

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOĞİ BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**KOLELİTYAZİSDE ERCP SIRASINDA ALINAN SAFRA
ÖRNEĞİNDEKİ PATOJEN BAKTERİLER VE SAFRA
KRİSTALLERİ İLE TAŞ BULUNMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Yakup ÖZEL
Tbp. Bnb.

ANKARA — 1994

ÖNSÖZ

Bu tez konusu 27. 11. 1993 tarihinde GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Alper tarafından sözlü emirle verilmiş ve 1. 12. 1993 tarihinde çalışmaya başlanmıştır.

İlerleyen teknolojinin sağladığı destekle tanı ve tedavi alanında önemli gelişmeler olmasına karşılık bazı safra yolları ve pankreas hastalıkları ile etyolojilerinin belirlenmesinde güçlüklerle karşılaşmakta , dolayısıyla tedavi safhasında da yetersizlikler söz konusu olmaktadır. Gastrointestinal sistemin en sık rastlanılan hastalıklarından biri olan kolelityaziste de belli oranda tanı güçlüğü yanında , eşlik eden enfeksiyonlar ve bunların tedavisi de ciddi bir problem olarak önemini korumaktadır. Dolayısıyla henüz bu alanda yol gösterici ve kolaylık sağlayıcı yaklaşımlara ihtiyaç duyulması nedeniyle bu araştırmayı planladık.

Bu çalışmayı yürütme görevini bana veren ve her türlü yardımlarını esirgemeyen, ayrıca yetişmemde büyük emeği geçen, sayın hocam Prof. Dr. Ahmet ALPER'e, yine klinikte çalışmalarım ve yetişmemde kendilerinden olağanüstü destek ve yardım gördüğüm sayın hocalarım Doç. Dr. Kemal DAĞALP'e, Doç. Dr. Necmettin KARAEREN'e, baş asistanlarım Yrd. Doç. Dr. Sait BAĞCI, Yrd. Doç. Dr. Can UYGURER'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÜLŞEN'e ayrıca tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik personeline yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dr. Yakup ÖZEL

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>SAYFA NO</u>
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2-10
A. SAFRA TAŞLARI İNSİDANSININ ARTTIĞI DURUMLAR	
B. SAFRA TAŞLARI TİPLERİ	
C. SAFRA TAŞLARI OLUŞUMU	
D. SAFRA TAŞLARININ KLİNİĞİ	
1. Semptomları	
2. Fizik muayene.	
3. Laboratuvar incelemeleri.	
E. SAFRA TAŞLARININ TEDAVİSİ	
1. Kese taşlarının ağız yoluyla eritilmesi.	
2. Safra taşının temas eriticileriyle eritilmesi.	
3. Safra taşının beden dışından şok dalgalarıyla kırılması (ESWL).	
4. Koledok taşının endoskopik tedavisi.	
5. Kolesistektomi.	
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11-12
IV. BULGULAR.....	13-18
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	19-23
VI. ÖZET.....	24
VII. YABANCI DİLDE ÖZET.....	25
VIII. KAYNAKLAR.....	26-28

GİRİŞ

Safra taşlarının tanısı genellikle ultrasonografi veya safra yollarının radyolojik tetkiki ile konulur. Bununla birlikte makroskopik taşların yokluğunda klinik seyir ve biyokimyasal testler desteklemesine rağmen hastanın değerlendirilmesi ve hastalığın tanısı zor olmaktadır.

Günümüzde gastrointestinal sistem muayenesi için bir çok laboratuvar tanı yöntemi mevcuttur. Bunlar içinde radyo-opak kontrast ajanların kullanımı en eski yöntemdir. Bugün safra taşları her ne kadar ultrasonografi ve radyolojik olarak belirlenebiliyorsa da makroskopik taşların yokluğunda klinik seyir ve biyokimyasal testler desteklemesine rağmen 3mm. den küçük taşların tanısı bu tetkiklerle konamamaktadır. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) ile alınan safra örneğinin ucuz ve kolay yöntemlerle incelenmesi sonucunda çok faydalı bilgiler elde edilebilir. 3mm. 'den küçük taşların tanısını koyabilmek için ERCP yapılarak alınan safra örneğinde mikroskopik olarak, Kolesterol Monohidrat Kristalleri (KMK) ve Kalsiyum Bilirubinat Granülleri (KBG) 'nin görülmesi ile mikrolityazis tanısını koyabilmek mümkündür. (3)

Bunun yanında litojenik safra, safra çamuru ve mikrolityazisli hastalara sfinkterotomi yapılarak safra taşlarının oluşumuna engel olunabileceği bildirilmiştir. (23)

Safra yolu enfeksiyonlarına , safra taşlarının varlığında sık olarak rastlanır. Bu konuda çok farklı oranları içeren sonuçlar mevcuttur. Ayrıca safra taşlarının bir kısmının oluşumunda da enfeksiyonların rol oynadığı bilinmektedir. Bu konuda her ne kadar en çok suçlanan mikroorganizma E.Coli isede bunun rastlanma sıklığı (makroskopik taşlı ve mikrolityazisli hastalarda) farklı olup hassas olduğu antibiyotikler zaman içinde değişebilmektedir.

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız makroskopik taş tesbit edilemeyen ve kolelityazis bulguları olan hastalarda ERCP esnasında alınan safra örneğinde kristal arayarak mikrolityazis tanısını koymak ve bu hastaların safrasında rastlanan patojen mikroorganizmalar ile duyarlı oldukları antibiyotikleri belirlemektir. Ayrıca safra kristalleri ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırıp, tüm bu bulgulardan hareketle böyle hastalardaki tedavi yaklaşımlarımızda yol gösterici olabilecek bir sonuca ulaşmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SAFRA TAŞLARI

Safra taşları tüm toplumlarda yaygın olarak bulunur ve önemli sağlık sorunlarından birini oluşturur. Sindirim sisteminin peptik ülserden sonra en sık görülen hastalığıdır. Batı toplumlarında yetişkin popülasyonun yaklaşık % 10'unda safra taşı bulunur. Yurdumuzda ise sık görüldüğü gerçektir ancak, sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Kolesterol safra taşları Batı ülkelerinde daha sıktır. Amerika'da kızılderililerde çok yüksek, bazı Afrika kabilelerinde çok düşük oranlarda görülür. Bazı ailelerde belirgin bir sıklık göstermesi, temelde genetik bir faktörün varlığını düşündürmektedir. Kadınlarda erkeklerden dört kat fazladır. Gebelikte artış gösterir. Yaşla insidansı artar. (1-19)

SAFRA TAŞI İNSİDANSININ ARTTIĞI DURUMLAR

1. Diabetes mellitus
2. Karaciğer sirozu
3. Hemolitik anemi (Orak hücreli anemi)
4. Obesite
5. Yaş (İleri yaşlarda artar)
6. Cinsiyet (Kadınlarda daha sık)
7. Terminal ileum rezeksiyonu
8. İleo- çekal hastalıklar
9. Tip IV hiperlipidemi
10. Aşırı doymamış yağ içeren bir diyetle beslenme
11. Kısa sürede zayıflama
12. Oral kontraseptif ve clofibrate kullanımı
13. Parenteral beslenme (PB) : Sadece PB altı haftadan uzun olursa taş sıklığı % 50'sini kapsar, birlikte ağızdan beslenmeye başlanırsa taş sıklığı % 20'ye yakındır.
14. Diğer nedenler :
 - A. Somatostatinomali hastalar: Somatostatin veya analogları kullananlarda kese kasılmasını inhibe ederek.
 - B. Omurilik hastalıklarında: Nörolojik kaynaklı kese hareketi azalması (üç defa daha fazla taş görülmüş.)
 - C. Fenobarbital ile tedavi edilen epilepsili hastalarda

D. Sonradan kazanılmış immunglobulin A eksikliği olanlarda. (1-5)

Safra taşları morfolojik ve kimyasal özelliklerine göre iki gruba ayrılır.

