

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CANLI DONÖRDEN KARACİĞER TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARIN
SAFRA YOLU MİKROORGANİZMA PROFİLİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Dr. Abdullah YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2020

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CANLI DONÖRDEN KARACİĞER TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARIN
SAFRA YOLU MİKROORGANİZMA PROFİLİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Dr. Abdullah YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erkan PARLAK

ANKARA
2020

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi birikimi ve deneyimiyle yanımda olan, fikir ve önerilerini benimle paylaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Erkan Parlak'a, tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Gökhan Metan ve Prof. Dr. Devrim Akıncı'ya,

Tez sürecimde verdikleri desteklerinden ötürü Dr. Mehmetcan Atak'a ve Dr. Zahit Taş'a

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan tüm saygıdeğer hocalarım, uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Üniversite yıllarından beri sabırlı desteğini her daim hissettiğim, uzun ve keyifli bu yolu anlamlı kılan yol arkadaşım, eşim Dr. Döndü Nilay Yıldırım'a,

Tüm hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, sonsuz güvenleri ile hep yanımda duran anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Abdullah YILDIRIM

Ankara, 2020

ÖZET

Yıldırım A, Canlı Donörden Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastaların Safra Yolu Mikroorganizma Profili ve Antibiyotik Duyarlılıkları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2020 Canlı vericili karaciğer nakilli

(CVKN) hastalar hem hiler darlıklı hem de kullandıkları ilaçlarla immünsüprese oldukları için özel bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı CVKN hasta grubunda endoskopik veya perkütan girişim sonrası gelişen bakteriyemi ve kolanjit durumunda safra ve kan kültürlerinden elde edilecek mikroorganizma profilini ve mikroorganizmaların direnç profili belirlemektir. Çalışmaya 01 Ocak 2017 ile 31 Haziran 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERKP) ve/veya Perkütan Transhepatik Biliyer Drenaj (PTBD) yapılan CVKN hastalar taranarak, bu hastalar arasından kolanjit tablosu veya bakteriyemisi olan toplam 24 hasta [9 (%37,5) kadın, ortalama yaş 56 (32-69)] alınmıştır. Kontrol grubu olarak da ERKP ve/veya PTBD yapılan hastalar taranarak kolanjit tablosu veya bakteriyemisi olan toplam 70 hasta [36 (%51,4) kadın, ortalama yaş 63 (22-95)] alınmıştır.

CVKN hastalarında safra kültüründe polimikrobiyal üreme (%65,2), kontrol grubuna (%38,2) oranla daha yüksek saptandı. Kontrol grubunda monomikrobiyal üremenin daha fazla olduğu görüldü (Kan kültüründe %33,3 x %61,8 ve safra kültüründe %17,4 x %44,1). Her iki grupta da üremelerde gram negatif mikroorganizma hakimiyeti saptandı. Safra kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa* üremesi sıklığı [%45,5 x %23,5 ve p=0,086] CVKN'li hastalarda, herhangi bir kültürde *Escherichia coli* üreme sıklığı kontrol grubunda [%68 x %30,4 ve p=0,003] daha yüksek saptandı. Herhangi bir kültürde üreyen gram pozitif mikroorganizmalara bakıldığında *Enterococcus faecium*'un CVKN hastalarda daha sık üreme eğilimi görüldü (%47,8 x %26,5 ve p=0,097).

CVKN'li hastalarda gram pozitif mikroorganizmalarda antibiyotik direncinin daha fazla olduğu görüldü. Çoklu ilaç direnci (ÇİD) [Kan ve safra kültürlerinde sırasıyla %75 x %22,2 ve %53,3 x %21,4] ve ekstrem ilaç direnci (EİD) [Kan ve safra kültürlerinde

sırasıyla %75 x %11,1 ve %53,3 x %7,1] saptandı. ÇİD gram pozitif mikroorganizmalar incelendiğinde en sık üreyenin *E.faecium* olduğu görüldü. CVKN grubunda %39,1 (9/23) ve kontrol grubunda %6,3 (2/32) ÇİD *E.faecium* üremesi saptandı.

Gram negatif mikroorganizmalar açısından değerlendirildiğinde ÇİD ve EİD her iki grupta da yüksek oranda görüldü. CVKN ve kontrol gruplarında ÇİD [Kan ve safra kültürlerinde sırasıyla %100 x %86 ve %77,3 x %79,4] ve EİD [Kan ve safra kültürlerinde sırasıyla %100 x %69,8 ve %77,3 x %70,6] saptandı. ÇİD gram negatif mikroorganizmalar incelendiğinde *E.Coli*'nin kontrol grubunda daha sık olduğu gözlemlendi. CVKN grubunda %30,4 (7/23) ve kontrol grubunda %57,8 (26/45) ÇİD *E.Coli* üremesi saptandı.

Antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde CVKN grubunda safra kültüründe üreyen *E.faecium*'un ampisilin duyarlılığı %11,1 (1/9) olarak görüldü. CVKN grubunda glikopeptid direnci saptanmadı. Gram negatif mikroorganizmalar açısından değerlendirildiğinde CVKN hastalarında safra kültüründe üreyen *P.aeruginosa*'nın sırasıyla karbapenem ve amikasin duyarlılığı %28,6 (2/7) ve %85,7 (6/7) olarak görüldü.

CVKN hastalarında gelişen kolanjitin ampirik tedavisinde merkezlerin epidemiyolojik verileri göz önüne alınarak glikopeptid grubu antibiyotik tedavisi içeren rejimlerin başlanması uygun görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: karaciğer nakli, kolanjit, bakteriyemi, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, ercp

ABSTRACT

Yıldırım A, Biliary Tract Microorganism Profile and Antibiotic Susceptibility of Patients with Liver Transplantation from a Living Donor, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2020

Living donor liver transplant (LDLT) patients constitute a special group of patients because they have the biliary hilar stricture and are immunosuppressed with the drugs they use. The study aims is to determine the microorganism profile to be obtained from bile and blood cultures and the resistance profile of microorganisms in the case of bacteremia and cholangitis developing after endoscopic or percutaneous intervention in a LDLT patient group.

A total of 24 patients with cholangitis or bacteremia [9 (37.5%) women, median age 56 (32-69)] were included in the study by screening LDLT patients who underwent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) and / or Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage (PTBD) at Hacettepe University Faculty of Medicine Adult Hospital between January 1, 2017 and June 31, 2020. As the control group, patients who underwent ERCP and / or PTBD were screened and a total of 70 patients [36 (51.4%) women, median age 63 (22-95)] with cholangitis or bacteremia were included.

Polymicrobial growth in bile culture (65.2%) in patients with LDLT was higher than the control group (38.2%). Monomicrobial growth was higher in the control group (33.3% x 61.8% in blood culture and 17.4% x 44.1% in bile culture). Gram negative microorganism predominance was detected in the growths in both groups. Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* growth in bile cultures (45.5% x 23.5% and $p = 0.086$) in patients with LDLT and the frequency of growth of *Escherichia coli* in any culture in the control group (68% x 30.4% and $p = 0.003$) higher detected. When gram positive microorganisms grown in any culture were examined, the tendency of *Enterococcus faecium* to grow more frequently in LDLT patients was observed (47.8% x 26.5% and $p = 0.097$). It was observed that antibiotic resistance was higher in gram positive microorganisms in patients with LDLT. Multidrug resistance (MDR) (75% x

22.2% and 53.3% x 21.4% in blood and bile cultures, respectively) and extended drug resistance (XDR) (75% x 11.1% in blood and bile cultures, respectively and 53.3% x 7.1%). When MDR gram positive microorganisms were examined, it was seen that the most common growth was *E.faecium*. MDR *E.faecium* growth was detected in 39.1% (9/23) in the LDLT group and 6.3% (2/32) in the control group. When gram-negative microorganisms were examined, MDR and XDR were seen at high rates in both groups. MDR in LDLT and control groups (100% x 86% and 77.3% x 79.4% in blood and bile cultures, respectively) and XDR [100% x 69.8% and 77.3 x 70.% in blood and bile cultures, respectively] were detected. When MDR gram negative microorganisms were examined, it was observed that *E. Coli* was more common in the control group. MDR *E. Coli* growth was detected in 30.4% (7/23) in the LDLT group and 57.8% (26/45) in the control group.

When the antibiotic susceptibilities were examined, the ampicillin sensitivity of *E.faecium* grown in bile culture in the LDLT group was found to be 11.1% (1/9). No glycopeptide resistance was detected in the LDLT group. When Gram-negative microorganisms were evaluated, carbapenem and amikacin sensitivity of *P.aeruginosa* grown in bile culture in LDLT patients was found to be 28.6% (2/7) and 85.7% (6/7), respectively.

In the empirical treatment of cholangitis developing in patients with LDLT, it is considered appropriate to initiate regimens including glycopeptide group antibiotic therapy, considering the epidemiological data of the centers.

Keywords: liver transplantation, cholangitis, bacteremia, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ercp

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
RESİMLER	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Transplantasyon	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Transplantasyon Tarihçesi	2
2.1.3 Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları	4
2.1.4 Karaciğer Transplantasyonu Kontraendikasyonları	6
2.1.5 Karaciğer Transplantasyon için Hasta Seçimi ve Transplant Öncesi Değerlendirme	6
2.1.6 Donör Seçimi	10
2.1.7 Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonunda Cerrahi Yaklaşım	11
2.1.8 İmmünsüpresif Tedaviler	12
2.1.9 Operasyon Sonrası Komplikasyonlar	16
2.2 Kolanjit	23
2.2.1 Tanım	23
2.2.2 Etiyoloji	24
2.2.3 Patofizyoloji	25
2.2.4 Klinik Bulgular	25
2.2.5 Laboratuvar Tetkikleri	26
2.2.6 Görüntüleme Tetkikleri	26

2.2.7 Tanı Kriterleri	28
2.2.8 Ayırıcı Tanı	30
2.2.9 Tedavi	32
3.BİREYLER ve YÖNTEM	42
3.1 Bireyler	42
3.2 Çalışma Protokolü	42
3.2.1 Değerlendirilen Laboratuvar Tetkikleri	43
3.3 Tanımlar	43
3.3.1 Kùltürlerin Alınması	44
3.4 Araştırmanın Etik Kurul Onayı	45
3.5 İstatiksel Yöntemler	45
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMA	67
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	74
7.KAYNAKLAR	76
8.EKLER	
Ek-1. Etik Kurul Onayı	

KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

AD: Anastomoz Darlıkları

ADD: Anastomoz Dışı Darlıklar

AFP: Alfa Fetoprotein

AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu

AKG: Arteriyal Kan Gazı

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATG: Antitimosit Globülin

AZA: Azatioprin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-Reaktif Protein

CVKN: Canlı Vericili Karaciğer Nakli

ÇİD: Çoklu İlaç Direnci

DM: Diabetes Mellitus

EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği

EBS: Endoskopik Biliyer Stent

EBV: Epstein-Barr Virüs

EİD: Genişletilmiş İlaç Direnci

EKG: Elektrokardiyografi

EML: Endoskopik Mekanik Litotripsi

ENBD: Endoskopik Nazobiliyer Drenaj

EPBD: Endoskopik Papiller Balon Dilatasyonu

ERKP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EST: Endoskopik Sfinkterotomi

ETBD: Endoskopik Transpapiller Biliyer Drenaj
EUS-BD: Endoskopik Ultrasonografi Kılavuzluğunda Biliyer Drenaj
EUS: Endoskopik Ultrasonografi
GGT: Gama-Glutamil Transpeptidaz
GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HAT: Hepatik Arter Trombozu
HBV: Hepatit B Virüsü
HCC: Hepatosellüler Karsinom
HCV: Hepatit C Virüsü
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HPS: Hepatopulmoner Sendrom
HRS: Hepatorenal Sendrom
HT: Hipertansiyon
IL2-RA: İnterlökin-2 Reseptör Antagonisti
INR: International Normalized Ratio
IV: İntravenöz
IVK: İnferior Vena Kava
İGST: İnterferon Gama Salınım Testi
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KNİ: Kalsinörin inhibitörleri
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRE: Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae*
KVKN: Kadavra Vericili Karaciğer Nakli
MELD: Model of End Stage Liver Disease
MKA: Mıknatıs Kompresyon Anastomozu
MMF: Mikofenolat Mofetil
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKP: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

NODAT: New Onset Diabetes After Transplantation

PBS: Primer Biliyer Siroz

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

PTBD: Perkütan Transhepatik Biliyer Drenaj

PTK: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi

PTZ: Protrombin Zamanı

PVT: Portal Ven Trombozu

TDT: Tüberkülin Deri Testi

TG07: Tokyo Rehberi 2007

TG13: Tokyo Rehberi 2013

TG18: Tokyo Rehberi 2018

TIPS: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

TİD: Tüm İlaçlara Direnç

TİT: Tam İdrar Tetkiki

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

UDKA: Ursodeoksikolik Asit

USG: Ultrasonografi

VRE: Vankomisin Dirençli Enterokok

VZV: Varisella Zoster Virüs

ŞEKİLLER**Sayfa****Şekil 4.1** Hastaların Kullandığı İmmünsüpresifler

49



TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları	5
Tablo 2.2 Karaciğer Transplantasyonu Kontraendikasyonları	6
Tablo 2.3 Akut Kolanjit Etiyolojisi	24
Tablo 2.4 TG18/TG13 Akut Kolanjit Tanı Kriterleri	29
Tablo 2.5 TG18/TG13 Akut Kolanjit İçin Şiddet Değerlendirme Kriterleri	30
Tablo 2.6 Akut Biliyer Enfeksiyon Tablosundaki Hastaların Safra Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar	34
Tablo 2.7 Akut Biliyer Enfeksiyon Tablosundaki Hastaların Kan Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar	34
Tablo 2.8 Akut Biliyer Enfeksiyonlarda Antibiyotik Rejimleri	36
Tablo 4.1 Demografik Özellikler	48
Tablo 4.2 Laboratuvar Verileri	50
Tablo 4.3 Hastalara Yapılan İşlemler	51
Tablo 4.4 Enfeksiyon Risk Faktörleri	52
Tablo 4.5 Kan Kültürü Üreme Özellikleri	53
Tablo 4.6 Safra Kültürü Üreme Özellikleri	53
Tablo 4.7 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Özellikleri	54
Tablo 4.8 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmalar	55
Tablo 4.9 Herhangi bir Kültürde Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmalar	55
Tablo 4.10 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmalar	56
Tablo 4.11 Herhangi bir Kültürde Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmalar	57
Tablo 4.12 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmaların Direnç Özellikleri	58
Tablo 4.13 Kan veya Safra Kültüründe Üreyen ÇİD Gram Pozitif Mikroorganizmalar	58
Tablo 4.14 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmaların Direnç Özellikleri	59
Tablo 4.15 Kan veya Safra Kültüründe Üreyen ÇİD Gram Negatif	60

