pozitif ve negatif bakteriyolojik kültür sonuçları tablo 1'de toplu olarak özetlenmiştir.

Tablo 1 : Kolesistektomi uygulanan hastaların bakteriyolojik kültür sonuçlarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	OLGU SAYISI				TOPLAM
	KADIN		ERKEK		
	Pozitif kültür	Negatif kültür	Pozitif kültür	Negatif kültür	
20 - 29	2	3	-	-	5
30 - 39	3	4	-	3	10
40 - 49	-	10	1	5	16
50 - 59	5	10	-	4	19
60 - 69	8	8	2	1	19
70 - üstü	4	3	2	1	10
TOPLAM	22	38	5	14	79

Safra keselerinin makroskopik ve mikroskopik incelemelerinde herhangi bir parazite rastlanmamış, safra sıvısının direkt boyalı preparatlarında değişik oranlarda mikroorganizma ve lökosit tespit edilmiştir. Bakteriyojik kültürleri pozitif 27 hastanın 22'sinde (% 81.5) santrifüj edilmeden hazırlanan preparatlarda bakteri ve lökosit varlığına rastlanmıştır, ancak santrifüjden sonra bu sayının 18 hastaya (% 66.6) düştüğü gözlenmiştir. Bakteri üremesi bulunmayan materyalin boyalı preparatlarında mikroorganizmaya rastlanmamıştır. Bu bulgumuz, safra sıvısının santrifüj edilmeden incelenmesinin, daha uygun olduğunu göstermektedir.

Çalışma grubumuzda bulunan 79 hastanın 27'sinde 21 değişik türden toplam 35 adet mikroorganizma izole edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların 33'ü (% 94.2) aerop veya fakültatif anaerop 2'si (% 5.8) mecburi anaerop-tur. Bu bulgularımız tablo 2' de verilmiştir.

Hastalardan 12 E.coli (% 44.4), 4 Citrobacter (% 14.8), 2 Klebsiella (% 7.4), 2 Acinetobacter (% 7.4), 2 Enterobacter (% 7.4) ve birer adet Serratia, Pseudomonas, Aeromonas olmak üzere toplam 25 adet gram negatif basill (% 92.5), 4 Staphylococcus (% 14.8), birer adet Micrococcus ve Streptococcus olmak üzere 6 adet gram pozitif kok (% 22.2), 1 Lactobacillus, 1 Eubacterium olmak üzere 2 adet anaerop gram pozitif basill (% 7.4), 1 Nocardia ve 1 adet Candida izole edilmiştir. Klebsiella pneumoniae subsp. aerogenes'in kapsül tip 2, Klebsiella oxytoca'nın kapsül tip 15 olduğu belirlenmiştir. Safra kesesi duvarından yapılan kültürlerde üreyen mikroorganizmaların tamamı, safra kesesi sıvısından yapılan kültürlerde de üremiştir.

Bu mikroorganizmalar tespit edildikten sonra, hastaların kliniği ile mikroorganizmaların varlığı arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Çalışma grubumuzdaki hastalar; şikayetleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile operasyon sonucu yapılan patolojik incelemeye göre:

- a - Kronik taşlı kolesistit
 b - Akut kolesistit (taşlı veya taşsız)
 c - Tıkanma sarılığı (koledok taşı veya pankreas başı karsinomu)

olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kronik taşlı kolesistitli olan 64 hastanın 19'unda (% 29.7), akut kolesistitli 7 hastanın 4'ünde (% 57.1), tıkanma sarılığı olan 8 hastanın 4'ünde (% 50) safra kesesi materyallerinde üreme olmuştur.

Tablo 2 : Kolesistektomi uygulanan hastaların safra kesesi metaryallerinden üretilen aerop ve anaerop mikroorganizmaların dağılımı

MIKROORGANİZMALAR	OLGU SAYISI			TOPLAM
	Kronik Taşlı Kolesistit	Akut Kolesistit	Tıkanma Sarılığı	
E.coli	7	3	-	10
E.coli-inaktif	2	-	-	2
Citrobacter diversus	-	-	2	2
Citrobacter freundii	2	-	-	2
Klebsiella pneumoniae subsp. aerogenes	-	-	1	1
Klebsiella oxytoca	1	-	-	1
Acinetobacter calcoaceticus biyotip lwofii	1	-	1	2
Enterobacter agglomerans	1	-	-	1
Enterobacter cloacae	1	-	-	1
Serratia marsences	1	-	-	1
Pseudomonas fluorescens	1	-	-	1
Aeromonas hydrophilia subsp. hydrophilia	-	-	1	1
Staphylococcus cohnii	2	-	-	2
Staphylococcus heamolyticus	1	-	-	1
Staphylococcus simulans	1	-	-	1
Streptococcus feacalis	1	-	-	1
Micrococcus luteum	1	-	-	1
Nocardia transvalensis	1	-	-	1
Lactobacillus casei subsp. alactosus	-	-	1	1
Eubacterium lentum	1	-	-	1
Candida albicans	-	1	-	1
TOPLAM	25	4	6	35

Kronik taşlı kolesistiti olan hastaların dördünden iki mikroorganizma (*E.coli* + *Pseudomonas fluorescens*; *E.coli* + *Staphylococcus haemolyticus*; *E.coli*-inaktif + *Enterobacter agglomerans*; *Staphylococcus cohnii* + *Staphylococcus simulans*), birinden üç mikroorganizma (*E.coli* + *Citrobacter freundii* + *Streptococcus faecalis*), tıkanma sarılığı olan hastaların ikisinden iki mikroorganizma (*Lactobacillus casei* subsp. *alactosus* + *Citrobacter diversus* ; *Klebsiella pneumoniae* subsp. *aerogenes* + *Aeromonas hydrophilla* subsp. *hydrophilla*) izole edilmiştir.