1.Kolesterol Safra Taşları

2.Pigment Safra Taşları

Kolesterol taşları da saf ve mikst olmak üzere iki tiptir. Saf kolesterol taşları % 90 kolesteroldür, büyüktür (> 2.5 cm.) ve genellikle tektir. Soluk beyazımsı sarı renktedir. Mikst kolesterol taşları % 50 kolesteroldür, ve daha küçüktür (0.5-2.5). Çok sayıda soluk sarı renkte olup, lameller bir yapı gösterir. Kolesterol taşları kalsiyum içermediklerinden radyoopak değildir. (1-6-19-20)

Pigment taşları da siyah ve kahverengi olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Safra taşlarının % 10'unu oluşturur. Küçük, sert, yeşil-siyah renkte ve genelde çok sayıdadır. Kalsiyum bilirubin granülleri şeklinde bulunur.

Safra taşları bileşimlerine göre de üçe ayrılır:

1. Kolesterol % 10

2. Pigment % 10-15

3. Mikst % 75-80

SAFRA TAŞI TİPLERİ ARASINDAKİ FARKLAR

	<u>Pigment taşları</u>	<u>Kolesterol taşları</u>
Dağılım	Asya	Avrupa, Amerika
Görünüm	Kertikli kenarlı	Düzgün yüzeyli
Renk	Koyu kırmızı-kahverengi	Açık
Oluşumu	İntraduktal	Safra kesesi içinde
Post kolesistektomi	Nüksedebilir	Nadiren nükseder
Eşlik eden hastalıkları	Hemolitik durumlar Siroz (Alkolik) Parazitik enfestasyonlar	

SAFRA : Organik bileşikler , elektrolitler ve sudan oluşan bir sıvıdır. Safranin % 97 'si sudur.

Safradaki Organik Bileşikler : Kolesterol , safra asitleri , fosfolipidler (lesitin) , konjuge bilirubin ve protein (çok az miktarda)

Safra Elektrolitleri : Sodyum , potasyum , kalsiyum ,magnezyum ,klorür ve bikarbonattır.

Safrada bilinen herhangi bir sindirim enzimi yoktur. Safra asitlerinin fizyolojik konsantrasyonlarda miçel oluşturma özelliği vardır. Bu özellik diğer vücut sıvılarında bulunmaz. Safranın majör lipidleri olan lesitin ve kolesterol suda erimezler. Ancak safra içinde safra asitlerinin oluşturduğu miçellerin içine girerek eriyik haline geçerler. Safradaki katı maddelerin yaklaşık %90'nını organik bileşikler oluşturur. Bunlar safrada belli bir denge içinde bulunurlar. Bu dengenin bozulması kolesterol taşlarının oluşumuna neden olur. Kolesterol miktarında artma (Süpersatüre safra=Litojenik safra), safra asit sentezinde azalma, safra kesesi, safra yolları ve oddi sfinkteri primer hastalıklarında, safra kesesinin fonksiyonel bozukluğu ile iltihap ve stazlarında kolesterol taşları daha fazla görülür. Safra kesesindeki kolesistokinin reseptörlerinde azalma kesenin boşalmasını azaltacağından taş oluşumuna neden olabilir. (8-13-22)

Kolesterol / Safra asit oranı 1/12'yi aşmadığı sürece kolesterol çözelti halinde kalır. Bu orana kritik oran denir. Kolesterol miktarı artar veya safra tuzları azalırsa, yani oran 1/12'yi aşarsa kolesterol, kristaller halinde çöker. Bir nüve etrafında toplanarak makroskopik taş oluşuncaya kadar büyümeye devam eder.

Pigment taşlarının ana maddeleri bilirubin olup başlıca kalsiyum bilirubinat şeklinde bulunur. Siyah pigment taşı ileri yaştaki insanlarda görülür. Seksen yaşın üzerindeki insanlarda görülen taşları %50'den fazlası siyah pigment taşıdır. Kolesterol taşının aksine erkeklerde ve şişman olmayanlarda daha sıktır. Hemolitik anemiler alkolik sirozlu hastalarda sık görülür. Orak hücreli anemili hastalarda %40-60 oranında siyah pigment taşı oluşur. Siyah pigment taşları daima kese içerisinde oluşur. Kolesistektomiden sonra nüks etmez. Taşların patogenezi bilinmemektedir. (1-8-9-19)

Kahverengi pigment taşları safra kesesinden başka safra yollarında da teşekkül ederler. Kolesistektomiden sonra nüks görülür. Paraziter enfestasyon, safra yolları stazı ve safra yollarının enfeksiyonlarının bu taşların oluşumunu predispoze ettiği düşünülmektedir. Kahve renkli pigment taşlı hastaların % 90'dan fazlasında başlıca E.Coli olmak üzere çeşitli bakteriler izole edilmiştir.

Safradaki bilirubin suda eriyen konjuge bilirubin halinde bulunur. Konjuge bilirubin E.Coli gibi bakterilerin salgıladığı beta

glukuronidaz enziminin etkisiyle dekonjuge olur.Serbest bilirubine dönüşür. Serbest bilirubinin kalsiyum ile birleşmesi sonucu kalsiyum bilirubinat granülleri meydana gelir. Hemolitik anemi ve bunun gibi hastalıklarda karaciğere gelen ve safraya atılan bilirubinin arttığı durumlarda oluşur.

SAFRA TAŞLARINDA KLİNİK BELİRTİLER

Safra taşlı hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir(sessiz taş). Diğerlerinde ise en tipik semptomlar biliyer kolik ve dispeptik şikayetlerdir.Safra taşı koliki genellikle yağlı yemeklerden sonra ortaya çıkan visceral bir ağrıdır.Ağrı en fazla epigastriumda ve karın sağ üst kadranda hissedilir.Sağ skapula , sağ omuz ,sırt ve ender olarak sol omuza yayılabilir. Ağrı bir ile beş saat gibi kısa sürede en yüksek düzeyine ulaşır ve genellikle azalma çoğalma göstermeyen sabit bir ağrıdır.Ağrı esnasında bulantı ve kusma sık görülür. Yağlı ve yumurtalı yiyeceklere karşı tahammülsüzlük, yemeklerden sonra hazımsızlık, şişkinlik , gaz , geğirme, bulantı ve bazen kusma başlıca dispepsi belirtileridir. Biliyer kolikler sırasında hafif bir sarılık ,idrar renginde koyulaşma , akolik gaita olabilir.Koledok obstrüksiyonlarında sarılık daha da artar. Ateş ve kaşıntı olur. Koledokolityazisde Charcot Triadı gözlenir (ağrı + sarılık + ateş). (1-8-19-20)

FİZİK MUAYENE BULGULARI

Fizik muayene bulguları genelde normaldir. Hastaların çoğu şişman , orta yaşta ve kadındır.Karın sağ üst kadranda duyarlılık ve kas sertliği bulunabilir (Murphy belirtisi). Kesenin ele gelmesi ,sarılık , ateş, hepatomegali ,uzun süren koledok obstrüksiyonu sonucu biliyer siroz gelişenlerde splenomegali ve asit saptanır. (8-19)

LABORATUVAR İNCELEMELERİ,

Safra taşı kliniği bulunan hastalarda aşağıdaki rutin tetkikleri yapmak ilk basamak olarak gereklidir :

1. Kan sayımı
2. Bilirubinemi
3. Karaciğer fonksiyon testleri

4. Tam idrar
5. Serum amilaz ve lipazı
6. Kan kültürü
7. E K G

Bütün bunların dışında tanıyı kesinleştirmek ve ayırıcı tanı imkanını elde etmek için bazı özel muayene metodlarına başvurulur.