Mikroorganizmalar

Tablo 4.16 Kan Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları	61
Tablo 4.17 Kan Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları	62
Tablo 4.18 Safra Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları	63
Tablo 4.19 Safra Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları	64
Tablo 4.20 Uygun antibiyotik tedavisi başlanma	65
Tablo 4.21 Kolanjit Tedavisinin Seyri	66

RESİMLER*

	Sayfa
Resim 1 Kadavra vericili hastada anastomoz darlığı	20
Resim 2 Canlı vericili hastada anastomoz darlığı.	21
Resim 3 Non-anastomotik darlık	22
Resim 4 İnternal-eksternal biliyer drenaj	38
Resim 5 Plastik stentle endoskopik drenaj	39
Resim 6 Plastik stentle kombine tam kaplı metal stentle endoskopik drenaj	40
Resim 7 Nazobiliyer drenaj	40

*Çalışmada kullanılan resimler merkezimiz ERKP arşivinden alınmıştır.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer nakli; beyin ölümü gerçekleşmiş (kadavra vericili karaciğer nakli, KVKN) ya da tamamen sağlıklı insanlardan (canlı vericili karaciğer nakli, CVKN) normal fonksiyonları devam eden karaciğer dokusunun tamamının ya da bir kısmının alınıp kronik karaciğer hastalığı olan veya akut fulminan karaciğer yetmezliği gelişen seçilmiş vakalardaki hastalıklı karaciğer dokusu ile değiştirilmesidir (1). Ülkemizde karaciğer nakline ihtiyaç duyan hastaların sayısındaki artış, bağış yapılmasındaki azlığa bağlı olarak kadavra sayısında yetersizlik ve bekleme listesindeki ölüm sayısında artış nedeniyle CVKN uygulaması giderek artmaktadır.

CVKN yapılan hastalarda biliyer komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. O kadar ki bu komplikasyon karaciğer naklinin 'aşıl tendonu' olarak isimlendirilmektedir. En sık görülenler biliyer darlıklar, biliyer kaçaklar ve safra yolunda taş hastalığıdır. Karaciğer nakli sonrası gelişen biliyer komplikasyonlarda 3 tedavi yaklaşımı söz konusudur: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERKP), Perkütan Transhepatik Biliyer Drenaj (PTBD) veya cerrahi. Birçok merkezde -merkezin deneyimine göre- öncelik cerrahi dışı yöntemler olmaktadır. Hastaların önemli bir kısmında endoskopik ve perkütan yöntemlerin kombinasyonu gerekebilmektedir.

CVKN'li hastalar hem hiler darlıklı hem de kullandıkları ilaçlarla immünsüprese oldukları için özel bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda hem endoskopik hem de perkütan yöntemlerin –diğer kendilerine has komplikasyonlarının yanında- önemli bir komplikasyonu işlem sonrası gelişen kolanjit tablosudur. Bu çalışmanın amacı CVKN hasta grubunda endoskopik veya perkütan girişim sonrası gelişen bakteriyemi durumunda safra ve kan kültürlerinden elde edilecek mikroorganizma profilini ve antibiyotik duyarlılıkları belirlemek ve ampirik ve/veya tedavi edici antibiyotik seçimine ışık tutmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Transplantasyon

2.1.1 Tanım

Transplantasyon, canlı hücre veya dokuların donörden alıcıya aktarılması ve fonksiyon görecektir şekilde alıcıda yaşamasını sağlayan tüm işlemleri kapsayan multidisipliner tedavi şeklidir (2). Organ donörü kadavra ya da yaşayan kişi olabilir. Organ nakli ortotopik (donör organın normal anatomik yerine yerleştirilmesi) veya heterotopik olarak (donör organın farklı bir anatomik lokalizasyona yerleştirilmesi) yapılabilir. Ortotopik nakillerde hasta organın uygun şekilde çıkartılması gerekir (kalp, akciğer, karaciğer ve ince bağırsak). Heterotopik nakillerde ise hastalıklı organ çıkartılmadan nakil yapılır (böbrek ve pankreas). Alıcı ve donör arasındaki immünolojik benzerliklere göre nakiller üç ana başlığa ayrılır; (a) Ototransplantasyon: Hücre, doku veya organların, vücudun bir yerinden alınıp başka bir anatomik bölgesine nakledilmesidir. İmmünsüpresif tedavi gerektirmez. Deri, arter, ven, kemik, kıkırdak, sinir, paratiroid bez veya adacık hücre transplantasyonu örnek gösterilebilir. (b) Allotransplantasyon: Aynı türün genetik olarak farklı bireyleri arasında yapılan hücre, doku veya organ naklidir. Alıcının immün sistemi, donör organı yabancı cisim olarak tanır ve bu sebeple organ reddini önlemek için immünsüpresif tedavi gereklidir. (c) Xenotransplantasyon: Farklı türler arasındaki hücre, doku veya organ naklidir. Günümüzde hayvandan insana nakil konusundaki çalışmalar, enfeksiyöz ve immünolojik konuların net anlaşılabilmesi sebebiyle deneysel olarak devam etmektedir (3).

2.1.2 Transplantasyon Tarihçesi

Transplantasyon literatürü incelendiğinde, insanlık tarihinde organ nakli hayali milattan önce beşinci yüzyıldaki Çin mitolojilerine kadar uzanmaktadır. Birçok organ transplantasyonu denense de, immünolojik yanıtların bilinmemesi ve cerrahi tekniklerdeki yetersizlik sebebiyle başarılı olunamamıştır. Birçok başarısız girişim sonrası, ilk olarak 1818 yılında İngiliz kadın doğum uzmanı James Bundell tarafından

doğum sonrası kanaması olan bir anneye kocasından kan nakli yapılmış ve bu nakil insandan insana ilk başarılı doku nakli olarak kabul edilmiştir. 1900 yılında ise daha sonra Nobel ödülün alan Alman Karl Landsteiner tarafından kan grupları keşfedilmiştir (4). Yine 20. yüzyılın başında Fransız cerrah Alexis Carrel ilk defa damar anastomoz tekniklerini geliştirerek, transplantasyon cerrahisinde yeni bir dönemin kapısını aralamıştır (5). Rus cerrah Yu Yu Voronoy 1936 yılında ilk defa kadavradan insana böbrek nakli yaparak literatüre geçmiştir fakat immünsüpresif mekanizmalarının bilinmemesi sebebiyle nakil başarısız olmuştur (6). İngiliz bilim adamı Medawar tarafından 1940'lı yıllarda deri greftleri üzerinde yapılan çalışmalar ile transplantasyon ve immünolojik temeli üzerine çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmalar transplant immünobiolojisinde devrim niteliği taşımaktadır (7). İlk başarılı organ transplantasyonu, Joseph E. Murray tarafından 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında yapılan böbrek transplantasyonu olarak kabul edilmektedir (8). Transplantasyon tarihindeki en önemli aşamalardan biri de, immünsüpresif ilaçların klinikte uygulanmaya başlanmasıdır. Tüm vücut ışınlama, 6-merkaptopürin ve kortikosteroid kullanımı sonrası azatioprinin immünsüpresif tedavi olarak keşfi ile birlikte modern transplantasyon dönemi başlamıştır (9).

Karaciğer transplantasyonu ile ilgili ilk çalışmalar, 1952 yılında İtalyan cerrah Vittorio Staudacher'in köpeklerde karaciğer nakli tekniğini ilk defa tarif etmesi ile başladı. C.Stuart Welch 1955 yılında köpeklerde ilk heterotopik transplantasyonu gerçekleştirmiştir (10). İnsanda ilk karaciğer nakli 1963 yılında Thomas Starzl tarafından Colorado Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir (11). Takip eden yıllarda nakil yapılacak kadavra azlığı sebebi ile canlı vericiden nakil araştırmaları başlamıştır. İlk başarılı CVKN 1989 yılında Strong ve arkadaşları tarafından biliyer atrezili bir çocuğa annesinden yapılmıştır (12). Ichida ve arkadaşları, 1993 yılında primer biliyer siroz (PBS) tanılı bir kadın hastaya ilk defa yetiştikten yetiştikine sol lob naklini gerçekleştirmişlerdir (13). İlk sağ lob nakli ise Yamaoka ve arkadaşları tarafından 1994 yılında konjenital biliyer atrezili bir çocuğa annesinden gerçekleştirilmiştir (14).

Ülkemizde ilk başarılı organ nakli, Mehmet Haberal ve ekibi tarafından 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde canlı donörden böbrek nakli yapılarak gerçekleştirilmiştir. 1988 yılında ise yine Haberal ve ekibi tarafından ilk ortotopik karaciğer nakli kadavradan gerçekleştirilmiştir. İlk CVKN ise 1990 yılında yine Haberal ve ekibi tarafından yapılmıştır (15).

2.1.3 Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları

Kronik viral hepatitlerin antiviral ilaçlarla ve PBS'un ursodeoksikolik asit (UDKA) ile tedavisi birçok kronik karaciğer hastasının seyrini olumlu yönde etkilemiştir; fakat asit, hepatik ensefalopati veya kanser gibi ciddi siroz komplikasyonları geliştiğinde tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Kompanse siroz ile takip edilen birçok hasta zaman içinde sepsis veya böbrek yetmezliği ile hızlıca dekompanse hale gelebilmektedir.

Genel olarak geri dönüşümsüz karaciğer hastalığının herhangi bir formu karaciğer transplantasyonuna adaydır. Endikasyonları 3 ana başlık altında toplayabiliriz; akut karaciğer yetmezliği, geri dönüşümsüz karaciğer hasarı gelişmiş son dönem karaciğer yetmezlikleri ve karaciğer kanserli hastalar. Tablo 2.1'de karaciğer transplantasyonu endikasyonları gösterilmiştir (16).

Günümüzde karaciğer nakil endikasyonunun saptanmasında ve hastaların nakil için listelenmesinde Model of End Stage Liver Disease (MELD) skoru kullanılmaktadır. Bu modelleme ilk olarak 2000 yılında Malinchoc ve arkadaşları tarafından transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yerleştirilen hastaların 3 aylık mortalitesini öngörmek için tasarlanmıştır (17). Orijinal modelde serum bilirubin, serum kreatinin, International Normalized Ratio (INR) ve karaciğer hastalığının etiyolojisi değişkenleri kullanılmaktaydı. Daha sonra bu modellemeden karaciğer hastalığının etiyolojisi değişkeni çıkartıldı (18). MELD skorlaması ile organ nakil sırasında bekleyen hastalardaki mortalitenin azaldığı ve bekleme sürelerinin kısaldığı gözlenmiştir. (19). 2016 yılında MELD skorlamasına serum sodyum değeri değişkeni de eklenmiştir (MELD-Na). MELD skoru 15'in altında olan hastalarda yapılan

çalışmalarda karaciğer naklinin yaşam süresini uzatmada başarılı olmadığı gösterilmiştir (20). Bu sebeple MELD skoru 15 ve üzerinde olan hastalar ulusal kadaverik nakil listesine kaydedilmektedir (21).

Tablo 2.1 Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları (16)

-Akut karaciğer yetmezliğı
-Kronik non-kolestatik karaciğer hastalıkları • Kronik B hepatiti • Kronik C hepatiti • Otoimmün hepatit • Alkolik karaciğer hastalığı
-Kolestatik karaciğer hastalıkları • Primer biliyer siroz • Primer sklerozan kolanjit • Biliyer atrezi • Alagille sendromu • Kistik fibrozis • Progresif familial intrahepatik kolestaz
-Karaciğer sirozuna neden olan metabolik hastalıkları • Wilson hastalığı • Alfa-1 antitripsin eksikliği • Tirozinemi • Herediter hemokromatozis • Non-alkolik steatohepatit • Glikojen depo hastalıkları
-Karaciğer dışı ağır hastalığa neden olan ve karaciğer nakli ile düzelebilen metabolik hastalıkları • Üre siklusu enzim defektleri • Dallı zincir aminoasit hastalıkları • Primer oksalüri • Familial amiloidozis
-Primer karaciğer tümörleri • Hepatosellüler kanser • Hepatoblastoma • Fibrolamellar hepatosellüler kanser • Hemanjiyoendotelyoma
-Diğer • Budd-Chiari sendromu • Metastatik nöroendokrin tümör • Polikistik karaciğer hastalığı
-Retransplantasyon

2.1.4 Karaciğer Transplantasyonu Kontraendikasyonları

Karaciğer transplantasyonu kontraendikasyonları mutlak ve göreceli olmak üzere iki gruba ayrılır. Tablo 2.2’de karaciğer transplantasyonu kontraendikasyonları gösterilmiştir (22).