Bu arada incelenen hastaların bir grubunun diabetes mellituslu olduğu belirlenmiş ve bu hastalara ait bakteriyolojik bulgularımız gözden geçirilmiştir. Diabetes mellituslu olan 8 hastanın 6'sının (% 75), olmayan 71 hastanın ise 21'inin (% 29.6) safra kesesi materyallerinde üreme olmuştur. Ancak diabetes mellituslu hastaların üçünde tıkanma sarılığı, ikisinde akut kolesistit mevcuttur ve biri hariç tüm hastalar 60 yaşın üstündedir. 60 yaşın altındaki bir hastada ise akut kolesistit vardır.

Bu tespitimizden sonra preoperatif dönemde antibiyotik kullananlarla, antibiyotik kullanmayanların safra kesesi bakteri florası araştırılmıştır. Preoperatif dönemde çeşitli antibiyotikler (ampicillin, gentamicin, sodyum cefoperazone, cefotaxime, oflaxocin v.b.) kullanan 14 hastanın 5'inde (% 35.7) kullanmayan 65 hastanın ise 22'sinde (% 33.9) safra kesesi materyallerinde üreme görülmüştür. Preoperatif dönemde antibiyotik alan hastalarla, almayanlar arasında safra kesesi materyallerinde mikroorganizma üretilmesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızın bu bölümünde antibiyogram sonuçları ile ilgili bulgularımız not edilmiştir. Hastalarımızın safra kesesi materyallerinden üretilen mikroorganizmalarda sayı azlığı olmasına karşın, postoperatif antibiyotik tedavisi gerekebileceği düşüncesinden hareketle, izole edilen bakterilerin antibiyo-

tlk duyarlılığı her olguda araştırılmıştır. Kolesistektomi uygulanan hastalardan 12 E.coli üretilmiştir. Bunlardan ampicillin'e dirençli suş oranı 7/12, duyarlı-az duyarlı suş oranı 5/12 olarak bulunmuştur. Dirençli suş oranları amoxicillin için 6/12, carbenicillin için 5/12, amoxicillin + clavulanic acid, tetracycline, nitrofurantoin ve polymyxin B için 4/12, nalidixic acid için 3/12, cephalexin, chloramphenicol ve trimethoprim + sulfamethoxazole için 2/12, gentamicin, tobramycin, cefuroxime ve ceftriaxone için 1/12 şeklinde tespit edilmiş, amikacin ve aztreonam'a dirençli suşa rastlanmamıştır. Citrobacter için aminoglikozit antibiyotikler ile aztreonam, chloramphenicol, trimethoprim + sulfamethoxazole, nalidixic acid, tetracycline, nitrofurantoin, polymyxin B ve cephalosporinlerin etkin olduğu gözlenmiştir. Klebsiellalar için ampicillin, amoxicillin ve carbenicillin'e direnç gelişimi olduğu belirlenmiştir.

Gram pozitif mikroorganizmalardan Staphylococcuslar için en etkili antibiyotiklerin meticillin, clindamycin, oxacillin, erythromycin, cephalexin ve cefuroxime olduğu ancak bu bakteriler için de büyük direnç gelişimi bulunduğu anlaşılmıştır. Gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık-direnç durumları tablo 3 ve tablo 4'de açık bir şekilde verilmiştir.

Tablo 4 : Kolesistektomi uygulanan hastaların safra kesesi materyallerinden izole edilen gram pozitif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık ve dirençlilik durumları

ANTİBİYOTİKLER	DUYARLILIK ve DİRENÇ DURUMU	M İ K R O O R G A N İ Z M A L A R						TOPLAM
		Eubacterium	Lactobacillus	Nocardia	Streptococcus	Staphylococcus	Micrococcus	
Penicillin G 10 ü.	Duyarlı	1	1	-	-	-	-	2
	Az duyarlı	-	-	-	1	1	1	3
	Dirençli	-	-	1	-	3	-	4
Ampicillin 10 µgr.	Duyarlı	1	1	1	1	1	1	6
	Az duyarlı	-	-	-	-	2	-	2
	Dirençli	-	-	-	-	1	-	1
Amoxicillin 25 µgr.	Duyarlı	1	1	1	1	1	1	6
	Az duyarlı	-	-	-	-	2	-	2
	Dirençli	-	-	-	-	1	-	1
Erythromycin 15 µgr.	Duyarlı	1	-	1	1	3	1	7
	Az duyarlı	-	1	-	-	1	-	2
	Dirençli	-	-	-	-	-	-	0
Methicillin 5 µgr.	Duyarlı	1	1	1	1	4	1	9
	Az duyarlı	-	-	-	-	-	-	0
	Dirençli	-	-	-	-	-	-	0
Clindamycin 2 µgr.	Duyarlı	1	1	-	1	4	1	8
	Az duyarlı	-	-	1	-	-	-	1
	Dirençli	-	-	-	-	-	-	0
Oxacillin 1 µgr.	Duyarlı	1	1	1	1	4	1	9
	Az duyarlı	-	-	-	-	-	-	0
	Dirençli	-	-	-	-	-	-	0
Lincomycin 30 µgr.	Duyarlı	-	1	-	1	2	-	4
	Az duyarlı	1	-	1	-	1	1	4
	Dirençli	-	-	-	-	1	-	1
Gentamicin 10 µgr.	Duyarlı	-	-	1	1	2	-	4
	Az duyarlı	-	1	-	-	-	-	1
	Dirençli	1	-	-	-	2	1	4
Tobramycin 10 µgr.	Duyarlı	-	-	1	1	2	1	5
	Az duyarlı	-	1	-	-	1	-	2
	Dirençli	1	-	-	-	1	-	2
Cephalexin 30 µgr.	Duyarlı	-	1	-	1	4	1	7
	Az duyarlı	1	-	-	-	-	-	1
	Dirençli	-	-	1	-	-	-	1
Cefuroxime 30 µgr.	Duyarlı	1	-	1	-	3	1	6
	Az duyarlı	-	1	-	1	1	-	3
	Dirençli	-	-	-	-	-	-	0
Ceftriaxone 30 µgr.	Duyarlı	-	1	-	1	2	1	5
	Az duyarlı	1	-	-	-	-	-	1
	Dirençli	-	-	1	-	2	-	3
Chloramphenicol 30 µgr.	Duyarlı	1	1	-	1	1	1	5
	Az duyarlı	-	-	1	-	2	-	3
	Dirençli	-	-	-	-	1	-	1
Trimethoprim+ Sulfamethoxazole 1.25/23.75 µgr.	Duyarlı	1	1	1	-	1	-	4
	Az duyarlı	-	-	-	-	1	1	2
	Dirençli	-	-	-	1	2	-	3
Tetracycline 30 µgr.	Duyarlı	1	-	1	1	1	1	5
	Az duyarlı	-	1	-	-	1	-	2
	Dirençli	-	-	-	-	2	-	2