1. Düz karın grafisi % 15-20
2. Kolesistografi %75-95
3. Ultrasonografi %95-99
4. Sintigrafi(Özellikle akut kolesistitte)
5. Bilgisayarlı tomografi (CT)
6. Perkütan transhepatik kolanjiografi(PTK)
7. Endosonografi
8. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)
9. Safranin mikroskopik ve mikrobiyolojik incelenmesi (18-20)

SAFRA TAŞLARININ TEDAVİSİ

Safra taşlarında değişik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır :

1. Kese taşlarının ağız yoluyla eritilmesi
2. Safra taşlarının temas eriticileriyle eritilmesi
3. Safra taşının beden dışından şok dalgalarıyla kırılması (ESWL)
4. Koledok taşının endoskopik tedavisi
5. Laparoskopik kolesistektomi

1. KESE TAŞLARININ AĞIZ YOLUYLA ERİTİLMESİ

Günümüzde bu amaçla kullanılmakta olan safra asitleri Kenodeoksi Kolik Asit (KDKA) ve Ursodeoksi Kolik Asit(UDKA)' dir. KDKA ve UDKA 'in en önemli etkileri safraya olan kolesterol sekresyonunu inhibe etmeleridir. İkinci etkileri daha az önemli olup safra asidi havuzunu genişleterek dolayısıyla sekresyonunu arttırmaktır. Bu iki etki birleşince kolesterol içeriği azalmakta ve safra desature olmaktadır. (17-20)

Safra asidi tedavisine başlamak için gerekli kriterler şunlardır :

1. Taşın büyüklüğü (< 1.5cm)
2. Kalsifiye olmayan taş (Kenar kalsifikasyon hariç)
3. Fonksiyon gören kese (Oral kolesistografi ile)
4. Kesede yüzen taş (Oral kolesistografide)
5. Taş kesenin < % 50 doldurmalı
6. Semptomlar hafif olmalı
7. Yaş >60

Safra asitleri tedavisinde kontrendikasyon oluşturan durumlar ise şunlardır :

1. Pigment taşları
2. Kalsifiye taş
3. Büyük taş (> 3cm)
4. Taşlar kesenin > %50 dolduruyorsa
5. Kese dolmuyorsa
6. Hamile kalabilecek bayanlar
7. Semptomlar tolere edilemeyecek kadar şiddetliyse
8. Şişmanlık
9. Hiperkolesterolemi (sadece KDKA için)
10. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar

KDKA için uygun doz 15 mg/kg/gün'dür. Bilindiği gibi kolesterol saturasyonu gece maksimum düzeye ulaşmaktadır. Yapılan çalışmalar ilacın tümünün veya çoğunluğunun gece yatarken alınmasının safra asit konsantrasyonunu artırarak daha etkili olacağını göstermiştir.

UDKA için önerilen doz 10 mg/kg/gün'dür. Bununda yine akşam tek dozda verilmesi tercih edilmektedir. Her ikisinin kombine olarak kullanılmasında söz konusudur.

KDKA : 7.5 mg/kg/gün + UDKA: 6 mg/kg/gün.

KDKA' nın taşı tam eritme yeteneği %40 - 60 olarak bulunmuştur. İshal,geçici karaciğer fonksiyon testleri bozuklukları ve LDL kolesterolde artış gibi yan etkileri görülür. UDKA ' nın yan etkileri KDKA 'dan daha azdır. Fakat maliyeti daha fazladır. Tedaviye alınan hastalar 6 aylık aralıklarla oral kolesistografi ile izlenmeli , ultrasonografi ile küçük taşların varlığı kontrol edilmelidir. Tedavi edilen hastaların % 25- 50 'sinde rekürrens görülmekte ve bu oran yıllık %10 'dur. Tedaviden sonra ilk 5. yılda taş

görülmmezse muhtemelen tekrarlamamaktadır. Çok sınırlı hasta gurubunda uygulanabilen başarı oranı düşük , nüks oranı yüksek ve oldukça pahalı tedavi yöntemidir. (1-8-19-20-21)

2. SAFRA TAŞLARININ TEMAS ERİTİCİLERİYLE ERİTİLMESİ

Bu amaçla : Dietil eter

Kloroform

Monooktanoin

Metil tert butil eter (MTBE) gibi maddeler kullanılmaktadır.

Bunların hepsi çok toksiktir. MTBE perkütan olarak konulan 1.7 mm'lik kateterden direk olarak keseye hızla verilerek aspire edilir.Ortalama taş çözme süresi 12.5 saat olup taşın büyüklüğü ile korelasyon göstermektedir. Her boyuttaki taş tedavi edilebilir. Kolesistektomiye kabul etmeyen , cerrahi riski büyük olup kalsifiye olmayan kolesterol taşı ve fonksiyon gören kesesi olan hastalara uygulanır. Başarı oranı %95 'dir. MTBE safra kesesi mukozası tarafından absorbe olmaz. Ancak düodenal mukoza tarafından emilir. Bu nedenle koledok taşlarında tavsiye edilmez.

3. SAFRA TAŞININ BEDEN DIŞINDAN ŞOK DALGALARI GÖNDEREREK KIRILMASI (ESWL)

ESWL deyimi , Extracorporeal Shock Wave Litotripsy kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır. İlk kez böbrek taşlarında uygulanan yöntem sonraları safra taşlarının tedavisinde de kullanılmıştır.

ESWL için gerekli kriterler şunlardır :

1. Hasta semptomatik olmalı
2. Radyolüsen taş
3. Taşların sayısı < 3
4. Taşların total çapı < 30 mm
5. Fonksiyone kese

ESWL için kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir :

1. Akut kolesistit , kolanjit veya pankreatit
2. Safra yollarında tıkanıklık veya koledok taşının varlığı
3. Kanama diatezi , antikoagülan kullanımı veya nonsteroidal antienflamatuar alımı

4. Şok dalgaları yolunda kist ve anevrizma bulunması
5. Hamilelik
6. Pace-Maker veya önemli aritmi

Şok dalgalarıyla litotropside uygulanan bölgede ciltde peteşiler , hematom ve ağrı oluşabilir. Kırılan ufak taşların sistik kanal ve koledokta tıkanıklık yapması , safra kesesi ve yollarında hasar meydana gelmesi mümkün olmaktadır. Hastaların % 2'sinde pankreatit ve % 3'ünde gros hematüriye rastlanmaktadır.

ESWL tek başına uygulandığı gibi safra asitleri ve MTBE ile kombine olarak da uygulanabilir ve daha başarılı olur. Günümüzde terk edilmiş bir tedavidir.