Tablo 2.2 Karaciğer Transplantasyonu Kontraendikasyonları (22)

-Mutlak Kontraendikasyonlar • Kontrolsüz ekstrahepatobiliyer sistem enfeksiyonu • Aktif, tedavi edilmemiş sepsis • Yaşamı tehdit eden düzeltilmemiş konjenital anomali • Aktif olarak madde veya alkol kullanımı • İleri dönem kardiyopulmoner hastalık • Aktif ekstrahepatobiliyer malignensi (Cildin melanom dışı kanseri hariç) • Karaciğere metastaz yapmış malignensiler • Kolanjiyosarkom • Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) • Hayatı tehdit eden sistemik hastalık varlığı
-Göreceli Kontraendikasyonlar • Yaş > 70 • Geçirilmiş hepatobiliyer cerrahi öyküsü • Portal ven trombozu • Karaciğer hastalığı ile ilişkisiz böbrek yetmezliği • Geçirilmiş ekstrahepatobiliyer malignensi öyküsü (Cildin melanom dışı kanseri hariç) • Ciddi obezite • Şiddetli malnutrisyon • Medikal uyumsuzluk • HIV seropozitifliği ile birlikte HIV viremisi olması ya da CD4 < 100/μL • İntrahepatik sepsis • Sağdan sola intrapulmoner şanta bağlı şiddetli hipoksemi ($pO_2 < 50$ mmHg) • Şiddetli pulmoner hipertansiyon (Ortalama pulmoner arter basıncı > 35 mmHg) • Kontrolsüz psikiyatrik hastalık

2.1.5 Karaciğer Transplantasyon için Hasta Seçimi ve Transplant Öncesi Değerlendirme

Transplantasyon endikasyonu konulan her hasta; genel cerrahi, gastroenteroloji, psikiyatri, diyetisyenlik, sosyal hizmetler, merkezin organ nakli

birimi ve komorbiditelerine göre ek bölümlere konsülte edilmeleri gereklidir. Altta yatan hastalığın transplantasyona kadar olan süreçte tedavisi planlanmalı ve operatif olarak hastanın transplantasyon uygunluğu incelenmelidir. Bu sürecin zaman alabileceği göz önüne alınarak sirozlu bir hastada MELD skoru > 9 ya da asit, varis kanaması, ensefalopati gibi majör dekompanzasyon bulgularından herhangi biri gelişmiş ise transplantasyon hazırlığı için hasta nakil merkezine yönlendirilmelidir.

Klinik Değerlendirme

Transplantasyon öncesi hazırlıkta ilk olarak hastadan ayrıntılı anamnez alınır ve detaylı fizik muayenesi yapılır. Laboratuvar tetkikleri olarak hemogram, ABO ve Rh kan grubu tiplendirilmesi, karaciğer ve böbreğin biyokimyasal incelemesi, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, koagülasyon parametreleri, başta Alfa Fetoprotein (AFP) olmak üzere yaşına ve cinsiyetine uygun tümör belirteçleri, Tam İdrar Tetkiki (TİT), Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr Virüs (EBV), Varisella Zoster Virüs (VZV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatit A (HAV), Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV) ve Sifiliz serolojileri gönderilmelidir. Bu temel tetkiklerin dışında transplantasyon merkezinin kendi pratiklerinde ek tetkikler olabilmektedir (23).

Kardiyak Değerlendirme

Transplantasyon öncesi kardiyak değerlendirme hem hastanın operasyon için uygun olup olmadığı hem de transplantasyon sonrası sağkalımı belirleme açısından oldukça önemlidir (24). Öncelikle tüm hastalara olası iskemik bulguların, kardiyak aritmilerin ve ileti bozukluklarının belirlenmesi için elektrokardiyografi (EKG) çekilir. Her hasta koroner arter hastalığı (KAH), duvar hareket bozuklukları, kalp kapak fonksiyonları, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, kardiyomiyopati ve pulmoner hipertansiyon açısından transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilmelidir. Noninvazif kardiyak stres testleri 40 yaş üzerinde veya 40 yaş altında olup kardiyak risk faktörleri bulunan (Hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içmek ve aile öyküsü) hastalara yapılmalıdır (25). Bazı sirotik hastalar standart egzersiz testlerini yapamamaktadır, bu hastalara adenoazin, dobutamin veya dipiridamol ile

farmakolojik stres testleri yapılabilir. Eğer noninvazif stres testlerinde anormallik saptanırsa koroner anjiyografi yapılması gerekir fakat bu hastalarda gelişebilecek kanama komplikasyonları ve kontrast ilişkili nefropati açısından dikkatli olmak gereklidir. TTE ile bakılan sistolik pulmoner arter basıncı ≥ 45 mmHg ise sağ kalp kateterizasyon endikasyonu bulunmaktadır (23).

Pulmoner Değerlendirme

Transplantasyon öncesi pulmoner değerlendirmede hastalara akciğer grafisi, parmak ucundan pulse oksimetre ile saturasyon bakılması ve solunum fonksiyon testleri rutin olarak yapılmalıdır. Aile öyküsü ve sigara içme öyküsü gibi risk faktörleri varlığında bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer görüntülemesi yapılmalıdır. Eğer hepatosellüler karsinom (HCC) sebebiyle nakil yapılacaksa da toraks BT ile olası akciğer metastazı açısından da değerlendirmek gereklidir. Kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyon varlığında, nakil öncesi araştırılması gereken durumlardan biri de hepatopulmoner sendromdur (HPS). Bu sendrom; karaciğer hastalığı, bozulmuş oksijenizasyon ve intrapulmoner vasküler anormalliklerle karakterize klinik bir sendromdur (26). HPS'da bozulmuş oksijenizasyonu göstermek için hastada yatarken ve ayakta arteryal kan gazı bakılmalıdır. Diğer tanı yöntemleri ise kontrastlı TTE, tekniyum işaretli makroagregre albümin sintigrafisi veya pulmoner anjiyografidir. Sıklıkla uzun dönem oksijen desteği ile karaciğer transplantasyonu sonrası düzelme beklenmektedir (27).

Renal Değerlendirme

Kronik karaciğer hastalığının bilinen en ciddi komplikasyonlarından birisi de hepatorenal sendromdur (HRS). Sirotik hastalarda renal fonksiyon bozuklukları mortaliteyi 7 kat arttırmaktadır (28). Her renal fonksiyon bozukluğu HRS ile ilişkilendirilmemelidir, sepsis, hipovolemi, aşırı diüretik kullanımı, parankimal renal hastalıklar ve post-renal patolojiler ekarte edilmelidir (29). Karaciğer sirozuna eşlik eden geri dönüşümsüz primer renal patoloji varlığında kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu düşünülmelidir (30).

Radyolojik Değerlendirme

Abdominal BT anjiyografi ile özellikle anatomik vasküler varyasyonlar, hepatik arter, portal ven, hepatik ven, olası kolletaral varlığı ve şantlar incelenir. Yer kaplayan lezyon ve HCC taraması için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) BT'ye göre daha üstündür (16). Vasküler yapılar gereklilik halinde Doppler ultrasonografi (USG) ile de incelenebilir.

Kanser Taraması

Transplantasyon öncesi adaylara yaş ve cinsiyetlerine uygun olarak kanser taraması yapılmalıdır. Kolonoskopi ile tarama 50 yaş üstü, ailede kolon kanseri öyküsü veya primer sklerozan kolanjit (PSK) varlığında yaştan bağımsız olarak yapılmalıdır. Serviks kanseri (Papanicolaou smear), meme kanseri (mamagrofi) ve prostat kanseri taramaları yapılmalıdır. Alkol tüketimi, sigara içimi gibi ek risk faktörleri varlığında uygun taramalar yapılır (21).

Enfeksiyon Taraması

Viral serolojik taramalar ile birlikte hastalara tüberküloz taraması da yapılmalıdır. Latent tüberküloz enfeksiyonu taraması için Tüberkülin Deri Testi (TDT) veya İnterferon Gama Salınım Testi (İGST) yapılmalıdır. Eğer latent tüberküloz enfeksiyonu saptanırsa nakil öncesi uygun doz ve ilaç ile tedavisi başlanmalıdır (31). HAV, HBV, pnömokok, influenza, difteri, boğmaca ve tetanoz aşıları tamamlanmalıdır. Nakil sonrası canlı aşı uygulaması kontraendike olduğu için, eğer daha önceden yapılmamışsa kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) aşısı ve suçiçeği aşısı nakil öncesinde yapılmalıdır (21).

Genel Taramalar

Hepatik osteodistrofi açısından tüm hastalarda preoperatif dönemde kalsiyum ve D vitamini düzeyi bakılmalı, eğer osteoporoz açısından risk faktörleri saptanırsa kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir (16).

Transplantasyon adayı her hastaya psikososyal değerlendirme açısından psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Doku ve organ nakli koordinatörlüğü tarafından süreç hakkında bilgilendirme ve eğitim verilmelidir.

2.1.6 Donör Seçimi

Artan tanı ve tedavi olanakları sayesinde günümüzde son dönem karaciğer hastalıklarının bilinen tek küratif tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Karaciğer transplantasyonu canlı ya da kadavra donörlerden yapılabilmektedir. 2019 yılında Amerika’da toplam 8896 adet karaciğer transplantasyonu yapılmıştır, bu nakillerin 8372 adeti kadavradan nakil (%94), 524 adeti ise canlı vericiden (%6) yapılmıştır (32). Ülkemizde ise 2019 yılında toplam 1776 adet karaciğer nakli yapılmıştır, bu nakillerin toplam 1344 adeti (%76) canlı vericiden nakildir (33).

Kadavradan Nakil

Yasalarla belirlenmiş ulusal kriterlere göre, gerekli klinik test ve muayeneler sonucu beyin ölümü tanısı konulmuş kadvralar potansiyel organ vericisi koşullarını taşıyıp taşımadıkları değerlendirilir (34). Kadavranın genel sağlık durumu, özgeçmiş, soygeçmiş, bilinen madde ve alkol alışkanlıkları, geçirdiği önemli cerrahi hastalıklar ve malignite öyküsü mutlaka irdelenmelidir. Malignite varlığında tek istisnayı kafa kaidesi dışına metastaz yapmayan beyin tümörleri oluşturmaktadır. Septisemi de nakil için kontraendikasyon oluşturmaktadır, kan ve idrar kültürü incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Kan grubu belirlenmelidir. HBV, HCV, HIV, CMV ve sifiliz serolojisi bakılmalıdır (35).

Canlı Vericili Nakil

Zamanla karaciğer nakline ihtiyaç duyan hasta sayısındaki artış, kadaverik organ bağışındaki yetersizlik ve bekleme listesindeki ölüm yüzdelerinin yüksek olması sebebiyle canlı vericiden nakil giderek daha sık yapılmaktadır. Ayrıca Asya ülkelerinde dini inançlar veya kültürel inanışlar sebebiyle daha az kadavra organ bağışı yapılmaktadır, bu sebeple bu ülkelerde daha sık CVKN yapılmaktadır (36). Canlı vericili

nakilde yapılacak ameliyatın elektif cerrahi olması ve planlı yapılması, uzun bekleme süresinden kaçınılmış olması, optimal kalitede organ seçimi alıcı açısından en önemli avantajlardır. Bir diğer avantajı ise soğuk iskemi süresinin CVKN’de daha kısa olmasıdır (37).

Sağlıklı ve gönüllülüğü olan 18 yaş üzeri ve 50 yaş altı bireyler potansiyel verici adayı olarak saptanır. İlk olarak kan grubu uyumu şartı aranır. Daha sonra detaylı anamnez ve fizik muayene yapılır. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, açlık ve tokluk kan glukozu, koagülasyon parametreleri, tümör belirteçleri, lipid profili, seruloplazmin düzeyi, ferritin, transferrin saturasyonu, alfa-1 antitripsin düzeyi, HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV ve sifiliz serolojisi, TİT, eğer verici kadın ise gebelik testi yapılır. Bazı merkezlerde hiperkoagülabilitate testleri ve karaciğer otoimmün belirteçlerini de rutin incelemeye almaktadır. Akciğer grafisi ve batın USG ile ilk değerlendirme yapılır. Portal fazlı spiral BT anjiyografi ile vasküler yapılar değerlendirilir ve karaciğerin volumetrik incelemesi yapılır. Bazı merkezlerde manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP) ile vericinin safra yolları noninvazif bir şekilde değerlendirilir. Multidisipliner karaciğer transplantasyon ekibi gerekli görürse operasyon öncesi karaciğer biyopsisi de yapılabilir (38).

Vericinin karar verme yetisinin olup olmadığı, işlem hakkında bilgisinin yeterli olup olmadığı, üzerindeki olası maddi ve manevi baskı unsurları açısından psikiyatrik değerlendirme her hastaya yapılmaktadır (39). Anestezi, kardiyoloji, göğüs hastalıkları tarafından her verici adayı operasyona uygunluk açısından değerlendirilmelidir ve kadın hastalar olası jinekolojik patolojiler açısından kadın hastalıkları ve doğum bölümüne konsülte edilmelidir.

2.1.7 Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonunda Cerrahi Yaklaşım

Alicının yaşı, kilosu, verici karaciğerinin hacmi gibi durumlara bağlı olarak transplantasyonda karaciğerin sol veya sağ lobu kullanılabilir. Lob seçiminde

transplante edilecek karaciğer hacmi büyük önem taşımaktadır, greft-alıcı ağırlık oranının en az %0,8 olması gerekmektedir (40).

Erişkinden, çocuğa yapılan nakillerde sıklıkla sol lateral lob (Segment 2-3) kullanılır (41). Erişkinden erişkine yapılan nakillerde ise sıklıkla sağ lob (Segment 5-8) kullanılır (21).

2.1.8 İmmünsüpresif Tedaviler

Karaciğer naklinden sonra, rejeksiyonu önlemek amacıyla karaciğer nakil alıcısına immünsüpresif tedavi uygulanmaktadır. İmmünsüpresif tedavinin temel hedefleri allograft rejeksiyonunu önlemek ve greft ömrünü uzatmaktır; fakat bu etkileri sağlarken yan etkileri de en az seviyede tutmak ve immünsüpresyona bağlı maligniteler ile fırsatçı enfeksiyonlardan kaçınmak amaçlanmaktadır (42).

Nakil sonrasında uygulanan immünsüpresif tedavi, indüksiyon tedavisi ve idame tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır.

İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi, allograft rejeksiyonunu önlemek amacıyla, karaciğer naklinden hemen önce, nakil sırasında veya hemen sonra uygulanan immünsüpresif tedavidir.

İndüksiyon tedavisi amacıyla poliklonal antikorlar ya da interlökin 2 reseptör antagonisti (IL2-RA) gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Poliklonal antikor olarak günümüzde antitimosit globülin (ATG), IL2-RA olarak ise basiliksimab kullanılmaktadır (21).