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, safra kesesinin bakteriyolojik ve parazitolojik incelemesini yaparken, kolesistektomi uygulanan hastaların safra kesesi duvarı ile safra kesesi sıvısını kullandık. Safra sıvısı:

- a - Duodenum sondası,
- b - Endoskopik retrograt kolanjiyo-pankreatografi,
- c - Perkütan transhepatik kolanjiografi,
- d - Kolesistektomi sırasında alınabilir.

İlk iki yöntemde sondanın ağız-boğaz florası ile kontaminasyonu söz konusu olduğundan, safra sıvısı kültürünün değerlendirilmesinde karışıklıklar ortaya çıkabilmektedir. Uygulama öncesi yapılan boğaz kültürü de, bu karışıklıkları, tam olarak önleyememektedir. Perkütan transhepatik kolanjiografi ile intrahepatik safra kanalları sıvısı alınmakta ve bu sıvının incelenmesi ekstrahepatik safra yolu infeksiyonları hakkında da bilgi verebilmektedir (20,29). Genellikle preoperatif dönemde duodenum sondası, postoperatif dönemde ise kolesistektomi materyali incelemeye alınmaktadır.

Safra kesesi ve yollarının parazitolojik incelemesinde *Giardia Intestinalis*, *Faciola hepatica* ve *Ascaris lumbricoides*'e rastlandığı bildirilmiştir (4,5,22,24,27,30). Bu yayınların tümü, vaka takdimi şeklinde olup, safra kesesi ve yollarında parazitlerin ne oranda bulunduğu dair bir bilgi yoktur. Bizim çalışmamızda safra kesesinde parazite rastlanmamıştır.

Safra kesesi ve yollarında bakteri bulunan hastalarda kolesistektomiden sonra yara infeksiyonu, septisemi, kolanjit ve karaciğer absesi gibi önemli infektif komplikasyonların daha çok görüldüğü bildirilmiştir (11,28,31,49) Akut kolesistitli, tıkanma sarılıklı, diabetes mellituslu, immuno-supressif tedavi gören ve 60 yaş üstündeki hastaların safra keselerinde bakteri bulunma insidansı daha fazladır (7,12,15,17,33,52). Bizim çalışmamızda da 60 yaş üstündeki 29 hastanın 16'sının (% 55.2), 60 yaş altındaki 50 hastanın 11'inin (% 22) safra kesesi materyallerinde üreme görülmüş ve iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$). Kronik taşlı kolesistiti olan hastaların safra kesesi materyallerindeki üreme oranı % 29.7 iken aynı oran tıkanma sarılığı olan hastalarda % 50, akut kolesistitli hastalarda ise % 57.1 olarak tespit edilmiştir. Diabetes mellitusu olmayan hastaların safra kesesi materyallerindeki üreme oranı % 29.6, olanlarda ise % 75'dir. Ancak diabetes mellitusu bulunan 8 hastadan biri hariç hepsi 60 yaş üstündedir ve bunların üçünde tıkanma sarılığı, ikisinde akut kolesistit mevcuttur. 60 yaş altındaki bir hastada ise akut kolesistit vardır. Dolayısıyla bu çalışmadaki diabetes mellituslu hastaların tümünde, diğer risk faktörlerinden biri veya birkaçı daha bulunmaktadır. Her ne kadar akut kolesistitli, tıkanma sarılıklı ve diabetes mellituslu hasta sayıları istatistiksel bir karşılaştırma yapabilmek için yetersiz ise de, bu grup hastalardaki üreme oranı, kronik taşlı kolesistitli ve diabetes mellitusu olmayan hastalara göre yaklaşık iki kat daha fazladır.

Bir çalışmada, preoperatif dönemde çeşitli antibiyotikler verilen akut kolesistitli hastaların safra keselerinden izole edilen bakterilerin tümünün, yapılan antibiyogramlarda, verilen antibiyotiklere duyarlı olduğu görülmüştür (13). Bu bulgu bakterinin in-vitro olarak antibiyotığe duyarlı olduğunu, ancak verilen antibiyotığın in-vivo bakterisid veya bakteriostatik etkinlik gösteremediğini yansıtmaktadır. Bir başka çalışmada ise safra kesesi ve yollarındaki antibiyotik konsantrasyonları ölçülmüş ve bu konsantrasyonların, bakte-

rilere ait minimal İnhibisyon konsantrasyonlarının çok altında olduğu tespit edilmiştir (28). Bu bulgu, antibiyotiklerin etkinliğinin serum kadar doku seviyeleri ile de ilgili olduğunu ve safra konsantrasyonlarının önem taşıdığını göstermektedir. Ancak bu miktar genellikle istenilen düzeye ulaşamamaktadır. Akut kolesistit olgularında preoperatif dönemde antibiyotik verilmesinin amacı; safra kesesi ve yollarındaki İnfeksiyonu tedavi etmek kadar, postoperatif dönemde ortaya çıkabilecek endojen kaynaklı İnfektif komplikasyonları önleyebilecek serum ve doku konsantrasyonlarına ulaşmaya yöneliktir (13,28). Konu ile ilgili çeşitli bildirilerde açıklandığı üzere, bizim çalışmamızda da, preoperatif dönemde antibiyotik kullanan hastalarla, kullanmayanlar arasında safra kesesi materyallerinde mikroorganizma üretilmesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Preoperatif dönemde antibiyotik alan 14 hastanın 5'inde (% 35.7), almayan 65 hastanın 22'sinde (% 33.9) bakteri üremesi görülmüştür.