4. KOLEDOK TAŞININ ENDOSKOPIK TEDAVİSİ

ERCP esnasında endoskopik sfinkterotomi (ES) uygulanarak aşağıdaki yöntemlerle koledok taşı tedavi edilir.

- a) Basketle taşın çıkarılması
- b) Mekanik litotropsi ile taşın parçalanıp çıkarılması
- c) Balonla taşın çıkarılması

SEMPTOMSUZ KESE TAŞLARININ TEDAVİSİ

Semptomsuz kese taşlarının tedavisinde iki türlü yaklaşım sözkonusudur.

Birincisi konservatif yaklaşımdır. Semptomsuz kese taşlarının özel semptomlarının (biliyer kolik) husule gelme olasılığı 15-20 yıl boyunca % 30 civarındadır. Daha ciddi olarak akut kolesistit , koledok taşı ve akut pankreatit meydana gelme olasılığı % 1 civarındadır. 60 yaşından sonra aynı dönemde kese kanseri gelişme olasılığı ise % 0,4 'dür. Operasyona bağlı mortalite yüzdesi de aşağı yukarı aynıdır , bu nedenle semptomsuz kese taşı bulunan ve kalp hastalığı , akciğer hastalığı , anestezi ve ameliyat tehlikesi olan hastaların gözlem altında tutulması uygundur.

Buna karşılık sık sık seyahate çıkanlara , yabancı bir ülkede uzun süre oturacaklara , ruhsal sıkıntıları olanlara , Kuzey Amerika kıızılderilileri veya Şili'lilerdeki gibi kese kanseri gelişme riski yüksek olanlara ve diabetli hastalara beklemeden kolesistektomi uygulanmalıdır. (1-20-21)

KARACİĞER İÇİ TAŞ

Hepatik kanalların birleşme noktasının yukarısında karaciğer içi safra yollarında taşların mevcudiyeti bildirilmiştir. Bu taşlar çok sıklıkla doğuştan veya edinsel bir safra yolları darlığının sonucudur. Taşlar aynı zamanda karaciğer içi safra yollarından sonra, koledok içine göç eden bir kese taşından da meydana gelebilir. Çok nadiren, karaciğer içi safra yollarında doğrudan teşekkül eden taşlar, birincil taşlar da söz konusudur.

Kese taşlı hastaların % 8-21 'inde koledok taşı vardır. Bu olguların % 3-24 'ünde koledok taşı , bir karaciğer taşı ile birlikte dir. Kese kaynaklı taş patolojisi gösteren hastaların ortalama % 1'inde karaciğer içi taş görülür. Bu taşlar , karaciğer içi safra yollarında ayrı ayrıdır ve kese taşlarının aynı fiziko kimyasal özelliklerini gösterirler.

Bunların dışında çok nadir olarak ne doğuştan anomali ve ne de tıkanma olmaksızın , karaciğer içi taşı bir bölgede veya bir lobda yerleşebilir veya yaygın olabilir.

Biliyer kolik , titremelerle gelen yüksek ateş hecmeleri , orta derecede sarılık gibi semptomlar vardır. Hepatomegali , karaciğer testlerinde bozukluk, karaciğer içi abseleri ve ileri dönemlerde biliyer siroz gelişebilir.

Karaciğer içi taşlar safra yollarında tıkanıklık ve tıkanıklığın arkasında abseler oluşturmuşsa endoskopik olarak taş çıkarılmaya çalışılır. Enfeksiyon için antibiyotik tedavisine başlanır. Endoskopi ile taş çıkarılması mümkün olmazsa cerrahi olarak taş çıkarılmalıdır. Karaciğer hücre yetersizliği ile sekonder biliyer siroz ve safra yollarının yaygın tutulumuyla karaciğer içi taş, güncel olarak karaciğer naklini gerektirir. (1-20)

GEREÇ VE YÖNTEM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji , İç Hastalıkları ve Cerrahi kliniklerine 1 Aralık 1993 ile 6 Temmuz 1994 tarihleri arasında başvuran ve safra taşı düşünülen , yaşları 24 -90 arasında olan (yaş ortalaması 58.5) 30'u kadın 23'ü erkek (kadınların yaş ortalaması 56.6, erkeklerin ise 43.3) toplam 53 hasta çalışmaya alındı. Safra yolu darlığı ve kronik pankreatiti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. (16)

Hastalar klinik , biyokimyasal , ultrasonografik ve radyolojik (endoskopik kolanjiografi) verilere göre iki gruba ayrıldı.

1. GRUP : Ultrasonografi ve radyolojik olarak taş tesbit edilmiş hastalar.

2. GRUP : Ultrasonografik ve radyolojik olarak taş tesbit edilememiş ancak kolelityazis semptomları olan hastalar.

Tüm hastalara Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) den hemen önce sedasyonu sağlamak için 5 mg diazepam , 50 mg petidin intravenöz olarak yavaş yavaş verildi. Duodenumun ikinci kısmına geçtikten sonra 40 -60 mg buskopan intravenöz bolus tarzında uygulandı. Bazı hastalara sublingual 5 mg isosorbit dinitrat verildi.

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi esnasında herhangi bir stimülasyon uygulanmadı. Koledok kanüle edilerek koledoktan 5-6 cc safra alındı. Safranin rengi , görünümü kaydedildi.

Alınan safra mikroskopik ve mikrobiyolojik olarak incelendi.

Mikroskopik incelemede , lam üzerine bir damla safra konarak üzeri lamelle kapatıldı. Mikroskobun küçük büyültmesinde (1/40) kolesterol monohidrat kristalleri ve kalsiyum bilirubinat granülleri üç ayrı sahada sayılıp ortalaması alındı. Her sahada 10'un üzerinde kristal gözlenmesi mikrolityazis olarak kabul edildi. (3-20)

Mikrobiyolojik incelemede safra steril şartlarda kültür tüpüne alındı. Mikrobiyoloji kliniğinde aerobik - anaerobik ve mikotik üreme yönünden incelenmek üzere farklı agarlara ekimi ile kültür antibiogramları yapıldı. (2-14)

İSTATİSTİK: Çalışmada elde edilen veriler GATA Tıp Fakültesi Bioistatistik B.D. 'da istatistiki anlamlılıkları açısından değerlendirildiler. Çalışmamızda verilere khi-square testi uygulandı.

Birinci ve ikinci gruptaki hastalar kristal yönünden karşılaştırıldı: $P < 0.01$ olarak anlamlı bulundu.

Birinci ve ikinci gruptaki hastalar kendi aralarında E.Coli yönünden karşılaştırıldı : $P > 0.05$ olarak anlamsız bulundu.

Kristalli safra ile kristalsiz safra hastaları enfeksiyon yönünden karşılaştırıldığında : $P < 0.01$ olarak anlamlı bulundu.

BULGULAR

GATA Gastroenteroloji kliniğinde yaşları 26 - 84 arası , yaş ortalaması 56.2 olan 20' si kadın , yaşları 44 - 90 arası ve yaş ortalaması 66.4 olan 18 erkek , toplam 38 hastada ultrasonografide ve radyolojik olarak taş tesbit edilmiş ; yaşları 24 - 73 arası yaş ortalaması 50,8 olan 10 kadın ile yaşları 44 - 70 arası , yaş ortalaması 59.2 olan 5 erkek , toplam 15 hastada ultrasonografide ve radyolojik olarak taş tesbit edilememiş olan toplam 53 hasta çalışmaya alınmıştır.