İdame Tedavi

İdame immünsüpresif tedavi; tüm karaciğer nakil alıcılarına, akut rejeksiyonu önlemek ve greftin fonksiyonunun azalmasına engel olmak amacıyla uygulanmaktadır. Temel ilaçları kalsinörin inhibitörleridir (KNI). Karaciğer

transplantasyonu sonrası hastaların yaklaşık %97'si KNI ile taburcu olmaktadır (43). Kortikosteroidler, azatioprin, mikofenolat mofetil, enterik kaplı mikofenolat sodyum, everolimus ve sirolimus KNI grubu ile birlikte kombinasyon tedavisinde kullanılabilir (44).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; son 50 yıldır hem akut rejeksiyonu önlemede hem de tedavi etmede kullanılan temel ilaçlardan birisidir. Etki mekanizması olarak interlökin (IL) - 1, IL-2, Tümör Nekrotizan Faktör alfa (TNF- α) gibi birçok sitokin ve vazoaaktif maddenin üretimini baskılamaktadır. T hücre aktivasyonunun tüm evrelerini inhibe ederek nonspesifik immünsüpresyon yaparlar. Nötrofil sayılarını artırırlar; fakat nötrofillerin kemotaksisi, adezyonu gibi birçok fonksiyonunu bozmaktadırlar. Lipokortin gibi birçok maddenin üretimini arttırarak, fosfolipaz A2 oluşumunu engellerler; bunun sonucunda lökotrien, prostoglandin gibi birçok immün sistemde etkili ajanın oluşumunu engellemektedirler.

Katarakt, osteoporoz, femur başı avasküler nekrozu, Cushing hastalığı, hipertansiyon, hiperglisemi, kilo alımı, peptik ülser, miyopati, enfeksiyonlara yatkınlık, psikiyatrik bozukluklar ve büyüme gelişme geriliği gibi yan etkileri vardır. Bu ciddi yan etkiler sebebiyle steroidlerin tedavi protokollerinden kaldırılması çalışmaları devam etmektedir; fakat özellikle otoimmün hepatit, PSK gibi hastalıkları sebebiyle nakil olan hastalarda steroid içermeyen rejimlerle başarı sağlanma şansı düşüktür (45).

Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri, sitoplazmada bulunan siklofilin denilen proteinlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Siklosporin direk olarak siklofiline bağlanarak etki gösterirken; takrolimus FK-bağlayıcı protein 12'ye (FKBP12) bağlanarak immunofilinin substratı kalsinörine bağlanmasını engelleyerek etki gösterir. Kalsinörin inhibisyonu

sonucu yardımcı T hücrelerinden IL-2 üretimi engellenir ve T hücre aktivasyonu baskılanır (21).

Takrolimus, 1998 yılından günümüze kadar kullanımı giderek artan karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %90'ında tercih edilen bir ilaçtır. Toplam 3813 hasta içeren bir meta-analizde takrolimus ve siklosporin karşılaştırılmış; takrolimus grubunda nakil sonrası mortalite, greft kaybı, rejeksiyon ve steroid dirençli rejeksiyon siklosporine oranla daha az görülmüş (46).

Siklosporin; bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkilere sebep olduğu gibi hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperkalemi, hirsutizm, gingival hiperplazi, enfeksiyona yatkınlık ve malignite gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Fakat en önemli yan etkisi uzun dönem kullanımda görülen nefrotoksisitedir (47). Karaciğerden sitokrom P450 sistemi ile metabolize olduğundan bazı antifungal, antibiyotik ve antikonvülzan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında serumda ilaç düzeyinin takibi yararlı olabilir (48).

Takrolimusun, siklosporine benzer şekilde nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperkalemi, hipomagnezemi, enfeksiyonlara yatkınlık ve nörotoksisite sık karşılaşılan yan etkileridir. Takrolimus alan hastalarda nörotoksisite (titreme, nöbet, psikoz, halüsinasyon) daha sıktır ve şiddetli seyretmektedir. Takrolimus ayrıca siklosporine oranla daha çok transplant sonrası yeni başlayan diyabete (NODAT) yol açmaktadır (49).

Antimetabolit ilaçlar

Antimetabolit ilaçlar, de novo pürin sentezini engelleyip nükleik asit sentezini bozmaktadırlar. Bunun sonucunda lenfositlerin çoğalmasını ve aktivasyonlarını bozarak immünsüpresyon sağlamaktadırlar. Yaklaşık 50 yıldan beri kullanılan Azatioprin (AZA) yerini Mikofenolat Mofetil (MMF) ve Mikofenolat Sodyuma (MFS) bırakmaktadır.

AZA, 6-merkaptopurin'in imidazol türevi olup, pürin sentezini inhibe eden bir ajandır. En önemli yan etkisi doz bağımlı kemik iliği baskılanmasıdır, bu duruma bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Doz azaltma veya ilacın kesilmesi ile bu yan etki geri döner. Hastalar tam kan sayımı ile takip edilir. Diğer yan etkiler ise hepatotoksisite, pankreatit, neoplazi, anemi ve pulmoner fibrozisdir. En önemli ilaç etkileşimi ise allopurinol ile birlikte kullanıldığında görülür; çünkü iki ilacın da katabolizması ksantin oksidaz üzerinden gerçekleşir (50).

MMF, inosin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek de novo pürin sentezini inhibe ederek etki gösterir. En önemli yan etkileri diyare, bulantı, kusma ve dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerdir. MFS; bir grup hastada MMF'e göre daha az gastrointestinal sistem yan etkisine yol açmaktadır. Diğer yan etkisi ise kemik iliği baskılanmasıdır. Gebelik isteği olan genç kadınlarda mikofenolatlar teratojenik etkilerinden dolayı kontraendike olup AZA kullanılmalıdır (51).

AZA ve MMF kullanımının direkt olarak karşılaştırıldığı çalışmalarda MMF ve AZA kolunda greft ve hasta sağ kalımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (52).

mTOR İnhibitörleri

mTOR inhibitörleri, profilerasyon yolundaki sinyalleri inhibe ederek immünsüpresyonda rol oynamaktadırlar. İlk geliştirilen mTOR inhibitörü rapamisin olarak da bilinen ve makrolid grubu bir antibiyotik olan sirolimustur. Daha sonra everolimus geliştirilmiştir.

Sirolimus ilk olarak böbrek nakli için onay almıştır fakat sonrasında karaciğer naklinde hepatik arter trombozu (HAT) ile ilişkisi yönünde yayınlar olsa da, yapılan çalışmalar sonucunda kontrol grubu ile HAT riski aynı veya daha az görülmüştür (53, 54). Sirolimusun önemli yan etkileri doza bağımlı olarak hiperlipidemi, trombositopeni, anemi ve lökopenidir. Diğer yan etkileri yara iyileşmesinde gecikme, lenfösel oluşumu, oral ülser gelişimi, albüminüri, ishal ve pnömonittir (55).

Everolimus, sirolimustan farklı olarak oral biyoyararlanımı daha iyidir. Bu nedenle, serumda daha kısa sürede etkin düzeye ulaşmaktadır. Yan etkileri bakımından sirolimustan farklılık göstermemektedir.

Hayvan deneylerinde teratojenik etkileri gösterilen mTOR inhibitörlerinin, gebelikte kullanımı kontraendikedir (56).

2.1.9 Operasyon Sonrası Komplikasyonlar

Transplantasyon sonrası erken dönemde öncelikli hedef hemodinaminin stabilizasyonu ve asit-baz dengesinin sağlanmasıdır. Uzun operasyon süresinde bol miktarda sıvı ve kan kaybedilir, operasyon sonrası dönemde yakın gözlem ve invaziv arteriyel monitörizasyon ile sıvı dengesi sağlanır.

Operasyon sonrası erken dönemde greft fonksiyonunun belirteçleri; hemodinaminin stabilizasyonu, anesteziden uyanma, koagülasyon parametrelerinin düzelmesi, öglisemi sağlanması, vücut ısı kontrolü, laktik asit klirensi ve yükselen transaminaz enzimlerinin düşmeye başlamasıdır (57).

Operasyon sonrası komplikasyonlar başlıca üç gruba ayrılır, teknik komplikasyonlar (vasküler ve biliyer), medikal komplikasyonlar (pnömoni, sepsis, yara yeri enfeksiyonu) ve immünolojik komplikasyonlar (akut rejeksiyon) (58).

Vasküler Komplikasyonlar

KVKN ile karşılaştırıldığında, CVKN hastaları vasküler komplikasyonlarla daha sık karşılaşmaktadır (59). En sık görülen vasküler komplikasyonlar HAT, portal ven trombozu (PVT) ve inferior vena kava (IVK) tıkanmasıdır.

Hepatik Arter Trombozu

Hepatik arter trombozu, CVKN hastalarında en sık görülen vasküler komplikasyondur. Farklı çalışmalarda insidansı %3-5 ve mortalitesi %20-60 olarak bildirilmiştir (60). Erken dönem HAT (Nakil sonrası 30 gün içinde) için risk faktörleri

kan grubu uyumsuzluğu, uzamış soğuk iskemi süresi, akut rejeksiyon, hepatik arter spazmı, arter intima hasarı, anastomoz hattında hematoma ve arter distorsiyonudur. Geç dönemde görülen HAT ise sıklıkla erken döneme göre daha hafif seyirlidir ve ateş, biliyer komplikasyonlar ve sepsis gibi klinikle seyreder (61). Klinik olarak karın ağrısı ve hafif ateşle seyreden halsizlikten, mortal seyreden şiddetli karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir aralıkta görülebilir. Tanıda sıklıkla Doppler USG kullanılır ve ülkemizde Tamsel ve ark. yaptığı bir çalışmada duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %97 olarak bildirilmiştir (62). Erken dönemde gelişirse akut karaciğer nekrozu ve greft kaybına yol açabileceğinden tekrardan transplantasyon yapılması gerekir, eğer erken tanı alırsa trombektomi veya girişimsel radyolojik işlem yapılabilir. Geç dönem HAT olgularında ise en önemli komplikasyon iskemik biliyer lezyonlardır çünkü safra yolları epiteli hipoksiye hepatositlerden daha duyarlıdır. Biliyer iskemi non-anastomotik kaçaklara, biloma, biliyer apse ve biliyer nekroza yol açmaktadır (63).

Portal Ven Trombozu

Portal ven trombozu, HAT'a oranla daha nadir görülmektedir fakat erken dönemde greft fonksiyon bozukluğu, portal hipertansiyon, varis kanaması ve asite yol açabilir. İnsidansı %0.3-2.2 olarak bildirilmiştir (58). PVT'ni kolaylaştıran faktörler hipoplastik portal ven, geçirilmiş splenektomi öyküsü, çok sayıda kollateral varlığı, alıcı ve verici portal veninin çapında farklılık olması, portal venin cerrahi olarak uzun bırakılması, torsiye olması, katlanması veya anastomoz darlığı sayılabilir (64). Tanıda Doppler USG ile değerlendirme yapılır. Uygun hastalarda erken dönemde trombektomi önerilir; fakat geç dönemde medikal tedavi veya TIPS uygulanabilir (58).

İnferior Vena Cava Trombüsü

Vena cava trombüsü, karaciğer transplantasyonu sonrası vakaların yaklaşık %3'ünde gözlenen nadir bir komplikasyondur. Sıklıkla venin intimal yüzünde hiperplazi veya anastomoz bölgesindeki fibroze bağlıdır. Suprahepatik bölgede gelişen trombüs klinik olarak daha kötü seyreder. Tanıda sıklıkla Doppler USG

kullanılır. Tedavide balon anjioplasti ve stent yerleştirme denenebilir, başarısız olursa cerrahi trombektomi ve revaskülarizasyon önerilir (65).

Biliyer Komplikasyonlar

Karaciğer nakli yapılan hastalarda biliyer komplikasyonlar en önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasındadır. O kadar ki bu komplikasyon karaciğer naklinin “aşıl tendonu” olarak isimlendirilmektedir. Biliyer komplikasyonlar karaciğer nakli sonrası hastaların yaklaşık %6-40’sında görülmektedir (66). En sık görülen komplikasyonlar başta biliyer darlıklar ve biliyer kaçaklar olmak üzere safra yolunda taş oluşumu, biloma, biliyer silendir oluşumu, safra çamuru, hemobili, mukosel ve oddi sfinkteri disfonksiyonudur (67).

Nakil sonrası biliyer komplikasyonların gelişmesi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Birçok yayında CVKN sonrasında (%33,3) biliyer komplikasyon riski, KVKN’ne (%9,5) göre daha yüksek bulunmuştur (68). CVKN’nde biliyer komplikasyonların daha sık görülmesinde, donör karaciğerinin daha küçük hacimli olması ve alıcının safra yollarına göre daha küçük çapta safra yolları içermesi sebebiyle anastomoz sırasında karşılaşılan cerrahi teknik problemler rol oynamaktadır (69). Koledokoledokostomi uygulanan hastalarda biliyer komplikasyon oranının Roux-en-Y koledokojejunostomi uygulanan hastalara göre daha düşük olup olmadığı tartışmalıdır; fakat yapılan son çalışmalarla birlikte genellikle biliyer rekonstrüksiyon tipinin CVKN sonrası biliyer komplikasyon gelişimini etkilemediği kabul edilmektedir. Oddi sfinkterinin korunması, olası müdahaleler için biliyer sisteme endoskopik erişimin daha kolay olması, cerrahi süresinin daha kısa olması ve fizyolojik biliyoenterik devamlılığı sağlaması sebebiyle koledokoledokostomi daha sık tercih edilmektedir (70). Rutin T-tüp kullanılmasının biliyer komplikasyon oranlarını arttırdığı karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir (71). Diğer risk faktörleri ise ileri donör yaşı, alıcının PSK sebebiyle nakil olması, kan grubu uyumsuz nakiller, greftin uzun iskemi süresi, cerrahi teknikte problemler (uygunsuz dikişler, uzun safra kanalı, sıkı anastomoz hattı, çok fazla elektrokoter kullanımı, gergin safra yolu anastomozları, safra kaçağı), HAT, hepatik arter stenozu, CMV enfeksiyonu ve rejeksiyonlardır (66).

Klinik bulgular halsizlik, sağ üst kadrın ağrısı, ateş, iştahsızlık, kaşıntı, sarılık gibi kolestaz bulgularından, hayatı tehdit eden biliyer sepsis ve peritonite kadar değişen geniş bir spektrumda olabilir (72). Yoğun immunsupresyon ve nakil sonrası karaciğer denervasyonu sebebiyle karın ağrısı maskelenebilir (73).