Profilaktik antibiyotik kullanımı, kolesistektomiden sonra gelişebilecek İnfeksiyon insidansını azaltmaktadır (9,12,13,37). Ancak bu uygulamanın safra kesesi ve yollarında bakteri bulunan hastalara yapılmasının yararlı olacağı vurgulanmıştır (38) . Yapılan çalışmalarda, safra kesesi materyallerinde üreme olan hastaların gram boyası ile hazırlanan preperatlarındaki bakteri görülme oranı değişmektedir. Bu oranı Brismar (9) % 47, Kelghley (29), Beinfeld (6) ve Farnell (18) % 87 olarak bulmuştur. Brismar safra kesesi sıvısının gram ile boyanmasını güvenilir bir metod olarak kabul etmektedir. Oysa Mc Leish ve arkadaşları, yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, operasyon esnasında safra kesesi sıvısı gram ile boyanan ve mikroorganizma görülerek, İntraoperatif antibiyotik başlanan hastalardaki yara İnfeksiyonu oranını % 7, septisemi oranını % 2; gram boyası yapılmayan, kültür sonucu çıktıktan sonra antibiyotik verilen hastalardaki yara İnfeksiyon-

nu oranını % 22, septisemi oranını ise % 8 olarak bulmuşlardır (38). Bizim çalışmamızda, safra kesesi materyallerinde üreme olan hastaların gram boyası ile hazırlanan preparatlarındaki bakteri görülme oranı; safra kesesi sıvısı santrifüj edilmeden hazırlanan preparatlarında % 81.5, santrifüj edilerek hazırlananlarda ise % 66.6'dır. Safra kesesi sıvısı santrifüj edildiği zaman, epitel döküntüleri ve safra tuzları da çökmekte ve hazırlanan preparatlarda polimorf nüveli lökositler ile mikroorganizmaların görülmesi güçleşmektedir. Safra sıvısının lam-lamel arasındaki direkt incelemelerinde hareketli basillerin görülmesi ise ayrımı kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda, erken ve etkili antibiyotik profilaksisi için; operasyon sırasında safra kesesi sıvısından santrifüj edilmeden hazırlanan direkt ve boyalı preparatların, yetişmiş elemanlarca incelenmesinin, fazla zaman almayan, basit, güvenilir ve pratik bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

Safra kesesi duvarı ile sıvısından alınan örneklerden yapılan kültürlerin karşılaştırmalı çalışmalarında, üreme açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Andrews, kolesistektomi uygulanan değişik hasta grupları üzerinde yaptığı bir araştırmada, safra kesesi sıvısındaki üreme oranını % 20-40, duvardaki üreme oranını ise % 25-50 arasında bulmuştur (2). Flemma (20) ile Cox (14) kronik taşlı kolesistitli, Claesson (13) akut kolesistitli, Van Leeuwen (55) ve Atalay (3) akut ve kronik taşlı kolesistitli hastaların safra kesesi duvarı ile sıvısından alınan örneklerden yapılan kültürlerde üreme açısından bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da safra kesesi duvarından yapılan kültürlerde üreyen mikroorganizmaların tümü, safra kesesi sıvısından da izole edilmiştir.

Çeşitli yayınlarda, safra kesesi materyallerinden üreyen mikroorganizmalar içinde ilk sırayı gram negatif barsak bakterilerinin aldığı bildirilmiştir. Bunları gram pozitif koklar ve anaerob bakteriler izlemekte-

dir (21,34,45-50,53). Ancak Brismar (9) ve Cull (15) kronik taşlı kolesistit olgularında gram pozitif kokların ilk sırada yer aldığına dikkat çekmişlerdir. Bizim araştırmamızda, 21 değişik türden toplam 35 adet mikroorganizma izole edilmiştir. Bunların 25'i gram negatif basil (% 71.4), 6'sı gram pozitif kok (% 17.2), 2'si anaerop gram pozitif basil (% 5.7) olup geriye kalan mikroorganizmalardan biri aerop gram pozitif basil, diğeri ise maya mantarıdır. Gram pozitif kokların tümü kronik taşlı kolesistit olgularından izole edilmiştir. Konu ile ilgili sonuçlarımız tablo 2'de verilmiştir. Bu bulgular Brismar ve Cull'un yayınları dışındaki araştırmalarla benzerdir.

Yapılan çalışmaların hepsinde gram negatif basiller içinde en sık rastlanılan bakteri E.coli'dir. Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Pseudomonas, Proteus, Serratia, Aeromonas ve Acinetobacter gibi diğer gram negatif bakterilerde değişik oranlarda bulunabilmektedir (1-3,11-14,28,36). Bizim çalışmamızda da, önceden yapılanlarda olduğu gibi, gram negatif basiller içinde ilk sırayı E.coli almaktadır. Ancak diğerlerinden farklı olarak, safra kesesi materyallerinden ürettiğimiz E.coli'lerden ikisi inaktif E.coli'dir. Bu konu ile ilgili yayınlarda, inaktif E.coli'ye rastlanmamıştır. Daha sonra sırasıyla Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter, Serratia, Pseudomonas ve Aeromonas gelmektedir. Salmonella türlerine ise rastlanmamıştır.

Safra kesesi materyallerinden üretilen gram pozitif koklardan Enterococcus ve coagulase negatif Staphylococcuslara sık, Micrococcus, B ve C grup Streptococcuslar ile coagulase pozitif Staphylococcuslara seyrek olarak rastlandığı açıklanmıştır (9,11,15,21,33) Bizim çalışmamızda, değişik türden 4 adet coagulase negatif Staphylococcus ile birer adet Streptococcus (faecalis) ve Micrococcus izole edilmiş, coagulase pozitif Staphylococcus ile D grup haricindeki Streptococcuslara rastlanmamıştır.