1. ve 2. gruptaki hastaların cinsiyet ve yaş bulguları tablo I ve II'de belirtilmiştir.

TABLO I : Birinci grup hastaların cins,yaş sınırı ve yaş ortalaması dağılımı

CİNSİYET	YAŞ SINIRI	YAŞ ORTALAMASI	SAYI
K	26-84	56.2	20
E	44-90	66.4	18
TOPLAM	—	—	38

TABLO II: İkinci grup hastaların cins,yaş sınırı ve yaş ortalaması dağılımı

CİNSİYET	YAŞ SINIRI	YAŞ ORTALAMASI	SAYI
K	24-73	50.8	10
E	44-70	59.2	5
TOPLAM	—	—	15

Ultrasonografik ve radyolojik olarak taş tesbit edilen 38 hastanın 21 'inde kolesterol monohidrat kristali , 6'sında kolesterol monohidrat kristali + kalsiyum bilirubinat granülü ve 5 'inde kalsiyum bilirubinat granülü görülürken 6 'sında kristal görülmedi. Ultrasonografik ve radyolojik olarak taş tesbit edilemeyen 15 hastanın 2 'sinde kolesterol monohidrat kristali , 2 'sinde kolesterol monohidrat kristali + kalsiyum bilirubinat granülü gözükürken , 9 'unda safra kristali görülmedi.

Gruplardaki kristal saptanan ve saptanmayan hastaların dağılımı tablo III ve IV 'de sunulmuştur.

TABLO III : 1. ve 2. gruptaki hastalarda kristal dağılımı.

GRUPLAR	KMK	KMK+KBG	KBG	KRİSTALSİZ SAFRA	TOPLAM
1. GRUP	21	6	5	6	38
2. GRUP	2	2	2	9	15

KMK: Kolesterol Monohidrat Kristalleri

KBG : Kalsiyum Bilirubinat Granülleri

TABLO IV. Kristal bulunan ve bulunmayan hastaların dağılımı.

GRUPLAR	TOPLAM HASTA SAYISI	KRİSTAL SAPTANAN	KRİSTAL SAPTANMAYAN
1. GRUP	38	32(%84.2)	6(%15.8)
2. GRUP	15	6(%40)	9(%60)

Anlamlılık $P < 0.01$

Alınan safra , mikroflora yönünden incelendiğinde 5 hastaya ERCP öncesi antibiyotik verildiğinden bakteri izole edilemedi, bu hastalar çalışmaya alınmadılar. Geri kalan 48 hastadaki mikrobiyolojik tetkik sonuçları tablo V , VI , ve VIII 'de sunulmuştur.

TABLO V : Mikrobiyolojik incelemede toplu sonuçlar

HASTA SAYISI	BAKTERİ ÜREYEN	BAKTERİ ÜREMEYEN
48	41 (% 85.4)	7 (% 14.6)

TABLO VI: Bakteri üreyen hastaların mikroorganizma sayısına göre dağılımı

HASTA SAYISI	TEK AJAN	MULTİPL AJAN
41	24 (%58.5)	17 (% 41.5)

Safra kristalleri mevcudiyeti ile enfeksiyon arasındaki ilişki tablo VII'de sunulmuştur.

Tablo VII : Safra kristalleri mevcudiyeti ile enfeksiyon arasındaki ilişki

	HASTA SAYISI	BAKTERİ ÜREYEN HASTA
KRİSTALLİ SAFRA	33	31 (%93.9)
KRİSTALSİZ SAFRA	15	10 (%66.6)
TOPLAM	48	41 (%85.4)

Anlamlılık P < 0.01

Kristal bulunan ve bulunmayan hastalardaki enfeksiyon varlığı gözden geçirildiğinde kristal tesbit edilen 33 hastanın 31 'inde (%93.9) enfeksiyon etkeni saptanmış olup , 2' sinde (%6.1) saptanmamıştır. Kristalsiz 15 hastanın ise 10 ' unda (%66.6) mikroorganizma ürerken,

5'inde ürememiştir. İkisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (P < 0.01)

TABLO VIII : İzole edilen mikroorganizma türleri

İZOLE EDİLEN BAKTERİ	Gr (-) Basil E. Coli	Gr (-) Basil Klebsiella	Enterococ	Gr (-) Basil Acinetobacter P. Aeroginas C. Freundi Candida	Gr (-) Basil P. Vulgaris P. Myxofaciens S. Paratyphi S. Aureus
SAYI	19	10	7	5	3
ORAN	% 39.5	% 20.8	%14.5	%10.4	%6.2

En çok üreyen mikroorganizma Gr (-) Basil E.Coli ve Klebsiella olduğundan bu ikisinin hassas ve dirençli olduğu antibiyotikler tablo IX'da sunulmuştur.

TABLO IX: E.Coli ve Klebsiella'nın hassas ve dirençli olduğu antibiyotikler

ÜREYEN BAKTERİ	HASSAS	DİRENÇLİ
E. Coli	Tobramisin, Ceftriaxon Amikasin, Ciprofloksasin Netilmisin, Cefazotin İmipenem	Eritromisin Tetrasiklin Ampisilin
Klebsiella	Ofloksasin Ciprofloksasin İmipenem Amikasin Netilmisin	Eritromisin Tetrasiklin Penisilin C Ampisilin

En sık rastlanan ajan olan E.Coli 'nin safra kristalleri ile ilişkisi tablo X'da belirtilmiştir.

TABLO X : Safra kristalleri ile E.Coli arasındaki ilişki

KRİSTAL CİNSİ	HASTA SAYISI	E.COLİ MEVCUT HASTA
KBG	7	6 (%85.7)
KBG + KMK	8	6 (%75)
KMK	18	5 (%27.7)
TOPLAM KRİSTALLİ SAFRA	33	17 (%51.5)
KRİSTALSİZ SAFRA	15	2 (%13.3)

Ultrasonografi ve radyoloji ile taş tesbit edilmiş olan 1. grup hastaların kristalli ve kristalsiz olanları ile E.Coli mevcudiyeti arasındaki ilişki tablo XI'de belirtilmiştir.

TABLO XI : 1. Gruptaki hastalarla E.Coli arasındaki ilişki

1.GRUP	HASTA SAYISI	E.COLİ ÜREYEN	E.COLİ ÜREMİYEN
KRİSTALLİ	32	17	15
KRİSTALSİZ	6	0	6
TOPLAM	38	17(%44.7)	21

Anlamlılık $P > 0.05$

2. gruptaki hastalarda E.Coli bulunmasının kristal mevcudiyetiyle ilişkisi tablo XII 'de sunulmuştur.

TABLO XII : 2.Gruptaki hastalarla E.Coli arasındaki ilişki

2. GRUP	HASTA SAYISI	E.COLİ ÜREYEN	E.COLİ ÜREMEYEN
KRİSTALLİ	6	0	6
KRİSTALSİZ	9	2	7
TOPLAM	15	2(%13.3)	13

Anlamlılık $P > 0.05$

Tablo XI ve XII 'de görüldüğü gibi her iki grupta da kristalli ve kristalsiz hastalardaki E.Coli bulunma oranı arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($P > 0.05$). Ayrıca iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P > 0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Biliyer kolik şikayeti olan veya akut pankreatit geçiren hastalarda makroskopik safra taşı tesbit edildiğinde etyoloji çok büyük ihtimalle bu taşa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Fakat safra taşı tesbit edilemeyen hastalarda diğer etyolojik faktörlerin de bulunamaması durumunda tanıda büyük güçlüklerle karşılaşmaktadır.