İlk olarak yapılması gereken görüntüleme yöntemi batın USG'dir ve olası vasküler komplikasyonları da incelemek için Doppler USG'de yapılmalıdır. Batın USG ile safra yolları, karaciğer parankimi ve perihepatik sıvı incelenebilir; ancak biliyer dilatasyon olmadığı zaman batın USG %38-68 duyarlılık ile biliyer obstrüksiyonu saptamada yeterli olamamaktadır (74). Eğer obstrüksiyon şüphesi azsa ve görüntülemelerde safra yolları dilatasyonu görülmediyse sarılık etiolojisini aydınlatmak için karaciğer biyopsisi önerilir. Eğer klinik olarak biliyer komplikasyon şüphesi yüksek ise hastaya kolanjiografi çekilmelidir. Günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemi MRKP'dir. Yapılan bir meta-analizde MRKP'nin biliyer darlık saptama duyarlılığı %96 ve özgüllüğü ise %94 olarak görülmüştür (75). Darlık saptanan hastalara ERKP veya PTBD ile invaziv girişim yapılır. Uç uca koledokokoledokostomi yapılan hastalarda en sık kullanılan yöntem ERKP'dir. PTBD, ERKP'nin başarısız olduğu hastalarda ve Roux-en-Y koledokojejünostomi cerrahisi geçiren hastalarda kullanılır (66). Deneyimli merkezlerde Roux-en-Y koledokojejünostomi cerrahisi geçiren hastalarda da pediatrik boy kolonoskop veya enteroskop ile başarılı bir şekilde ERKP yapılabilir (76, 77). Eğer endoskopik ve perkütan yöntemler başarısız olursa (özellikle tamamen tıkalı safra yolları varlığında) mıknatıs kompresyon anastomozu (MKA) kullanılabilir, bu yöntemde biri perkütan diğeri endoskopik yolla yerleştirilen iki adet mıknatısın darlık hattında yarattığı nekroza bağlı gelişen fistül yardımıyla darlık kılavuz tel yardımıyla geçilebilir hale getirilmeye çalışılır (78).

Biliyer Darlıklar

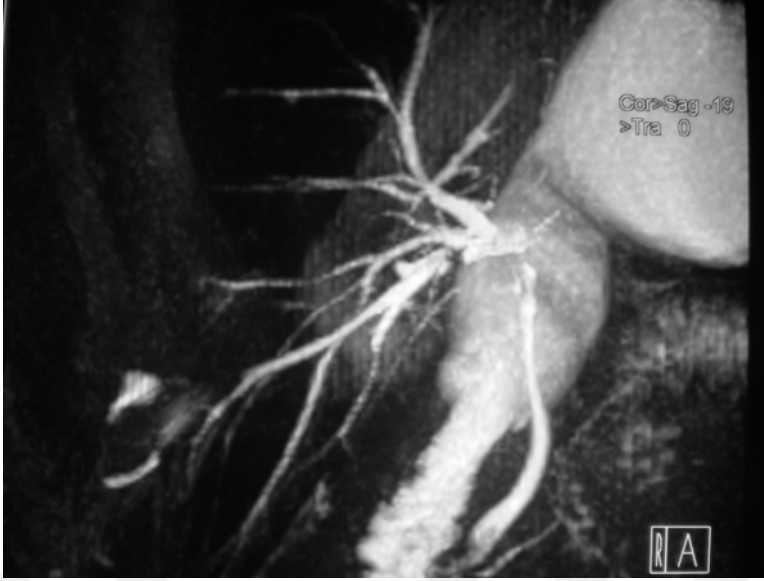
Biliyer darlıklar, nakil sonrası görülen biliyer komplikasyonların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (69). Anastomoz darlıkları (AD) ve anastomoz dışı darlıklar (ADD) olarak ikiye ayrılırlar.

Anastomoz Darlıkları

Anastomoz darlıklarının büyük bir kısmı nakilden sonra ilk 12 ay içinde görülür (79). Karaciğer nakli sonrası KVKN hastalarında %6-12 ve CVKN hastalarında ise %8-31 sıklığında görülmektedir (66). KVKN'nde daha geniş çaplı safra yolları anastomozu nedeniyle AD sıklığı daha düşüktür. Nakil sonrası ilk 3 ayda görülürse erken dönem AD olarak sınıflandırılır ve en önemli risk faktörü alıcı ve donör safra yolları arasında boyut farkına bağlı gelişen darlıklardır. Üç aydan sonra gelişen darlıklara geç AD denilir ve sıklıkla bölgesel iskekiye bağlı fibrozis gelişmesi sonucu oluşur (80). Anastomoz darlıklarının, CVKN hastalarında KVKN hastalarına oranla tedavisi daha zordur; çünkü CVKN hastalarında safra yolları kadaverik grefte göre daha küçüktür, birçok kanal anastomozu vardır ve anastomoz daha periferik yerleşimlidir (66). İlk tedavi seçeneği endoskopik tedavilerdir ve balon dilatasyonu, plastik stent veya kaplı-kendiliğinden genişleyebilen metalik stent ile darlık düzeltilmeye çalışılır (Resim 1 ve 2).



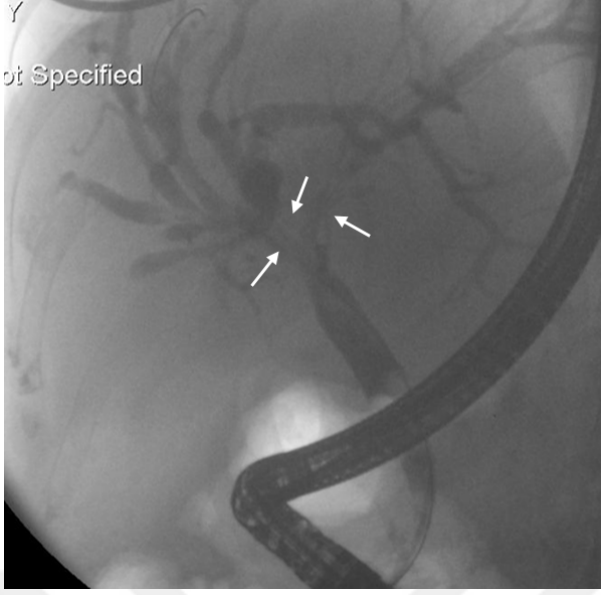
Resim 1 Kadavra vericili hastada anastomoz darlığı. Ortak safra kanalının ortasında, kısa segment darlık. Tek bir stentle bile tüm safra yollarının drenajı mümkündür.



Resim 2 Canlı vericili hastada anastomoz darlığı. Anastomoz karaciğer hilusunda olduğu için her segmentin ayrı ayrı drenajı gereklidir.

Anastomoz Dışı Darlıklar

Anastomoz dışı darlıklar sıklıkla HAT sonrası izlenen safra yolunda iskemiye sekonder gelişen darlıklardır (Resim 3). Bu darlıklar AD ile karşılaştırıldığında daha kompleks seyrederler ve tedaviye yanıtları iyi değildir. İskemi sebebiyle safra çamuru ve silendiri de sık görülür. Anastomoz dışı darlıklar için risk faktörleri immünolojik reaksiyonlar, kan grubu uyumsuzluğu, CMV enfeksiyonu, safra tuzu toksisitesi, ileri donör yaşı ve altta yatan PSK veya otoimmün hepatit olarak bildirilmiştir (81).



Resim 3 Non-anastomotik darlık. Anastomoz üzerinde, uzun, segment dallarına doğru ilerleyen darlıklar izleniyor.

Safra Kaçakları

Safra kaçakları, karaciğer transplantasyonu sonrası görülen morbidite ve mortalitesi yüksek biliyer komplikasyonlardan biridir. Sıklıkla safra kanalı anastomoz hattından veya sistik güdükten kaynaklanır. Karaciğer transplantasyonu sonrası görülme sıklığı çeşitli yayınlarda %1-25 arası değişmektedir (72). Biliyer kaçaklar safra yolu darlığı gelişmesinde majör risk faktörlerinden biridir (82). Biliyer kaçak saptanan her hastanın mutlaka HAT açısından Doppler USG ile değerlendirilmesi gereklidir. Asemptomatik seyredebileceği gibi, biliyer sepsis ve enfekte bilomaya yol açarak mortal da seyredebilir. Uç uca biliyer anastomoz yapılan vakalarda ilk tercih ERKP olmalıdır (83). Uygun vakalarda sadece biliyer sfinkterotomi yeterli olurken, çoğunlukla plastik stent yerleştirilmesi gerekli olmaktadır (84). Birçok merkez, immünsüpresif tedaviye bağlı yara iyileşmesinde gecikme sebebi ile stenti 6-8 hafta kaldıktan sonra çıkartmaktadır (70).

Biloma

Safra kaçağına bağlı safranin kanal dışına çıkıp perihepatik bölgede etrafı bir kapsülle çevrili şekilde birikmesine biloma denilmektedir. Eğer safra kaçağı bir kapsülle sınırlı olmayıp, batında birikiyorsa ona da serbest safralı asit denilmektedir. Biloma safra yolları ile ilişkili ise tanı ve tedavisinde ERKP kullanılır fakat safra yolları ile ilişkisi yoksa perkütan dren konulmalıdır. Enfekte bilomalarda uygun antibiyoterapi verilmelidir. Kontrol altına alınamayan vakalara cerrahi müdahale edilmelidir (85).

Taş ve Çamurlar

Karaciğer nakli sonrası safra yollarında taş ve çamur görülme insidansı %2-6 olarak bildirilmiştir (86). İskemik hasar ve darlıklara bağlı safra akış hızının azalması en önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir (87). Taş ve çamura bağlı komplikasyonlar greft ömrünü azalttığı gibi hastada ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Tanı aldıktan sonra endoskopik veya perkütan olarak müdahale edilmelidir.

Oddi Sfinkteri Disfonksiyonu

Herhangi bir darlık yaratacak sebep olmaksızın, safra yollarının dilatasyonu oddi sfinkterinin disfonksiyonundan kaynaklanabilmektedir. Cerrahiye bağlı olarak safra kanallarının denervasyonu sonucu papiller diskinezi ve hipertonic sfinkter gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Endoskopik olarak biliyer sfinkterotomi veya sfinktere plastik stent yerleştirilmesi ile tedavi edilebilmektedir (88).

2.2 Kolanjit

2.2.1 Tanım

Kolanjit; safra yollarında staz ve enfeksiyon sonucu gelişen ateş, sarılık ve karın ağrısı triadı ile karakterize klinik bir sendromdur. İlk kez 1877 yılında Jean Charcot

tarafından tanımlanmıştır (89). Reynolds ve Dargon 1959'da akut kolanjitin hipotansiyon ve bilinç değişikliği de eşlik eden daha ağır formlarını bildirmişlerdir (90).

2.2.2 Etiyoloji

Akut kolanjit, temelde safra yolu obstrüksiyonu zemininde gelişmektedir. Literatürde etiyojide en sık safra yolu taşları (%28-70) olmak üzere benign biliyer darlıklar (%5-28) ve malignensi (%10-57) görülmektedir (91). Akut kolanjit etiyojisi detaylı olarak tablo 2.3'de gösterilmiştir (91-93).

Tablo 2.3 Akut Kolanjit Etiyolojisi (91-93)

• Safra yolunda taş varlığı (Kolelitiazis ve koledokolitiazis) • Benign biliyer darlıklar • Konjenital anatomik anomaliler (Koledok kisti ve Caroli hastalığı) • Operasyon sonrası gelişen komplikasyonlar (Safra yolu hasarı, biliyoenterik anastomoz darlığı, karaciğer nakli sonrası gelişen darlıklar) • ERKP veya PTBD işlemi sonrası gelişen kolanjit • İnflamatuvar darlıklar (Oriental kolanjit, PSK ve diğer inflamatuvar hastalıklar) • Malign darlıklar (Kolanjiokarsinom, safra kesesi kanseri, ampuller/duodenal kanser, pankreas kanseri, primer karaciğer tümörü ve tümör metastazları) • Pankreatit • Parazitik enfeksiyonlar (<i>Ascaris lumbricoides</i> ve <i>Taenia saginata</i>) • Papiller darlık • Lemmel sendromu (Duodenal periampüller bölge divertikülüne bağlı safra yollarına bası) • Mirizzi sendromu (Safra kesesi boynu veya sistik kanala yerleşen bir taşın koledoga bası yapmasına bağlı tıkanma sarılığı) • Kan pıhtısı • Sump sendromu (Yan yana yapılan biliyer-enterik anastomoz sonrası anastomoz hattının distalinin yemek artığı, taş veya debris ile obstrüksiyonu) • Yabancı cisim varlığı (Biliyer stent tıkanması) • Safra yollarında amiloid birikimi • AIDS kolanjiopatisi
--

Kolanjit, ERKP veya PTBD sonrası gelişen en sık enfeksiyöz komplikasyondur. Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Topluluğunun 2020 yılında yayımladıkları ERKP ile ilgili advers olaylar kılavuzunda ERKP sonrası kolanjit sıklığı %0,5-3 ve mortalitesi ise %0,1 olarak bildirilmiştir (94). Hilar darlık veya PSK'ya bağlı inkomplet biliyer drenaj, 60 yaşından büyük olma, önceden ERKP yapılma öyküsü olması veya kolanjiyoskopi kullanımı ERKP sonrası kolanjit gelişiminde gösterilen en önemli risk faktörleridir (95).

2.2.3 Patofizyoloji

Kolanjite yol açan en önemli faktörlerden biri safra yollarında obstrüksiyondur. Bakterilerin safra yoluna girmesini önleyen mekanizmalar arasında asendan bakteriyel enfeksiyona karşı etkili bir mekanik bariyer görevi gören Oddi sfinkteri bulunur. Safranın sürekli olarak duodenuma doğru akışı, safra tuzlarının bakteriyostatik etkileri, biliyer epitelden salgılanan IgA ve mukus safra yollarını bakteriyel kolonizasyondan koruyan faktörlerdir. Kupffer hücreleri ve biliyer epitel arasındaki sıkı bağlantılar portal sistemden safra yollarına bakteriyel translokasyonunu engeller. (92).

Safra yollarında obstrüksiyon varlığında safra stazı sonucu intraduktal basınç artışı olur, safra yolu epiteli arasındaki sıkı bağlantılar gevşer, epitel hasarı sonucu IgA üretimi azalır ve Kupffer hücrelerinin savunma mekanizmaları olumsuz yönde etkilenir (96). “Koledok basıncı” akut kolanjit patogeneğinde önemli bir rol oynar. Normal biliyer duktal basınç 7 ila 14 cm sudur (H₂O). İntraduktal basınç 25 cm H₂O 'yu aştığında, bakteriyemi ve endotoksinemiye yol açan kolanjiovenöz reflü oluşabilir (97).