Safra kesesi ve yollarında anaerop bakteri bulunma oranı, yapılan çalışmalarda büyük değişiklikler göstermektedir. Bazı araştırmacılar , hiç anaerop bakteriye rastlamaz lken bazıları % 1 ile % 23 arasında değişen oranlarda anaerop bakteri izole ettiklerini bildirmişlerdir (36,47,50). Yayınların bir kısmında (31,34,48) Bacteroides türleri, bir kısmında (21,28,45,55) ise Clostridium türleri hakim olarak bulunmuş bazı yayınlarda (9,13,15,20,53) bu bakterilere ya hiç rastlanmamış ya da Eubacterium, Lactobacillus, Veillonella, Propionibacterium, Peptococcus ve Peptostreptococcus gibi diğer anaerop bakterilerin daha çok izole edildiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da Clostridium ve Bacteroides türlerine rastlanmamış, ancak biri Lactobacillus, diğeri Eubacterium olmak üzere iki adet (% 7.4) anaerop bakteri izole edilmiştir.

Bazı yayınlarda safra kesesi ve yollarında Candida albicans ve diğer Candida türlerinin bulunduğu bildirilmiştir (33,37,45,53,57). Çalışmaya dahil akut kolesistitli hastalarımızdan birinin safra kesesi materyallerinden, Candida albicans üretilmiştir.

Safra sıvısındaki bakteriyolojik çalışmalar ile ilgili yurt içi ve dışı yayınların hiçbirinde Nocardia türlerine rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise safra kesesi materyallerinin birinde Nocardia transvalensis üretilmiştir.

Araştırmamızda, izole edilen mikroorganizmalar laboratuvar imkanlarımız içinde çeşitli yöntemlerle tiplendirilmiştir. Bu çalışma ile Citrobacter (divesus ve freundii), Enterobacter (agglomerans ve cloacae), Acinetobacter (calcoaceticus biyotip lwofii), Aeromonas (hydrophilla subsp. hydrophilla ve diğerleri ayrılmıştır. Bu arada kapsül şişme yöntemi ile Klebsiellaların serolojik tiplendirimi yapılmış ve Klebsiella pneumoniae subsp. aerogenes kapsül tip 2 ve Klebsiella oxytoca kapsül tip 15 tanımlanmıştır. Yerli ve yabancı yayınlarda safra kesesi ve yollarından üretilen Klebsiellaların kapsül tiplerine ait literatür bilgisine rastlanmamıştır.

Son yıllarda antibiyotiklere karşı direnç gelişimi giderek önem kazanmış ve bir sağlık sorunu görünümünü almıştır. Özellikle gram negatif basillerin etken olduğu hastalıklarda önemli nokta; bu bakterilerin gittikçe daha fazla sayıda antibiyotiğe yüksek oranda dirençli hale gelmeleridir. Birçok antibiyotiğe birden dirençli oluş özelliğinin; bir bakteri hücresinde, duyarlı bakterilere çoğunlukla blok halinde geçebilmesi insan sağlığını çok yakından ilgilendiren sorunlar yaratmıştır. Bu çalışmamızda 21 değişik türden toplam 35 adet mikroorganizma izole edilmiş olup bunların 25'i (% 71.4) gram negatif basildir. Bu etkenler içinde E.coli 12 suşla ilk sırayı almaktadır. Bu suşların antibiyotiklere duyarlılık oranları ampicillin için 5/12, amoxicillin için 6/12, carbenicillin için 7/12, amoxicillin+clavulanic acid için 8/12, gentamicin ve tobramycin için 11/12 bulunmuştur. Bu oranlar cephalixin'de 10/12, cefuroxime ve ceftriaxone'de 11/12, amikacin ve aztreonam'da 12/12 şeklindedir. Konu ile ilgili diğer bulgular tablo 3'de verilmiştir. Bakteri sayısının azlığına karşın Klebsiellaların ampicillin, amoxicillin, carbenicillin ve nitrofurantoin'e dirençli olduğu anlaşılmıştır. benzer şekilde gram negatif mikroorganizmalardan Citrobacter, Enterobacter, Acinetobacter, Serratia ve Aeromonas içinde değişik, ancak oldukça yüksek dirençlilik oranlarına ulaşılmıştır. Bir hastadan izole edilen Pseudomonas'a aztreonam, chloramphenicol ve polymyxin B'nin etkinliği belirlenmiştir.

Safra kesesi ve yollarının bakteriyel infeksiyonlarında kolesistektomiden sonra yara infeksiyonu, sepsis gibi önemli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (11,28,31,49). Bu komplikasyonların önlenmesi ve preoperatif dönemde mevcut infeksiyonun bir ölçüde baskılanabilmesi için bakteriyel etkenin iyi tahmin edilmesi ve buna uygun antibiyotiğin seçilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda mikroorganizma dağılımı yanında antibiyotik duyarlılık-direnç durumları da belirlenmiş ve değişik oranlarda dirençlilik ortaya çıktığından

antibiyogram sonuçlarına göre, tedavi edici veya profilaktik antibiyotik seçiminin yararlı olacağı anlaşılmıştır.

Bakteriler, çeşitli mekanizmalarla antibiyotiklere direnç kazanmaktadır. Doğal dirençlilik; primer dirençlilik yanında, seleksiyon ve mutasyon gibi yollarla sekonder dirençlilik olarak da kendini göstermektedir. Aminoglikozit antibiyotikler asetillize edici enzimler, nükleotidil transferaz, fosfotransferaz ile adenillize edici enzimler tarafından modifiye ve inaktive edilmektedirler (10).

Çok yaygın olarak bulunan ve kromozomal olarak geçen beta laktamazların büyük çoğunluğu E.coli, Citrobacter, Enterobacter, Indol pozitif Proteus, Serratia, Pseudomonas, Acinetobacter, Bacteroides fragilis, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Salmonella ve Shigella gibi gram negatif mikroorganizmalarda üretilen sefalosporinaz veya tip 1 enzimleri oluşturmaktadır. Kromozomal olarak geçen tip 2 enzimleri ise Staphylococcus aureus, Streptomyces, Proteus mirabilis ve morganii ile Pseudomonaslarda oldukça yoğundur. Klebsiella, E.coli ve Enterobacterlerde yüksek oranda bulunan tip 4 beta laktamazları yanında R plasmidleri ile geçen tip 3 beta laktamazları da mevcuttur. Dünyada ve yurdumuzda yapılan çalışmalar R plasmidleri tarafından yönetilen bulaşıcı antibiyotik direnç özelliğinin hızla yayılmakta olduğunu, bu durumun halk sağlığı, koruyucu ve tedavi edici hekimlik yönünden büyük tehlikeler oluşturduğunu göstermektedir. Çünkü R plasmidi taşıyan bakteriler, genellikle birçok antibiyotiğe dirençlidir (Multiple direnç). Bu direnç özelliği blok halinde duyarlı gram negatif bakterilere geçmektedir (10).