Safra aşırı doymuş eriyik vafında bir vucut salgısı olup kompozisyonundaki bazı değışiklikler veya enfeksiyonlar bu süper satüre eriyikte çökeltilere neden olmaktadır. Böylece mevcut radyolojik ve ultrasonografik tanı yöntemleri ile tesbit edilemeyen çok küçük taşlar ve kristallerin yukarıda bahsedildiğı gibi tanı karmaşası olan hastalarda biliyer kolik ve akut pankreatit nedeni olabileceğı bildirilmektedir. (3 , 15)

Pankreatikobiliyer hastalıkların değerdendirilmesi amacıyla safra çok çeşitli yönlerden araştırılmaktadır. Bunun için çeşitli yöntemler uygulanmakta olup, endoskopik düodenal intubasyonla , intraoperatif ve perkütan yolla (safra kesesinden) safra örnekleri temin edilebilmektedir. P. Janowitz ve arkadaşları , kese safrası ile düodenal safrayı ; safra asitleri , fosfolipidler , kolesterol , total lipid konsantrasyonu , kolesterol saturasyon indeksi , nükleasyon zamanı , kolesterol monohidrat kristalleri yönünden karşılaştırmıştır. Düodenal safrada glikokolik asit konsantrasyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğunu, diğerlerinin ise aralarında önrmli bir fark olmadığını tesbit etmişlerdir. (10)

Buscail ve arkadaşlarının endoskopik koledok kanülasyonu yoluyla elde ettikleri safra örnekleri üzerinde yaptıkları araştırmada; ultrasonografik ve radyolojik olarak taş tesbit edilen 50 hastanın 41'inin (% 82) safrasında kristal gözlenmiştir. Bunlarında 36'sında kolesterol monohidrat kristali , 3 'ünde kolesterol monohidrat kristali + kalsiyum bilirubinat granülü ve 2 'sinde kalsiyum bilirubinat granülü olduğu belirtilmiştir. Diğer taraftan biliyer koligi bulunan fakat ultrasonagrafi ve radyoloji ile taş tesbit edilemeyen 22 hastanın 7'inde (%32) safra kristali saptamışlardır. Bunların ise 6'sının kolesterol monohidrat kristali 1'inin kolesterol monohidrat kristali + kalsiyum bilirubinat granülü olduğu belirtilmiştir.(3)

Çalışmamızda elde edilen bulgular da gerek birinci gruptaki sonuç (%84.2) gerekse ikinci gruptaki oran (% 40) itibariyle Buscail ve arkadaşlarının sonuçlarına çok yakındır. Bu sonuçlar safra kristallerinin makroskopik taşlara büyük oranda eşlik ettiğini gösterirken, makroskopik taşın gösterilemediği durumlarda kristallerin gösterilmesi ile belli bir oranda mikrolityazisin ortaya konulabileceğini ve mevcut pankreatikobiliyer hastalığın etyolojisinin aydınlatılabileceğini göstermektedir.

Koledok taşı gösterildiği veya şüphe edildiği halde safra kristallerinin bulunamaması da araştırma ve yoruma açık bir konudur. Nitekim Jay ve arkadaşları kolesterol taşı olan bazı hastaların safrasında neden kolesterol kristaline rastlanmadığını araştırmışlardır. Sonuç ta kristallerin intermittant olarak görüldüğünü belirtmişler. Bunun da diyetteki kolesterol miktarı ile ilgili olmadığı ve kristal bulunma sıklığının bekletilmekle arttığı sonucuna varmışlardır. (12) Dolayısıyla buradan kristal bulunamayan hastaların safrası değişik zamanlarda incelendiğinde kristale rastlanma ihtimalinin söz konusu olduğu anlaşılmaktadır.

Diğer taraftan akut pankreatitlerin etyolojisinde alkol, safra yolu taşları ve hiperlipidemi başta gelen sebepler olmasına rağmen günümüzde etyolojisi belirlenemeyen (idyopatik) pankreatitlere de sık rastlanmaktadır. Neoptolemos ve arkadaşları idyopatik pankreatitli 14 hastada düodenuma dökülen safranın analizini yaparak bunlardan 4 hastada (%29) kalsiyum bilirubin granülü olduğunu göstermişlerdir. Böylece idyopatik pankreatitli hastaların safra kristalleri yönünden araştırılmasının faydalı olacağını bildirmişlerdir. (15) Dolayısıyla bu tür hastalarda yapılacak sfinkterotominin tedavi edici etkisi söz konusu olmaktadır. (3)

Nitekim çalışmamızdaki ikinci grupta semptomatik mikrolityazisli 6 hastanın 2 tanesi sık sık pankreatit atakları geçirmekte olup daha önceden sebebi bulunamamıştı. Bu 6 hastaya da sfinkterotomi uygulandı ve on aylık takipte bu hastaların hiç birinde herhangi bir yakınma ortaya çıkmadı.

Bu konuyla ilgili olarak Yong F. Li ve arkadaşlarının yaptığı deneysel hayvan çalışmasının sonucuna göre sfinkterotomi kese dolumunu yetersiz hale getirebilmektedir. Böylece kese kası zorlanmamakta ve bir

yüke karşı kontrakte olmamaktadır. Bu durum bir çeşit kötü kullanım atrofisiyle sonuçlanabilmektedir. Fakat sfinkterotomi ile litojenik safranin kese kas kontraktilesine olan etkileri önlenmektedir. Böylece artan kontraktile ile litojenik safranin boşaltılması kolaylaşarak taş oluşumu önlenebilmektedir. (23)

Safra taşlarının etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda çok yönlü çalışmalar devam etmektedir. Gollish ve arkadaşları karaciğer ve safra kesesi taşlarının oluşumunda bir defektin sorumlu olup olmadığını araştırmışlardır. Bazı varsayılan nüve oluşturuca faktörler incelenmiş fakat hiç biri normal ve taşlı safra arasında ayırt edici bulunmamıştır. (7) Buna karşılık diğer bir çok çalışmada enfeksiyonun taş (özellikle kahve renkli pigment taşları) oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. (6) Nitekim Cetta 960 safra taşlı hasta üzerinde yaptığı çalışmada kahve renkli pigment taşlarının genellikle koledokta ve hemen daima (%98) safra enfeksiyonu ile birlikte bulunduğunu ortaya koymuştur. (4)

Dugernier ve arkadaşları II. Dünya Savaşı'ndan sonra Japonya ve Çin'de kese içinde veya safra yollarında askaris veya klonorşis sinensis gibi parazitleri sıklıkla bulmuşlar ve bunların pigment taşlarının teşekkülünde kaynak olabileceğini belirtmişlerdir. Bu etyolojinin lehindeki delillerden biri gelişen parazit tedavisi ve iyileşen toplumsal ve ekonomik şartlarla oluşumun insidansında azalma olmasıdır. (1)

Bizim çalışmalarımızda ise hiç parazite rastlanmadı. Ancak bu çalışma dışında klinikte yatan bir hastaya safra yollarında taş ön tanısı ile yapılan ERCP'de koledokta radyolusen taşı düşündüren bir defekt görülerek sfinkterotomi yapılmış ve balonla ekstraksiyonda yaklaşık iki cm. büyüklükte yassı görünümlü bir parazit barsağa düşürülmüştür. Daha sonra alınan safra örneğinde faciola hepatica yumurtası tesbit edilmiştir.