2.2.4 Klinik Bulgular

Hastaların klinik bulguları kolanjitin şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Klasik olarak hastalarda 24 saatten uzun süre devam eden yüksek ateş, karın ağrısı ve sarılık (Charcot triadı) görülür. Bu tabloya hipotansiyon ve bilinç değişikliği de eşlik ederse daha ciddi seyredir (Reynold pentadı). Fizik muayenede ateş hastaların % 95'inde görülür ve genellikle 38,8° C'den yüksektir. Sağ üst kadranda karın ağrısı genellikle hafiftir ve hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Sarılık %80'inde klinik olarak tespit edilebilir. Bulantı ve kusma sık görülen non-spesifik klinik belirtilerdendir (98).

Rumsey ve arkadaşlarının 2017 yılında yapılan bir meta-analizde Charcot triadı'nın özgüllüğü %93,2 ve duyarlılığı ise %36,3 olarak bildirilmiştir (99). Literatür incelendiğinde triadın üç bulgusunu da gösteren hasta oranı %26,4-72 olarak görülmüştür (100).

2.2.5 Laboratuvar Tetkikleri

Kolanjit düşünölen hastalarda tanıyı doğrulamak ve kolanjitin şiddetini belirlemek için bir takım laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Hastalardan öncelikle tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), total ve direkt bilirubin, protrombin zamanı (PTZ), INR ve serum albümin düzeyi gönderilmelidir. İnflamatuvar cevap değeriendirilmesi için eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin gönderilmelidir (100). Yaşamsal bulguları kritik olan hastalardan arteriyal kan gazı (AKG) görölmelidir. Doğurgan yaşdaki her kadından olası radyasyon ve teratojen maruziyeti öncesi gebelik testi gönderilmelidir. Ateşle gelen ve kolanjit şüphesi olan hastalardan antibiyoterapi başlanmadan önce mutlaka kan kültürü gönderilmelidir. Akut kolanjit vakalarında kan kültürü pozitifliği yapılan çalışmalarda %21-71 olarak gösterilmiştir (101). Hastaya biliyer drenaj yapılacaksa safra kültürü kolanjit şüphesi olan her hastadan gönderilmelidir (102).

Akut kolanjitte lökositoz (Nötrofil hakimiyeti), kolestatik tipte karaciğer enzim yüksekliği (ALP ve GGT), hiperbilirubinemi (Özellikle direkt bilirubin yüksekliği), ESH, CRP ve prokalsitonin yükseklikleri görölür (103). Kolanjitin şiddetine bağılı olarak lökopeni, trombositopeni, koagülopati ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma da görölebilir. Taşa bağılı gelişen akut kolanjite pankreatit de eşlik edebilir, bu durumda amilaz ve lipaz enzim yükseklikleri de görölebilir.

2.2.6 Görüntöleme Tetkikleri

Yeni görüntöleme teknik ve teknolojilerine rağmen görüntöleme bulgularına bakılarak kolanjit tanısı konulamamaktadır. Görüntöleme yöntemleriyle biliyer darlık ve tıkanıklık, taş, safra yollarında dilatasyon, malignite veya apse oluşumu gibi tanıda yardımcı olan bulgular saptanır. Batın USG, batın BT, üst batın MRG, MRKP, ERKP, perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) görüntölemede kullanılabilir. Düz grafilerin olası akut karın yapabilecek sebepleri

dışlamak dışında kolanjit tablosunda tanısal değeri yoktur. Daha çok tedavi amaçlı kullanılan ERKP ve PTBD'in tanıda ilk basamak olarak kullanılması önerilmemektedir (100).

Ultrasonografi

Batın USG; noninvazif olması, radyasyon içermemesi, düşük maliyeti, erişilebilirliğinin kolay olması ve kritik hastalarda yatak başında uygulanabilmesi sebebiyle en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Safra kanalı dilatasyonu ve safra taşlarını göstermede güvenli bir tanı yöntemidir. Safra yollarını daraltan yer kaplayan kitleler de USG ile belirlenebilir. Abboud ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde USG'nin ortak safra kanalı dilatasyonunu belirlemede özgüllüğü %96 ve duyarlılığı ise %42 olarak görülmüştür (104). Yine aynı meta-analizde USG'nin safra yolunda taş varlığını saptamada özgüllüğü %100 ve duyarlılığı %38 olarak görülmüştür. Bu sonuçlara göre batın USG'nin özgüllüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür. Uygulayan bağımlı olması ve batın içinde gaz nedeniyle değerlendirmede kısıtlılıklar içermesi USG'nin dezavantajlarıdır.

Endoskopik ultrasonografi, MRKP yapılamayan hastalarda koledokolitiazis tanısında kullanılan noninvazif bir yöntemdir. Giljeca ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde koledokolitiazis tanısında EUS'un özgüllüğü %97 ve duyarlılığı ise %95 olarak bildirilmiştir (105).

Bilgisayarlı Tomografi

Safra yollarını değerlendirmede, dilatasyon ve darlığın etiyojisini saptamada sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Safra yolu taşlarının değişen miktarda kalsiyum fosfat veya kalsiyum karbonat içermesine bağlı olarak, safra yolu taşlarını saptamada duyarlılığı %25-90 olarak bildirilmiştir (106). Kolanjiokarsinom, pankreas kanseri, metastaz veya lenfadenopati gibi yer kaplayan kitleleri göstermede kullanılabilir. Lokal komplikasyonların (karaciğer apsesi ve PVT gibi) tanısında da kullanılabilir (100). Batın içi gaz ve asitten etkilenmemesi, uygulayıcı bağımlı

olmaması BT'yi USG'den üstün kılmaktadır. Yüksek maliyeti ve radyasyon maruziyeti ise BT'nin dezavantajlarıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme / Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

Batın USG veya BT ile tanı konulamayan fakat kolanjit düşünülen hastalarda üst batın MRG veya MRKP kullanılabilir. Biliyer drenaj planlanan hastalarda ERKP veya PTBD öncesi MRKP ile darlığın seviyesinin ve olası ek patolojilerin belirlenmesi ile hangi drenaj yönteminin daha uygun olacağı belirlenebilir. Safra yollarını değerlendirmede ve biliyer obstrüksiyonun nedenini saptamada MRKP kontrast gerektirmemesi ve çözünürlüğünün yüksek olması sebebi ile BT ve USG'ye göre daha yüksek tanısal değere sahiptir (107). T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde taşlar safra yollarında sinyal kaybı olarak görülürler. T1 ağırlıklı görüntüler kalsiyum bilirubinat taşlarını yüksek sinyal yoğunlukları olarak gösterebildiğinden, yağ baskılanmış T1 ağırlıklı görüntüleme küçük taşları tespit etmek için kullanılabilir (108). T2 ağırlıklı kesitlerde safra yolları çevresinde sinyal artışı görülmesi akut kolanjit tanısında anlamlıdır (109).

2.2.7 Tanı Kriterleri

Charcot triadının duyarlılığının düşük olması ve dünya genelinde kabul gören bir rehber olmaması sebebiyle 2006 yılında Tokyo'da "Uluslararası Akut Kolanjit/ Kolesistit Yönetimi Konsensüs Toplantısı" yapıldı. 2007 yılında "Akut Kolanjit ve Kolesistit için Uluslararası Kılavuz" Tokyo Rehberi 2007 (TG07) adıyla yayınlandı (110). Akut kolanjit ve kolesistit yönetiminde kabul gören ilk rehber olan TG07'nin yapılan çok merkezli çalışmalarda akut kolanjit tanısında duyarlılığı %82,6 ve özgüllüğü ise %79,8 olarak bildirildi (111) ve 2013 yılında rehber güncellenerek Tokyo Rehberi 2013 (TG13) adıyla tekrardan yayınlandı. Akut kolanjitte TG13 tanı kriterleri, geniş ölçekli çalışmalarda yaklaşık %90 civarında yüksek tanı oranları ile ilişkili bulunmuştur. 2018 yılında tekrardan Tokyo Rehberi 2018 (TG18) adıyla yayınlanan rehberde TG13 tanı ve derecelendirme kriterlerinin kullanılmaya devam edilmesi ve akut kolanjit

tanısında standart uygulama olarak kullanılması önerilmektedir (100). TG18 rehberi akut kolanjit tanı kriterleri Tablo 2.4’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4 TG18/TG13 Akut Kolanjit Tanı Kriterleri (100)
A. Sistemik İnflamasyon A-1. Ateş (Vücut sıcaklığı > 38°C) veya titreme nöbetleri A-2. İnflamatuvar cevap (Beyaz küre sayısı <4000 veya >10.000 x 10 ³ /μL, CRP ≥ 1 mg/dL)
B. Kolestaz B-1. Sarılık (Serum Total Bilirubin ≥ 2 mg/dL) B-2. Anormal karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP veya GGT’nin laboratuvar üst sınırının 1.5 katından yüksek olması)
C. Görüntüleme C-1. Biliyer dilatasyon C-2. Etiyolojiye yönelik görünüm (taş, darlık, stent vs)
Kesin tanı: A, B ve C kriterlerinin her birinden en az bir koşulun sağlanması
Şüpheli tanı: A kriterinden bir koşul ile birlikte B veya C kriterinden bir koşul sağlanması

Akut kolanjit şiddeti derecelendirilmesi tedavi stratejisinin belirlenmesi ve prognozu belirlemede önemlidir. Tablo 2.5’de TG18 rehberindeki akut kolanjit şiddetini değerlendirme kriterleri gösterilmiştir. Japonya ve Tayvan’da yapılan çok merkezli bir çalışmada evre 1 ve 3’de erken biliyer drenaj yapılanlar ile yapılmayanlar arasında 30 günlük mortalitede fark saptanmazken, evre 2’de erken biliyer drenajda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük 30 günlük mortalite oranı görülmüştür (112). Gang ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada böbrek yetmezliği, koagülopati, intrahepatik biliyer obstrüksiyon, malign etiyolojiler ve hipoalbüminemi 30 günlük mortalitede bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (113).

Tablo 2.5 TG18/TG13 Akut Kolanjit İçin Şiddet Değerlendirme Kriterleri (100)

• Evre 3 (Şiddetli) Akut Kolanjit ▪ Akut kolanjite ek olarak aşağıdaki herhangi bir organın veya sistemin en az birinin disfonksiyonu ile birlikte olması durumudur: 1. Kardiyovasküler disfonksiyon: Herhangi bir dozda norepinefrin veya 5 µg/kg/dk'dan daha fazla dopamin desteğine ihtiyaç duyan hipotansiyon 2. Nörolojik disfonksiyon: Bilinç bulanıklığı 3. Respiratuvar disfonksiyon: PaO₂/FiO₂ oranı < 300 4. Renal disfonksiyon: Serum kreatinin > 2 mg/dL 5. Hepatik disfonksiyon: INR > 1.5 6. Hematolojik disfonksiyon: Trombosit sayısı < 100.000 / mm³
• Evre 2 (Orta) Akut Kolanjit ▪ Aşağıdaki koşullardan en az ikisini karşılayan durumdur: 1. Beyaz küre sayısının >12.000/ mm³ veya <4.000 / mm³ olması 2. Yüksek ateş (≥39°C) 3. Yaş (≥75 yaş) 4. Hiperbilirubinemi (Total bilirubin ≥ 5 mg /dL) 5. Hipoalbüminemi (< Laboratuvar alt limiti x 0.7)
• Evre 1 (Hafif) Akut Kolanjit ▪ İlk tanı anında “Evre II (orta)” veya “Evre III (şiddetli)” akut kolanjit kriterlerini taşımayan olgulardır.

2.2.8 Ayırıcı Tanı

Akut kolanjitin ayırıcı tanısında ateş ve karın ağrısı yapabilen etiyolojilerden akut kolesistit, safra kaçağı, akut pankreatit, karaciğer sirozu, akut hepatit, karaciğer apsisi, septik şok, sağ kolon divertiküliti ve sağ böbrekte piyelonefrit düşünülmelidir (92).

Akut Kolesistit

Sıklıkla sistik kanalın taş nedeniyle tıkanması sonucu gelişen safra kesesi inflamasyonudur. Hastalarda biliyer kolik ile başlayan, takibinde sağ üst kadrandan sırtta ve sağ omuza yayılan ağrı olur. Bu tabloya bulantı ve kusma da eşlik eder. Eşlik eden kolestaza yol açabilecek bir patoloji yoksa, belirgin bilirubin, ALP ve GGT yüksekliği beklenmez. Tanıda ilk tercih batın USG'dir; kolelitiazis, safra kesesi duvarında kalınlaşma, safra kesesi boyutlarında genişleme, duvar etrafında sıvı toplanması ve sonografik Murphy bulgusu tipiktir. Koledokta ve safra yollarında taş yoktur (114).

Safra Kaçakları

Safra içeriğinin sıklıkla laparoskopik kolesistektomi komplikasyonu veya travmaya bağlı olarak safra yolunda hasar sonucu dışarı sızmasıdır. Hastalarda ateş ve karın ağrısı kliniği görülür. Batın görüntülemesinde safra kesesi lojunda veya karaciğer etrafında loküle sıvı birikimi ve diffüz biliyer peritonit tablosu görülebilir.

Akut Pankreatit

Safra taşları, alkol, travma, hiperlipidemi ve ilaçlar gibi birçok nedene bağlı olarak gelişebilen pankreas ve peripankreatik dokunun inflamasyonudur. Tipik olarak şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma ile seyreder. Akut pankreatit tablosunda amilaz ve lipaz enzimleri sıklıkla laboratuvar üst değerinin 3 katından daha yüksek seyreder. Batın USG'de pankreasta ödem, genişleme ve peripankreatik sıvı görülür. Kontrastlı BT veya MRG tanı, etiyoloji ve komplikasyonların teşhisinde kullanılır (114).

Karaciğer Apsesi

Hastalarda sıklıkla ateş, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülür. Batın görüntülemesi ile apse saptanır. Drenaj ve antibiyoterapi ile tedavi edilir.

Sağ Kolon Divertikülit

Kolonun divertiküler hastalığı, kolon duvarından dışarı doğru herniye olan keseye denilmektedir. Divertiküllerin inflamasyonu veya infeksiyonu tablosuna divertikülit denilmektedir. Kolon divertikülozisinde çekum ve inen kolon seyrek olarak tutulur. Klinik bulgular akut apandisit ve akut kolesisti taklit edebilir. Tanısı BT ile konulur (115).