Gram negatif bakteriler yanında S.aureus ve S.epidermidis ile diğer gram pozitif mikroorganizmaların ve anaerob bakterilerin de antibiyotiklere direnç geliştirdikleri görülmektedir (10).

Bu olumsuzluklar nedeni ile akut kolesistit, kronik taşı kolesistit gibi safra kesesi patolojilerinde preoperatif ve postoperatif dönemde etken izolasyonu yapılması ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenerek profilaktik ve tedavi edici uygulamaya başlanılmasının yararı büyüktür. Çalışmamızda; mikroorganizma sayılarının azlığına karşılık, bir fikir vermek üzere gram negatifler için özellikle aminoglikozitler, aztreonam ve cefuroxime; gram pozitifler için ise meticillin, clindamycin, oxacillin ve erythromycin antibiyotiklerinin seçiminin uygunluğu ortaya çıkmıştır. Kültürlerde üretilen mikroorganizmalar tür olarak fazla olduğu halde sayıca az olduğundan antibiyotiklere duyarlılık-direnç durumlarının ileri yorumları yapılmamış, ancak bulgularımızın tamamı tablo halinde verilmiştir (Tablo 3-4).



ÖZET

1 - Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde kolesistektomi uygulanan 25-80 yaş arasında 60'ı kadın, 37-76 yaş arasında 19'u erkek olmak üzere 79 hastanın safra kesesi sıvısı ve kese duvarından bakteriyolojik araştırma ve in-vitro antibiyotik duyarlılık deneyleri yapılmıştır.

2 - Bakteriyolojik identifikasyon için safra sıvısının direkt ve santrifüj sedimentinde metilen mavisi ve gram boyası yöntemleri uygulanmış, kültür besiyerlerine aerob-anaerob ekimler yapılarak koloni, pigment, hemoliz, koku, hareket, boyanma, biyokimyasal etkinlik, kapsül şişme deneylerinin sonuçları değerlendirilmiş ve safra kesesi materyallerinden üretilen mikroorganizmaların dağılımı belirlenmiştir. Çalışma grubumuzda bulunan 79 hastanın 27'sinde 21 değişik türden toplam 35 adet mikroorganizma izole edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların 33'ü (% 94.2) aerob veya fakültatif anaerob, 2'si (% 5.8) mecburi anaeroptur. Hastalardan 12 E.coli (% 44.4), 4 Citrobacter (% 14.8), 2 Klebsiella (% 7.4), 2 Acinetobacter (% 7.4), 2 Enterobacter (% 7.4) ve birer adet Serratia, Pseudomonas, Aeromonas olmak üzere toplam 25 adet gram negatif basıl (% 92.5); 4 Staphylococcus (% 14.8), birer adet Micrococcus ve Streptococcus olmak üzere toplam 6 adet gram pozitif kok (% 22.2), 1 Lactobacillus, 1 Eubacterium olmak üzere 2 adet anaerob gram pozitif basıl (% 7.4), 1 Nocardia ve 1 adet Candida izole edilmiştir. Klebsiella pneumoniae subsp. aerogenes'in kapsül tipi 2, Klebsiella oxytoca'nın kapsül

tip 15 olduğu belirlenmiştir. Safra kesesi duvarından yapılan kültürlerde üreyen mikroorganizmaların tamamı safra kesesi sıvısı kültürlerinde de üremiştir. Bu bulgularımız, safra kesesi materyallerinden izole edilen mikroorganizmalar içinde ilk sırayı gram negatif basillerin aldığını, gram pozitif koklar ile anaerob bakterilerin bunları izlediğini göstermektedir.

3 - Hastaların kliniği ile bakteriyolojik bulgular arasında yakın ilişki bulunmuş, kronik taşlı kolesistitli 64 hastanın 19'unda (% 29.7), akut kolesistitli 7 hastanın 4'ünde (% 57.1), tıkanma sarılıklı 8 hastanın 4'ünde (% 50) safra kesesi kültürleri pozitif bulunmuştur. Bu arada diabetes mellitus, yaşlılık gibi faktörlerin bakteri üremesi üzerine predispozan etkinliği belirlenmiş, 60 yaş üstündeki hastalarda üreme oranı % 55.2, 60 yaş altındaki hastalarda % 22 olarak tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Diabetes mellitusluların % 75'inde, diğerlerinin ise % 29.6'sında safra kesesi materyallerinde üreme görülmüştür.

4 - Safra kesesi sıvısından üretilen mikroorganizmaların disk difüzyon yöntemi ile antibiyotiklere duyarlılığı araştırılmış; gram negatif bakteriler için öncelikle aminoglikozitler, aztreonam ve cefuroxime, gram pozitifler için ise meticillin, clindamycin, oxacillin ve erythromycin seçiminin uygunluğu belirlenmiştir. Kültürlerde üretilen mikroorganizmalar tür olarak fazla olduğu halde, sayıca az olduğundan, antibiyotiklere duyarlılık-direnç durumlarının ileri yorumları yapılmamış, ancak bulgularımızın tamamı tablo halinde verilmiştir.

KAYNAKLAR.