Enfeksiyonun safra taşı oluşumundaki etyopatogenetik rolü bir tarafa, her çeşit taşın varlığında sıklıkla eşlik eden bir tablo veya bir komplikasyon olarak da söz konusu olmaktadır. Safra taşı hastalardaki

enfeksiyonun rastlanma sıklığı , etken mikroorganizmaların türleri ve hassas oldukları antibiyotikler çeşitli araştırmalarla farklı sonuçlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmalar taşlı hastalara yaklaşımda enfeksiyonun göz önünde bulundurulmasında ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır.

Lesmana ve arkadaşlarının semptomatik koledokolityazisli 53 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; 40 hastada (% 75) bakteri izole edilirken, 13 hastada (% 25) bakteri izole edilememiştir. 40 hastanın 23 'ünde (% 57.5) tek bir ajan izole edilirken , 17 'sinde (% 42.5) multipl ajan izole edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların % 34 'ü E.Coli ve % 22 'si Klebsiella olarak belirlenmiştir. (11)

Benjoseph ve arkadaşları düodenal intübasyonla aldıkları 4646 safra örneğini araştırmışlar, % 49.4 'ünde bakteri izole ederken , % 51.6 'sında bakteri izole edememişlerdir. En sık tesbit edilen patojen ajanlar ise E. Coli % 14.4 , Koag(-) Stafilokok % 13.8 , Kandida %12.6 , A.Calcoacetitus % 9.3 , Enterobakter % 9 , Stafilokokus aureus % 8.6 , Klebsiella % 7 olup diğer bakterilerin oranı % 5 'den azdı. Gram (-) mikroorganizmalara karşı en etkili antibiyotikler ise amikasin (91,3) ve gentamisindi (%96,9) (2)

Mateva ve arkadaşları ise safra yolları enfeksiyonlarını değişik kriterlerle iki kademeye ayırarak tedavi etmişlerdir. Ciddi enfeksiyonlarda Mezlosilin veya Cefaperazone , hafif enfeksiyonlarda diğer değişik antibiyotiklerin kullanılmasını ampirik olarak etkili bir tedavi yaklaşımı olacağını ileri sürmüşlerdir. (14)

Bizim çalışmamızda da hastaların % 85.4'ünde bakteri ürerken bunların % 39.5'ini E.Coli teşkil ediyordu. bu bulgular daha ziyade Lesmana ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlarla uyumludur. Bunun yanında diğer bazı mikroorganizmaların da belirli oranda safra enfeksiyonu etkeni olabileceği (Klebsiella %14.5, Enterokok %10.4 gibi) göz ardı edilmemelidir. Antibiyotiklere zamanla direnç oluşması söz konusu olduğundan mikroorganizmaların bulunma sıklığı çalışmalarla aşağı yukarı tesbit edilmiş olsa bile antibiyotik hassasiyet testi çalışmaları devam etmelidir.

Çalışmamızdaki sonuçlara göre Tobramisin , Netilmisin , İmipenem , Ceftriaxon , Ciprofloksasin ve Cefatozin mevcut gram (-) mikroorganizmalara karşı halen en etkili antibiyotikler olarak tesbit edilmiştir.

Safra kristalleri ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi gözden geçirdiğimizde kristal mevcudiyetinin büyük oranda % 93.9 enfeksiyonla birlikteliği ortaya çıkmış olup bu sonuç kristalsiz safralı hastalardaki enfeksiyon sıklığına oranlarda anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur. (P< 0,01). Diğer taraftan kahve renkli pigment taşlarının etyopatogenezinde rolü olduğu belirlenen E.Coli ile safra kristalleri arasındaki ilişki gözden geçirildiğinde ise her iki hasta grubunda da kristalli safrada E.Coli rastlanma sıklığı kristalsiz safraya oranla yüksek bulunmasına karşılık aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. İki grup birbirleri ile karşılaştırıldığında da anlamlı fark mevcut değildir. Aynı ayrı kristal cinsleriyle E.Coli mevcudiyeti karşılaştırıldığında en sık olarak kalsiyum bilirubinat granüllü hastalarda %85.7 E.Coli ye rastlandığı görülmektedir. Bu aynı zamanda bilirubin taşlarındaki etyopatogenetik açıklamayla da uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak ;

1. Ultrasonografik ve radyolojik olarak safra taşı tanısı konulamayan fakat semptomları olan hastalara ERCP yapılarak safra yolundan alınan safranin mikroskopik incelenmesi ile mikrolityazis tanısı konulabilir.

2. Sebebi belli olmayan pankreatit atakları geçiren hastalarda endoskopik kanülasyonla alınan safrada kolesterol monohidrat kristalleri ve kalsiyum bilirubinat granüllerinin gösterilmesi ile hastalığın etyolojisinin mikrolityazise bağlı olabileceği söylenebilir. Bu hastalarda uygulanacak sfinkterotomi ile de rahatsızlığı tedavi etmek mümkündür.

3. Kolelityazisli (ve özellikle mikrolityazisli) hastalarda sıklıkla safra yolu enfeksiyonu mevcuttur. En sık rastlanan patojen ajan E.Coli'dir. Bu tür hastaların başlangıç antimikrobiyal tedavisinde Tobramisin , Netilmisin , İmipenem , Ceftriaxon , Ciprofloksacin ve Cefatozin gibi antibiyotikler ilk planda tercih edilmelidir.

ÖZET

Safra taşlarının tanısı genellikle ultrasonografi veya safra yollarının radyolojik tetkiki ile konulur. Bununla birlikte makroskopik taşların yokluğunda klinik seyir ve biokimyasal testler desteklemesine rağmen hastanın değerlendirilmesi ve tanısı zor olmaktadır. Amacımız böyle hastaların tanısında mikrolityazis tesbitinin katkısını araştırmak , bakteriyel florayı incelemek , üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarını tesbit etmek , safra kristalleri ile enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak ve en uygun tedaviyi belirlemektir. (3)

Klinik ve biyokimyasal bulgularla kolelityazis düşünülen yaşları 24-90 arası , yaş ortalaması 58.5 olan 30'u kadın 23'ü erkek , toplam 53 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ultrasonografik ve radyolojik olarak (ERCP ile) taş tesbit edilen ve edilemeyenler diye iki gruba ayrıldı. Tüm hastalardan ERCP esnasında koledok kanülasyonu ile safra örneği alınarak mikroskopik ve mikrobiyolojik yönden incelendi.

Mikroskopik incelemede 1.gruptaki 38 hastanın 32 'sinde (%84.2) safra kristali saptanırken 6'sında (% 15.8) kristal saptanmadı.2. gruptaki 15 hastanın 6'sında (% 40) safra kristali saptanırken 9'unda (% 60) kristal saptanmadı.