Tekrarlayan Piyojenik Kolanjit

Rekürren piyojenik kolanjit, tekrarlayan kolanjit atakları ile seyreden, safra yollarında dilatasyon ve darlıklar izlenen, intrahepatik pigment taşlarının eşlik ettiği bir hastalıktır. Oriental kolanjit olarak da adlandırılabilir. Sıklıkla Güneydoğu Asya’da görülür. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte malnutrisyon ve paraziter enfeksiyonların (*Ascaris Lumbricoides* ve *Clonorchis sinensis*) rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastaların safra kültürlerinde *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* ve anaerob bakteriler üremektedir ve portal sisteme translokasyon sonucu tekrarlayan bakteriyemi ve kolanjit atakları ile seyrederekler. Bu tabloda kolanjiokarsinom gelişme sıklığı %5 olarak bildirilmiştir (92, 93, 116).

2.2.9 Tedavi

Kolanjit tedavisi başlıca üç bölüme ayrılır; genel destek tedavisi, antibiyoterapi ve biliyer drenaj.

Destek Tedavisi

Kolanjit şüphesi olan hastaların kliniği çok hızlı bozulabildiğinden hastanede izlenmelidirler. Hastanın ilk tedavisi kliniğin acil olup olmadığını değerlendirmek için yaşamsal bulguların ölçülmesiyle başlar. Kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı, oksijen saturasyonu, idrar çıkışı ve bilinç durumu öncelikle değerlendirilir. Ek hastalıkları olan veya şok tablosu gelişip yakın takip gereken hastaların izlemi yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. Hastanın yaşamsal bulguları yakından takip edilerek intravenöz (IV) sıvı desteği verilir, elektrolit bozuklukları düzeltilir ve uygun analjezik

ile ağrı kontrolü sağlanır. Morfin hidroklorür ve benzer opioid analjeziklerin oddi sfinkterinin kasılmasına yol açarak biliyer sistemde basınç artışı yapabileceğinden dikkatli kullanımı önerilmektedir. Hastaların takibinde acil biliyer drenaj gerekebileceğinden ötürü oral alımları kapatılmalıdır. Hastalarda şok, hipotansiyon, bilinç bulanıklığı, solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, hepatik yetmezlik veya yaygın damar içi pıhtılaşma gibi durumlar kliniğe eklendiğinde mekanik ventilasyon, entübasyon, hemodiyaliz, vazoaktif veya inotropik ilaçlar gibi uygun organ destek yönetimi yapılmalıdır (117).

Antibiyoterapi

Akut kolanjit tedavisinde antibiyoterapi, biliyer drenaj ile birlikte tedavinin temel kaynağını oluşturmaktadır. Septik şoktaki hastalarda ilk 1 saat içinde antibiyotik tedavisi başlanmalıdır, geri kalan kolanjit hastalarında ise tanıdan sonra ilk 6 saat içinde tedaviye başlamak yeterlidir (118). Kolanjit düşünülen hastalarda antibiyotiğin yeterli kan seviyesine ulaşmış olması için antibiyotik tedavisi girişimden önce başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisinde ana hedef akut kolanjite bağlı sistemik septik cevabın ve lokal inflamasyonun baskılanması ile birlikte intrahepatik apse oluşumunu engellemektir (119).

Safra yolları enfeksiyonuna yol açan mikroorganizmayı belirlemek tedavinin önemli bir parçasıdır. Akut kolanjit ile izlenen hastalardan alınan safra kültürlerinde etken saptama oranı literatürde %28-93 olarak değişmektedir. Kolanjit şüphesi olan ve biliyer drenaj yapılan her hastadan safra kültürü gönderilmelidir. Alınan kan kültüründe pozitiflik oranı ise literatürde %21-71 arasında değişmektedir (102). Harumi ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çok merkezli geniş ölçekli gözlemsel çalışmada kan kültürü pozitiflik oranı %40,1 ve safra kültürü pozitiflik oranı ise %83.4 olarak görülmüştür. Yine aynı çalışmada akut kolanjit hastalarının kan ve safra kültürlerinde en sık izole edilen bakteri *E.coli* olarak bildirilmiştir (120). Safra ve kan kültüründe izole edilen bakteriler tablo 2.6 ve 2.7’de detaylı olarak gösterilmiştir (102).

Tablo 2.6 Akut Biliyer Enfeksiyon Tablosundaki Hastaların Safra Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar (102)

Safra Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar	İzole Edilen Mikroorganizmalardaki Yüzdesi
❖ Gram-Negatif Organizmalar	
➤ <i>Escherichia coli</i>	31-44
➤ <i>Klebsiella</i> türleri	9-20
➤ <i>Pseudomonas</i> türleri	0.5-9
➤ <i>Enterobacter</i> türleri	5-9
➤ <i>Acinetobacter</i> türleri	-
➤ <i>Citrobacter</i> türleri	-
❖ Gram-Pozitif Organizmalar	
➤ Enterokok türleri	3-34
➤ Streptokok türleri	2-10
➤ Stafilokok türleri	0
❖ Anaeroblar	4-20
❖ Diğerleri	-

Tablo 2.7 Akut Biliyer Enfeksiyon Tablosundaki Hastaların Kan Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar (102)

Kan Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar	Toplum Kökenli Enfeksiyonlarda İzole Edilen Mikroorganizmalardaki Yüzdesi	Hastane Kökenli Enfeksiyonlarda İzole Edilen Mikroorganizmalardaki Yüzdesi
❖ Gram-Negatif Organizmalar		
➤ <i>Escherichia coli</i>	35-62	23
➤ <i>Klebsiella</i> türleri	12-28	16
➤ <i>Pseudomonas</i> türleri	4-14	17
➤ <i>Enterobacter</i> türleri	2-7	7
➤ <i>Acinetobacter</i> türleri	3	7
➤ <i>Citrobacter</i> türleri	2-6	5
❖ Gram-Pozitif Organizmalar		
➤ Enterokok türleri	10-23	20
➤ Streptokok türleri	6-9	5
➤ Stafilokok türleri	2	4
❖ Anaeroblar	1	2
❖ Diğerleri	17	11

Antibiyotik seçimi; bölgesel mikroorganizma tipleri ve direnç durumları, hastanın renal ve karaciğer fonksiyonu, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, ilaç allerjisi öyküsü, ek hastalıkları, enfeksiyonun toplum kaynaklı (*E.coli*, *Klebsiella* veya Enterokok gibi tek ajan) veya hastane kaynaklı (*Pseudomonas*, karbapenem dirençli *Enterobacter*, vankomisin dirençli Enterokok veya methisilin dirençli *Staphylococcus aureus* gibi dirençli organizmalar) olması ve son 3-6 ay içindeki antibiyotik kullanım öyküsü dahil olmak üzere bir çok faktöre bağlıdır (102).

Son yıllarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* ve *Klebsiella* suşları giderek daha sık bildirilmektedir ve bu suşlar sefalosporin, penisilin türleri ve florokinolonlara sıklıkla dirençlidir. Bu suşlarda karbapenemler, piperasilin/tazobaktam, tigesiklin, amikasin, seftazidim-avibaktam ve seftalozan-tazobaktam tercih edilmelidir (121). Kolistin çoklu ilaç direnci olan suşlarda tedaviye eklenebilir (122). Evre 3 (Şiddetli) kolanjitte ampirik tedavide anti-pseudomonal etkinliği de olan antibiyotikler tercih edilmelidir. Evre 3 kolanjitte Enterokok türlerini de kapsayacak şekilde ampirik tedavi düzenlenmelidir (102). Bilioenterik anastomozu olan hastalarda *Bacteroides fragilis* gibi anaerob etkenler de izole edilebildiğinden anaerob etkinliği olan antibiyotikler önerilmektedir (123).

Akut kolanjitte antibiyotik tedavisinin süresi enfeksiyon kaynağı kontrol altına alındıktan sonra 4-7 gün olarak önerilmektedir. Enterokok veya Streptokok türleri gibi gram pozitif mikroorganizmalar ile bakteriyemi gösterildiyse 2 hafta boyunca antimikrobiyal tedaviyi uygulamak infektif endokardit riskini azaltmak için önerilir (102). Akut kolanjit tedavisinde kolanjit şiddetine göre önerilen antibiyotik rejimleri tablo 2.8'de gösterilmiştir (102).

Tablo 2.8 Akut Biliyer Enfeksiyonlarda Antibiyotik Rejimleri (102)

Kolanjit Şiddeti	Toplum Kaynaklı Akut Kolanjit			Hastane Kaynaklı Kolanjit ^a
	Evre 1 (Hafif)	Evre 2 (Orta)	Evre 3 ^a (Şiddetli)	
Penisilin Grubu	Direnç %20'den yüksekse Ampisilin/Sulbaktam önerilmez ^b	Piperasilin/Tazobaktam	Piperasilin/Tazobaktam	Piperasilin/Tazobaktam
Sefalosporin Grubu	Sefazolin ^c veya Sefotiam ^c veya Sefuroksim ^c veya Seftriakson veya Sefotaksim ± Metronidazol ^d Sefmetazol ^c Sefoksitin ^c Flomoxef ^c Sefaperazon/Sulbaktam	Seftriakson veya Sefotaksim veya Sefepim veya Sefozopran veya Seftazidim ± Metronidazol ^d Sefaperazon/Sulbaktam	Sefepim veya Seftazidim veya Sefozopran ± Metronidazol ^d	Sefepim veya Seftazidim veya Sefozopran ± Metronidazol ^d
Karbapenem Grubu	Ertapenem	Ertapenem	İmipenem/Silastatin Meropenem Doripenem Ertapenem	İmipenem/Silastatin Meropenem Doripenem Ertapenem
Monobaktam Grubu	-	-	Aztreonam± Metronidazol	Aztreonam± Metronidazol
Florokinolon Grubu	Siprofloksasin Levofloksasin Moxifloksasin Pazufloxacin± Metronidazol	Siprofloksasin Levofloksasin Moxifloksasin Pazufloxacin± Metronidazol	-	-

^a: Evre 3 toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı kolanjitte Enterokoklara yönelik Vankomisin önerilmektedir. Hastane kaynaklı kolanjitte ise hastada bilinen vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu varsa Linezolid veya Daptomisin önerilmektedir.

^b: Ampisilin/Sulbaktam'ın *E.coli* aktivitesi düşüktür, bu sebeple Kuzey Amerika kılavuzlarından kaldırılmıştır (123, 124).

^c: Bölgesel antibiyotik duyarlılıklarına göre karar verilmelidir.

^d: Eğer hastada bilioenterik anastomoz varsa metronidazol, tinidazol veya klindamisin gibi anaerobik etkinliği olan antibiyotikler verilmelidir. Karbapenemler, piperasilin/tazobaktam, ampisilin/sulbaktam, sefmetazol, sefoksitin, flomoksef ve sefoperazon/sulbaktam'ın anaerobik etkinliği yeterlidir.

^e: Duyarlılığı biliniyorsa veya hastada beta-laktam allerjisi varsa florokinolonlar kullanılabilir.

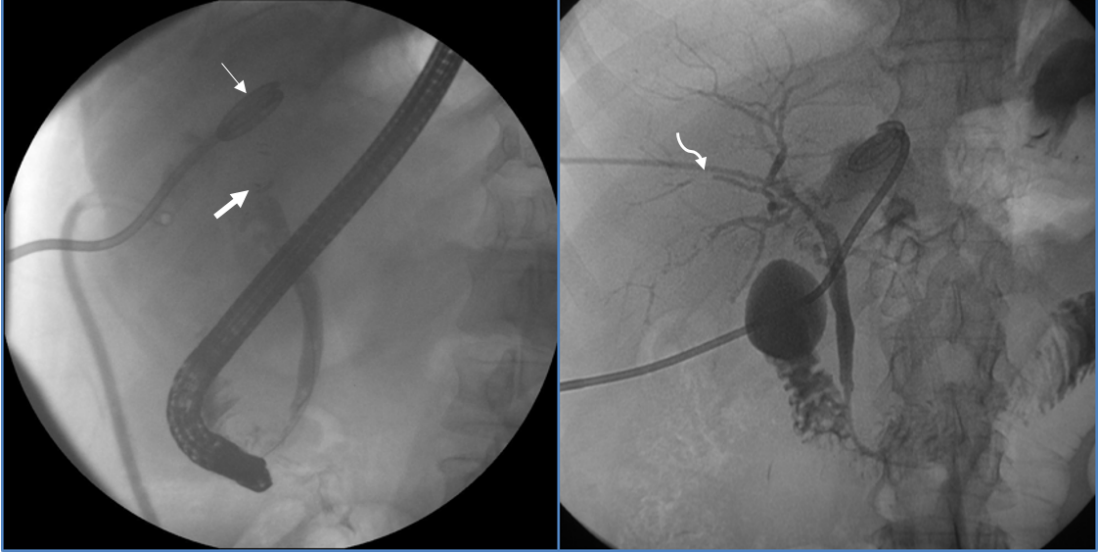
Biliyer Drenaj

Akut kolanjit yönetiminde kaynak kontrolü sağlamada en temel tedavi yöntemi olan biliyer drenaj geleneksel olarak 3 gruba ayrılır; cerrahi, PTBD ve endoskopik transpapiller biliyer drenaj (ETBD). Bu tedaviler içinde mortalitesi en yüksek olan tedavi şekli cerrahidir (91).

Antibiyotik ve genel destek tedavisi iyileşen bazı hafif kolanjit vakaları hariç tüm akut kolanjit vakalarına biliyer drenaj yapılması önerilmektedir (121). ETBD, diğer yöntemlere göre daha az invaziv ve komplikasyon riskinin daha düşük olması sebebiyle ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir (125). PTBD'a kıyasla, ETBD sonrası ağrının daha az olduğu bildirilmiştir (126). Üst gastrointestinal sistem obstrüksiyonuna bağlı olarak papillaya endoskop ile erişilemeyen hastalarda veya ETBD'nin başarısız olduğu durumlarda PTBD alternatif olarak drenajda kullanılır (127). Endoskopik ultrasonografi kılavuzluğunda biliyer drenajın (EUS-BD) ETBD'nin başarısız olduğu vakalarda alternatif olarak kullanılabileceğini bildiren yayınlar da vardır (128).