1. AKYOL, M. : Kolesistopati'lerde Enfeksiyon Bakımından Etiyolojik Amiller. A. Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Enstitüsü, İhtisas Tezi, 1957.
2. ANDREWS, E., HENRY, L.D. : Bacteriology of Normal and Diseased Gallbladders. *Arc. Int. Med.* 56:1157-1188, 1935.
3. ATALAY, F., ELBİR, O., ŞAVKALIOĞLU, M., KARAHAN, M., SEVEN, C., ONARAN, M.Ş. : Safra Kesesi Cerrahisinde Profilaktik Antibiyotik Kullanımı. *ANKEM Derg.* 4:130-137, 1990.
4. BAIN, V.G., ARDAO, G.H., GROCHOWSKA, K.K. : Biliary Ascariasis. *J. Clin. Gastroenterol.* 10:448-451, 1988.
5. BALCI, S., GÜNDOĞAN, N. : Fascioliasis (Çocukluk Çağında Safra Yollarında Gözlenen Bir Fasciola hepatica Vakası Nedeniyle). *Çocuk Sağ. ve Hast. Derg.* 16:75-81, 1973.
6. BEINFELD, M.S., HAYES, R.L. : Use of Intraoperative Gram Stain During Cholecystectomy. *Am. J. Surg.* 137:773-774, 1979.
7. BREMNER, D.J., Mc CORMICK, J.C., THOMSON, J.W.W., Mc NAIR, T.J. : A Study of Cholecystectomy. *Surg. Gynecol Obstet.* 138:752-754, 1974.
8. BRENNER, D.J. : Facultatively Anaerobic Gram Negative Rods (Enterobacteriaceae) In : KRIEG, N.R., HOLT, J.G. (ed.) : *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, pp:408-506.
9. BRISMAR, B., JALAKAS, K., MALMBORG, A.S., STANDBERG, A. : The Significance of Bacteriological Findings at Cholecystectomy. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 530:35-38, 1986.

10. CENGİZ, A.T. : Antimikrobik Ajanlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları. DİRİM 64:24-35, 1989.
11. CHETLIN, S.H., ELLIOTT, D.W. : Biliary Bacteremia. Arch. Surg. 102:303-307, 1971.
12. CHETLIN, S.H., ELLIOTT, D.W. : Preoperative Antibiotics In Biliary Surgery. Arch. Surg. 107:319-323, 1973.
13. CLAEISSON, B., HOLMLUND, D., MATZSCH, T. : Biliary Microflora In Acute Cholecystitis and the Clinical Implications. Acta Chir. Scand. 150:229-237, 1984.
14. COX, J.L., HELFRICH, L.R., PASS, H.I., OSTERHAUT, S., SHINGLETON, W.W. : The Relationship Between Biliary Tract Infections and Postoperative Complications. Surg. Gynecol. Obstet. 146:233-236, 1978.
15. CULL, C.D.L., BECK, M.D.E. : Routine Bile Cultures During Elective Cholecystectomy. South. Med. J. 81:1358-1360, 1988.
16. ÇİLİNGİROĞLU, K., HEPYÜKSEL, G., GÖKÇE, T., ANÇ, A. : Bacillus cereus'un Etken Olduğu Bir Kolesistit Vakası. İst. Tıp Fak. Mec. 35:585-588, 1972.
17. DELIKARIS, P.G., MICHAIL, P.O., KLONIS, G.D. HARITOPOULOS N.C., GOLEMATIS, B.C., DREILING, D.A. : Biliary Bacteriology Based on Intraoperative Bile Cultures. Am. J. Gastroenterol. 68:51-55, 1977.
18. FARNELL, M.B., Van HEERDEN, J.A., BEART, R.W. : Elective Cholecystectomy - The Role of Biliary Bacteriology and Administration of Antibiotics. Arch. Surg. 116:537-540, 1981.
19. FINEGOLD, S.M., BARON, E.J. : Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 7 th.ed. C.V. Mosby Co., St.Louis, 1986 p:603.
20. FLEMMMA, R.J., FLINT, L.M., OSTERHOUT, S., SHINGLETON, W.W : Bacteriologic Studies of Biliary Tract Infection. Ann.Surg. 166:563-572, 1967.
21. FUKUNAGA, F.H. : Gallbladder Bacteriology, Histology and Gallstones-Study of Unselected Cholecystectomy Specimens In Honolulu. Arch. Surg. 106:169-171, 1973.

22. GÖKOL, N.H., ÜNAL, T. : Ana Safra Yolları Fascioliasis'i. Ank Num. Hast. Bül. 11:379-384, 1971.
23. GÜRSEL, A. : Anaerop Mikroplar. Refik Saydam Merkez Hifzısıhha Enstitüsü Yayınları, 1957.
24. HACIHANEFEOĞLU, U., ÇEVİKBAŞ, U.: Karaciğer ve Safra Yolları Ascariasis'i (9 Vaka Üzerinde Patolojik Anatomik İnceleme). İ.Ü. İst. Tıp Fak. Mec. 37:385-396, 1974.
25. HALLMAN. V.L., BURKHARDT, F. : Klinische Microbiologie. 4. auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.1974, pp:49-65.
26. HOLDEMAN, L.V., CATO, E.P., MOORE, W.E.C. : Anaerobe Laboratory Manual. Anaerobe Laboratory Virginia Polytechnic Institute and State University. Southern Printing Co. Blacksburg-Virginia, 1977, pp:47-55, 63-71.
27. JESSEN K., AL MOFLEH, I., AL MOFARREH, H. : Endoscopic Treatment of Ascariasis Causing Acute Obstructive Colangitis. Hepatogastroenterol. 33:275-277, 1986.
28. KEIGHLEY, M.R.B., DRYSDALE, R.B., QUORAISHI, A.H., BURDON, D.W., ALEXANDER-WILLIAMS, J. : Antibiotic Treatment of Biliary Sepsis. Surg. Clin. N. Am. 55:1379-1390, 1975.
29. KEIGHLEY, M.R.B., Mc LEISH, A.R., BISHOP, H.M., BURDON, D.W., QUORAISHI, A.H., OATES, G.D., DORRICOTT, N.J., ALEXANDER-WILLIAMS, J. : Identification of the Presence and type of Biliary Microflora by Immediate Gram stains. Surgery, 81:469-472, 1977.
30. KHUROU, M.S., ZARGAR, S.A. : Biliary Ascariasis. A Common Cause of Biliary and Pancreatic Disease in an Endemic Area. Gastroenterol. 88:418-423, 1985.
31. KOSOWSKI, K., KARCZEWSKA, E., KASPROWICZ, A., ANDZIAK, J., HECZKO, P.B.: Bacteria in Bile of Patients with Bile Duct Inflammation. Eur. J. Clin. Microbiol. 6:575-578, 1987.
32. LENNETTE, E.H., TRUANT, J.P. : Manual of Clinical Microbiology. 3 th.ed. American Society for Microbiology, Washington D.C. 1980.