Mikrobiyolojik tetkikte 48 hastanın 41 'inde (%85.4) bakteri ürerken 7'sinde (%14.6) üremedi.Bakteri üreyen 41 hastanın 24 'ünde (%58.1) tek ajan , 17 'sinde (% 41.5) multipl ajan izole edildi. En sık rastlanan E.Coli; Tobramisin, Amikasin, Netilmisin, İmipenem, Ceftriaxon, Ciprofloksasin, Cefazotine duyarlı olup , Eritromisin , Tetrasiklin ve Ampisiline dirençli idi.(11)

Ultrasonografi ve radyoloji ile safra taşı tanısı konulamayan hastalarda mikrolityazis varlığı gösterilmek suretiyle semptomların nedeni ortaya konulabilir. Elde edilen sonuçlar mikrolityazisin sıklıkla enfeksiyona eşlik ettiğini , en fazla üreyen ajanın E.Coli olduğunu ve bununda hemen daima kalsiyum bilirubin at granülleriyle birlikteliğini göstermektedir. Bunun yanında mikrolityazisli hastalara sfinkterotomi uygulanarak hem safra yolları hem de pankreasa ait rahatsızlıkları tedavi etmek mümkün olmaktadır. (3-4-23)

SUMMARY

Ultrasonography is the gold standart of diagnosis of gallstones. Sometimes , the diagnosis of gallstones is very difficult in the absence of macroscopic stones. The aim of this study , was to assess the importance of bacterial flora of bile and the relation of bile crystalls and bile infections in the absence of macroscopic gallstones.

The trial was carried out in 53 patients (23 male , 30 female), whose diagnosis was cholelithiasis clinically and blood chemistry suggest cholelithiasis. The average age of patients was 58.5 (between 24 and go). The patients were divided to two groups : Group A; 38 patients who have macroscopic gallstones (diagnosis was performed by ultrasonographically or cholestographically). Group B : 15 patients who have no macrascopic gallstones. Bile samples of all patients were collected during ERCP and examined microscopically and cultured.

Results : 32 patients of group A (84.2%) have bile crystals.

6 patients of group B (40 %) have bile crystals.

Culture tests were performed on 48 patients of 53 patients. 41 patients (85.4%), have positive cultures , 7 patients (14.6%) have negative cultures. 24 patients (58.1%) have only one agent was E.Coli and it was sensitive to Tobramycine , Amikacin , Metilmycin , İmipenem , Ceftriaxon , Ciprofloxacin , Cefatozine and it has resistant to Eritromicine , Tetracyclin and Ampicilline.

The demonstration of microlitiasis in patients who have no macroscopic stones may be useful in searching of the reasons of symptoms. The patients who have microlitiasis almost have biliary infections. The most encountered agent is E.Coli and these patients after have calcium bilirubin granuls. Sphincterotomy may be useful for patients who have microlitiasis

K A Y N A K L A R

1. Atmaca , N.S. : Safra taşlarının tıbbi tedavisi. Ankara , 1993.
2. Benjoseph , D. , Markova , B. , Bobtcheva , Z. : Biliary Tract bakterial pathogens and their Susceptibility to Antimicrobial Agents. Higher Medical School , Sofia , Bulgaria.
3. Buscail , L. , Escourrou , J. , Delvaux , M. , Guimbaud , R. , Nicolet , T. , Frexinos , J. , Ribet , A. : Microscopic Examination of Bile Directly Collected during Endoscopic Cannulation of the Papilla. Diseases and sciences , 37 : 116 - 120 , 1992.
4. Cetta , F. : The Role of bacteria in Pigment Gallstone Disease. Ann. Surg. , 213 : 315 - 325 , 1991.
5. Cooper , A.D. : Metabolic Basis of Cholesterol Gallstone Disease. Gastroenterology , 20 : 21 - 42 , 1991.
6. Dökmeci , A. : Koledok taşı. Gastroenteroloji. Derleyen : Aktan , H. Ankara , 1993 , 359 - 360.
7. Gollish , S.H. , Burnstein , M.J. , Ilson , R.G. , Petrunka , C.N. , Strasberg , S.M. : Nucleation of Cholesterol Monohydrate crystals from Hepatic and Gall-bladder Bile of Patients with Cholesterol Gallstones. Gut , 24 : 836 - 844 , 1983.
8. Gözdaşoğlu , R. : Klinik Gastroenteroloji Tanı - Tedavi. Ankara , 1992 , 317 - 326.
9. Holzbach , R.T. , Busch , N. : Nucleation and growth of Cholesterol Crystals. Gastroenterology , 91 : 703 - 712 , 1986.

10. Janowitz , P. , Swobodnik , W. , Wechsler , J.G. , Zöller , A. , Kuhn , K. , Ditschuneit , H. : Comparison of Gallbladder Bile and Endoscopically Obtained Duodenal Bile. *Gut* , 31 : 1407 - 1410, 1990.
11. Lesmana , L.A. , Akbar , N. , Suleiman ,A. , Noer , H.M.S. , Rahim , A. : Biliary Microflora in Symptomatic Choledocholithiasis. Dept. of Medicine and Microbiology. Univ. of Indonesia , Jakarta , Indonesia.
12. Marks , J. W. , Bonorris , G. : Intermittency of Cholesterol Crystals in Duodenal Bile from Gallstone Patients. *Gastroenterology* , 87 : 622 - 627 , 1984.
13. Marks , J. W. , Broomfield , P. , Bonorris , G. , Schoenfield , L. : Factors Affecting the Measurement of Cholesterol Nucleation in Human Gallbladder and Duodenal Bile. *Gastroenterology* , 101 : 214 - 219 , 1991.
14. Mateva , L. , Alexiev , A. , Matineheva , R. , Markova , B., Krastev , Z. : Severty of Biliary Tract Infection (BTI) and Antibacterial Treatment. Higher Medical School, Sofia, Bulgaria.
15. Noerptolemos , J.P. , Davidson , B.R. , Winder , A.F. , Vallance , D. : Role of Duodenal Bile Crystal Analysis in the investigation of Idiopathic Pancreatitis. *Br. J. Surg.* , 75: 450- 453 , 1988.
16. Ramond , M.J. , Dumont , M. , Belghiti , J. , Erlinger , S. : Sensitivity and Specifity of Microscopic Examination of Gallbladder Bile for Gallstone Recognition and Identification. *Gastroenterology* , 95 : 1339- 1343 , 1988.
17. Ros , E. , Navarro , S. , Fernandez , I. , Reixach , M. , Ribo , J. M. , Rodes , J. : Utility of Biliary Microscopy for the Prediction of the Chemical Composition of Gallstones and the outcome of Dissolution Therapy with Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* , 91 : 703- 712 , 1986 .

18. Sarıtaş ,Ü. , Yılmaz , U. , Yıldırım , B. , Koşal , Y. , Temuçin , G. , Şahin , B. : Koledok Taşlarının Değerlendirilmesinde Endoskopik Ultrasonografinin Değeri. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Abstract Kitabı , S 88 , 1994.
19. Şahin , B. : Colelitiyazis . Gastroenteroloji . Derleyen Aktan , H. Ankara , 1988 , 350- 353.
20. Telatar , H. , Şimşek , H. : Safra Taşları ve Tıbbi Tedavisi . Gastroenteroloji , 4. Cilt , Ankara , 1993.
21. Türksöz , A. , Nak , S. G. , Gülten , M. , Dolar , E. , Öztürk , M. , Memik , F. : Sessiz Safra Taşlarının Ursodeoksikolik Asit ile Tedavisi. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi , S 4 , 1994.
22. Vardereleli , E. , Sarıçam , T. , Yavuz , H. , Entok , E. , Erenoğlu , E. : Safra Kesesi Motilitesi ve Kolelitiyazis . XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi , P 292 , 1994.
23. Yong , F. L. , Norman , W. , Moody , F. G. : Effect of Bile Diversion and Sphincterotomy on Gallbladder Muscle Contractility and Gallstone Formation. The American Jurnal of Surgery , 162 : 31- 35 , 1991.