33. LEWIS, R.T., GOODALL, R.G., MARIEN, B., PARK, M., LLOYD-SMITH, W., WIEGAND, F.M. : Biliary Bacteria, Antibiotic Use and Wound Infection in Surgery of the Gallbladder and Common Bile Duct. *Arch. Surg.* 122:44-47, 1987.

34. LYGIDAKIS, N.J. : Incidence of Bile Infection Biliary Lithiasis-Effects on Postoperative Bacteremia of Choledochoduodenostomy, T-Tube Drainage and Primary Closure of the Common Bile Duct After Choledochotomy - A Prospective Clinical Trial. *Am. Surg.* 50:236-240, 1984.

35. MAMAL, M., ÖZ, S. : Haemophilus influenzae Serotip b, Biyotip V'In Etken Olduğu Bir Kolesistit Olgusu. *İnfeksiyon Derg.* 1:267-272, 1987.

36. MARTIN, L.F., ZINNER, S.H., KAGAN, J.P., ZAMETKIN, A.J., GARRITY, F.L., FRY, D.E. : Bacteriology of the Human Gallbladder, In Cholelithiasis and Cholecystitis. *Am. Surg.* 49:151-154. 1983.

37. MASON, G.R. : Bacteriology and Antibiotic Selection in Biliary Tract Surgery. *Arch. Surg.* 97:533-537, 1968.

38. Mc LEISH, A.R., KEIGHLEY, M.R.B., BISHOP, H.M., BURDON, D.W., QUORAISHI, A.H., DORRICOOT, N.J., OATES, G.D., ALEXANDER-WILLIAMS, J. : Selecting Patients Requiring Antibiotics In Biliary Surgery by Immediate Gram Stains of Bile at Operation. *Surgery,* 81:473-477, 1977.

39. MISHRA, S.K., GORDON, R.E. : Nocardia and Streptomyces. In : BRAUDE, A.I., DAVID, C.E., FIERER, J. : *Medical Microbiology and Infectious Diseases.* W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1981, pp:424-436.

40. National Committee for Clinical Laboratory Standards. From M2-T3, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 3 th.ed. Tentative Standard. Villanova-Pennsylvania, 1983.

41. The Oxoid Manual. 5 th.ed. Turnergraphic Ltd. Basingstoke-Hampshire. 1982.

42. Oxoid Microbiological and Diagnostic Reagents. International Product List. Turnergraphic Ltd. Basingstoke-Hampshire, 1987.

43. PARKER, M.T.(ed.): Systematic Bacteriology. In : WILSON, G., MILES, A. : *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity.* 7 th.ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1983, pp:173-194, 218-238.

44. PREVOT, A.R. : Triate de Systemique Bacterienne. 2 tome, Ounod-Paris, 1961.
45. PYRTEK, L.J., BARTUS, S.A. : An Evaluation of Antibiotics In Biliary Tract Surgery. Surg. Gynecol. Obstet. 125:101-105, 1967.
46. SCHOTTENFELD, L.E. : Anaerobic Infection of the Biliary Tract (A Review and Analysis of the Thirteen Cases from the Literature with the Eddition of Eight New Cases). Surgery, 27:701-719, 1950.
47. SCOTT, A.J., KHAN, G.A. : Origin of Bacteria In Bileduct Bile. Lancet, 14:790-792, 1967.
48. SHIMADA, K., NORO, T., INAMATSU, T., URAYAMA, K., ADACHI, K. : Bacteriology of Acute Obstructive Suppurative Cholangitis of the Aged. J. Clin. Microbiol. 14:522-526, 1981.
49. SIEGMAN-IGRA, Y., SCHWARTZ, D., KANFORTI, N., PERLUK, C., ROZIN, R.R. : Septicemia from Biliary Tract Infection. Arch. Surg. 123:366-368, 1988.
50. SINGH, Z., WANI, N.A., MISGAR, M.S., RASHID, P.A. : Evaluation of Bacteria and Biliary Tract Diseases. Intern. Surg. 62:564-565, 1977.
51. SONNENWIRTH, A.C., JARETT, L. (ed.) : Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. 8 th.ed. C.V.Mosby Co., St.Louis, 1980, p:1779,pp:1937-1970,
52. TİRELİ, M., USLU, A., KOÇ, O. : Safra Yolları Cerrahisinde Seftazidim ile Yapılan Profilaksinin Sonuçları. ANKEM Derg. 4:9-14, 1990.
53. TRUEDSON, H., ELMROS, T., HOLM, S. : The Incidence of Bacteria In Gallbladder Bile at Acute and Elective Cholecystectomy. Acta Chir. Scand. 149:307-313, 1983.
54. UNAT, E.K. : Kolesistit Şüpheli Vakalarda Elde Edilen Safraların Bakteriyolojik Muayene Neticeleri. Mikrobiyol Derg. 11:64-71. 1958.
55. Van LEEUWEN, P.A.M., KEEMAN, J.N., BUTZELAAR, R.M., Van Den BOGAARD, A.E.J.M. : Correlation Between a Positive Gallbladder Culture and Subsequent Wound Infection After Biliary Surgery- A Retrospective Study of 840 Patients. Netherl. J. Surg. 37:179-182, 1985.

56. WILLIAMS, B., Mc LACHLAN, D.G.S. : Etiology of Cholecystitis : Bacteriological Observations. Lancet, 16:342-347, 1930.
57. ZALAINIS, G.T., SACHITANO, R.A., PANKEY, G.A. : Cholecystitis Due to *Torulopsis glabrata*. J. Infect. Dis. 156: 244-245, 1987.