Perkütan Transhepatik Biliyer Drenaj

Ultrason kılavuzluğunda, sıklıkla 18-22 Gauge (G) iğne kullanarak transhepatik yoldan intrahepatik safra yollarına perkütan yoldan girilip, kontrast madde verilerek floroskopi eşliğinde öncelikle safra yolları görüntülenir. Safra yolunda taş varlığı veya malign-benign biliyer darlıklar kılavuz tel yardımıyla darlık geçilir. Hastanın altta yatan hastalığına veya darlığın tipine göre değişmek üzere kılavuz tel üzerinden biliyer dilatasyon yapılır ve uygun çapta ve tipte stent yerleştirilir (129). Perkütan transhepatik biliyer drenajın başarı oranı biliyer dilatasyonu olan hastalarda %86, dilatasyon olmayan hastalarda ise %63 olarak bildirilmiştir (130). Resim 4'de bilomasında perkütan dren bulunan CVKN'li hastada ERKP ile anastomoz darlığı geçilemeyince uygulanan perkütan internal-eksternal biliyer drenaj gösterilmiştir.



Resim 4 Bilomasında perkütan dren (ince ok) bulunan CVKN'li hastada ERKP ile anastomoz darlığı geçilemeyince (kalın ok) uygulanan perkütan internal-eksternal biliyer drenaj (eğri ok).

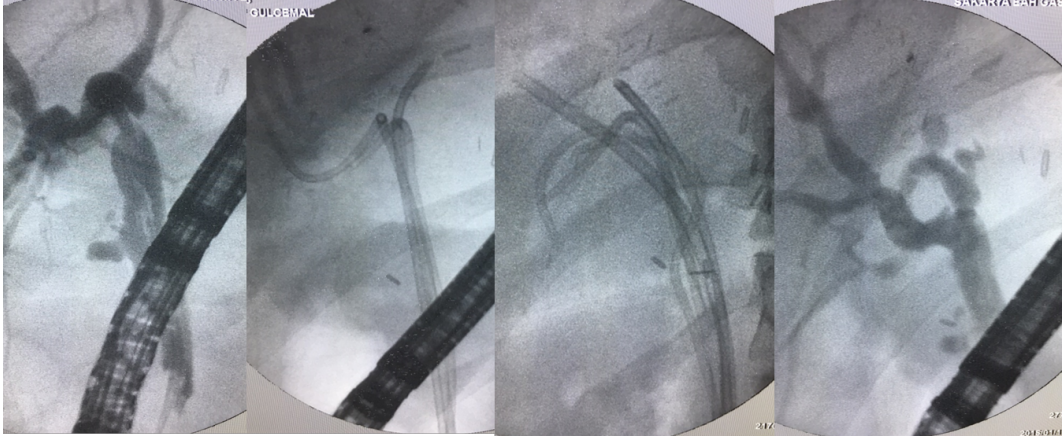
Cerrahi Drenaj

Diğer biliyer drenaj yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi drenaj uygulanır. Kolelitiazis sebebiyle kolanjit geçiren hastalarda genel durumları iyiye açık veya laparoskopik cerrahi olarak koledokolitotomi ile birlikte kolesistektomi de uygulanabilir. Genel durumu kötü ve kritik hastalarda operasyon süresini kısaltmak amacıyla sadece T-tüp yerleştirilmesi, koledokolitotomi yapılmaması önerilmektedir (131). Günümüzde akut kolanjit tedavisinde cerrahi drenaj gereksinimi çok nadirdir (125).

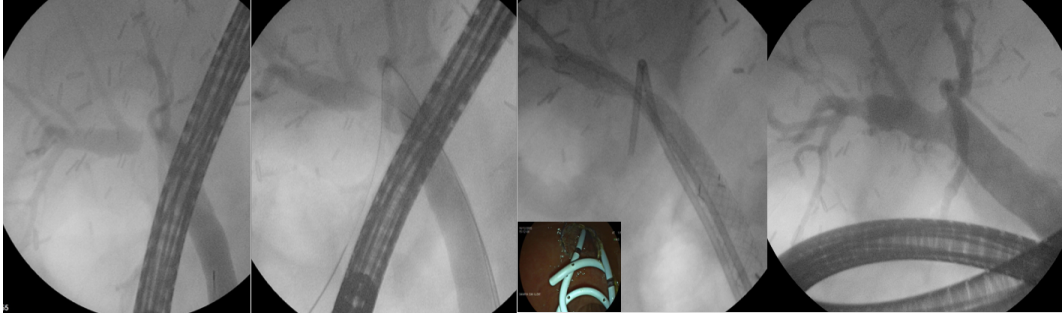
Endoskopik Transpapiller Biliyer Drenaj

Endoskopik transpapiller biliyer drenaj akut kolanjit tedavisinde altın standart tekniktir (132). Başlıca ikiye ayrılır; eksternal drenaj için endoskopik nazobiliyer drenaj (ENBD) ve internal drenaj için endoskopik biliyer stent (EBS). TG18'de bildirilen meta-analizde ENBD ve EBS arasında teknik başarı oranı, klinik başarı oranı, istenmeyen yan etki oranı ve tekrardan girişim gereksinimi ihtiyacında istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır. 2 adet randomize kontrollü çalışma sonucunda görsel analog skorları

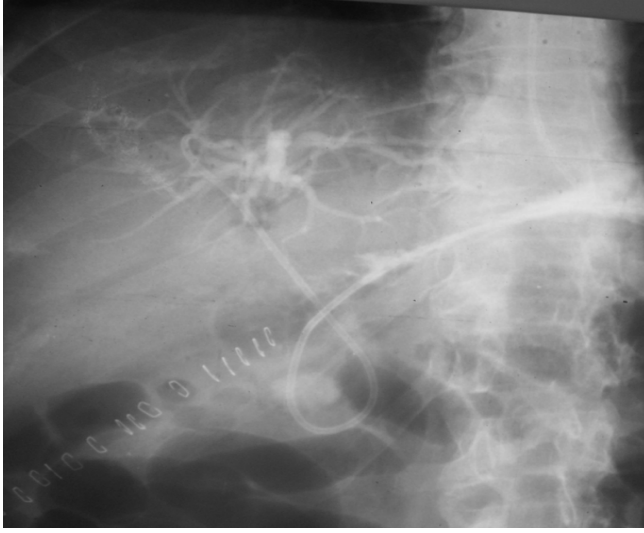
ENBD grubunda EBS grubuna göre daha yüksek olarak bildirilmiş (125). ENBD’da nazal tüpten ötürü hastalar bu durumdan daha fazla rahatsızlık hissetmektedir, özellikle yaşlı hastalar drenaj tüpünü çekebilmektedir. Safranin eksternal kaybına bağlı olarak sıvı ve elektrolit kaybı olabilmektedir. EBS uygulanan hastalar internal drenaja bağlı olarak daha konforludur ve sıvı-elektrolit kaybı yoktur. Eksternal drenaj ile birlikte pürülan safra akışı kolaylaşır ve tıkanma durumunda drenaj tüpünü yıkama şansı bulunmaktadır. Yapılan retrospektif çalışmalarda EBS ile stent tıkanması sıklığının ENBD’ye göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Özellikle hiler bölgede darlık varlığında ENBD daha uygun bir yöntemdir (133). Kolanjitin etiyolojisi, safra özellikleri, hastanın isteği veya merkezin deneyimine göre biliyer drenajda EBS veya ENBD kullanılabilir (125). Resim 5’de CVKN’li hastada anastomoz darlığının çoklu, giderek artan sayıda plastik stentle endoskopik drenaj ve tedavisi görülmektedir. Resim 6’da CVKN’li hastada anastomoz darlığının plastik stentle kombine tam kaplı metal stentle endoskopik drenaj ve tedavisi gösterilmiştir. Kolanjitli hastada nazobiliyer drenaj Resim 7’de gösterilmiştir.



Resim 5 CVKN’li hastada anastomoz darlığının çoklu, giderek artan sayıda plastik stentle endoskopik drenaj ve tedavisi.



Resim 6 CVKN'li hastada anastomoz darlığının plastik stentle kombine tam kaplı metal stentle endoskopik drenaj ve tedavisi.



Resim 7 Kolanjitli hastada nazobiliyer drenaj.

Endoskopik biliyer drenajda rutin olarak endoskopik sfinkterotomi (EST) uygulanması önerilmemektedir. Endoskopik papiller balon dilatasyonu (EPBD) ile sıklıkla EST uygulanmadan da taş çıkarılması yapılabilmektedir (134). Literatürdeki derlemelerde EPBD ile taş çıkarılmasının daha az kanama riski olmasına rağmen başarısızlık oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (135). Balon dilatasyonu ile EST uygulanmadan taş çıkarılmasının bir diğer avantajı ise oddi sfinkteri fonksiyonlarının korunmasıdır. Görüntülemelerde küçük taş saptanan veya koagülopatisi olan hastalarda EPBD ilk tercih olarak uygulanmalıdır (125). Büyük taşı olan hastalarda EST ile birlikte endoskopik mekanik litotripsi (EML) işlemi de uygulanabilir (136). Koagülopatisi olan veya antitrombotik ilaç kullanan hastalarda EST'nin kanama riski yüksektir. Yapılan

Çalışmalarda aspirin kullanan hastaların kanama riskinde kullanmayanlara göre fark görülmemiştir (137); fakat tienopiridin grubu ile kanama riski yüksek olarak görüldüğünden işlemden 5-7 gün önce kesilmesi önerilir (138). Roux-en-Y gibi işlemler sonrası cerrahi olarak biliyer ve gastrointestinal sistem anatomisi değişen hastalarda balon enteroskop kılavuzluğunda ERKP işlemi denenebilir (139).



3.BİREYLER ve YÖNTEM

3.1 Bireyler

Çalışmaya 01 Ocak 2017 ile 31 Haziran 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde ERKP veya PTBD yapılan ve kolanjit tablosu veya bakteriyemisi olan toplam 24 hasta (Tablo 4.1) dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da ERKP veya PTBD yapılan hastalar taranarak kolanjit tablosu veya bakteriyemisi olan toplam 70 hasta (Tablo 4.1) alınmıştır. Toplamda çalışmaya 94 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Kadavradan yapılan karaciğer transplantasyon hastaları
2. Hilus dışı darlığı olan hastalar
3. Hospitalize olmayan hastalar
4. Kan veya safra kültürü olmayan hastalar
5. 18 yaşından küçük olmak
6. Medikal takibi düzenli olmayan hastalar
7. Perkütan dreni anastomoz hattından duodenuma ilerletilen hastaların safra kültürleri

3.2 Çalışma Protokolü

Araştırmaya dahil edilen 94 hastanın verileri hastane veri tabanından elde edildi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Öncelikle hastaların klinik verileri tarandı. Bu klinik verilerden hastanın yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, nakil tarihleri, aldıkları immünsüpresif ilaçlar, yapılan görüntüleme yöntemleri, son 3 ay içinde yatış öyküleri, son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı, işlem öncesi ERKP yapılma öyküsü ve sayısı, işlem öncesi safra yollarında drenaj kateteri varlığı elde edildi. İşlem sonrası alınan kan ve safra kültürü örnekleri incelendi; gram pozitif, gram negatif ve fungus üremesi olarak gruplandırıldı. Üreyen her bir mikroorganizma için kültür sonucunda verilen antibiyograma göre antibiyotik duyarlılıkları belirlendi. Her bir mikroorganizma referans makaleye göre çoklu ilaç dirençli, yaygın ilaç dirençli veya

tüm ilaçlara dirençli şeklinde gruplandırıldı (140). Aşağıda detayları belirtilen laboratuvar bulguları belirlenerek veri tabanına kaydedildi.

3.2.1 Değerlendirilen Laboratuvar Tetkikleri

- Hemoglobin
- Lökosit
- Trombosit
- ESH
- CRP
- Prokalsitonin
- ALT
- AST
- ALP
- GGT
- Toplam Bilirubin
- Direkt Bilirubin
- Albümin
- Total Protein
- Serum Kreatinin
- INR

Yukarıda belirtilen testler laboratuvar tetkiki olarak kaydedilmiştir.

3.3 Tanımlar

Kolanjit: ERKP veya PTBD işlemi sonrasında hospitalize edilen hastalarda Tablo 2.4’de gösterilen TG18 akut kolanjit tanı kriterleri taranarak kolanjit tanısı konulmuştur.

Çoklu ilaç direnci (ÇİD); kültürde izole edilen bakterinin duyarlılık durumu test edilen antibiyotiklerden üç veya daha fazla grup içerisinde en az bir antibiyotiğe dirençli olmasıdır. Her bir bakteri ailesi için farklı antibiyotik grupları bulunmaktadır.

Antibiyotik grupları; her bakteri ailesine özgü olarak ayrı ayrı penisilinler, penisilinler ve beta laktamaz inhibitörleri kombinasyonu, karbapenemler, monobaktamlar, antipseudomonal etkili penisilinler, antipseudomonal etkili penisilinler ve beta laktamaz inhibitörleri kombinasyonu, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, sefamisin, florokinolonlar, folat inhibitörü, fosforik asit, tetrasiklinler ve polimiksinler olarak sınıflandırılmıştır (140).

Ekstrem ilaç direnci (EiD); üreme sonucunda gösterilen mikroorganizmalardan en az birinin, iki veya daha az antimikrobiyal kategori hariç tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli olmasıdır (140).

Tüm ilaçlara direnç (TiD); üreme sonucunda gösterilen mikroorganizmaların tüm antibiyotik grupları içerisindeki tüm ajanlara karşı dirençli olmasıdır (140).

3.3.1 Kültürlerin Alınması

Merkezimizde periferik venden kan kültürü enfeksiyon kontrol komitesinin belirlediği yönergeye uygun olarak alınmıştır. El hijyeninin sağlanmasının ardından %70 alkollü steril spanç ile merkezden periferik doğru yaklaşık 5 cm çapındaki bölge 30 saniye süre ile silindi ve kuruması bekledi. %10'luk iyot solüsyonu ile birlikte merkezden periferik doğru daireler uygulayarak yapılan temizlik sonrası 2 dakika kuruması bekledi. Yaklaşık 8-10 ml kan bir adet BACTEC Plus Aerobic/F (Becton Dickinson, ABD) ve BACTEC Plus Anaerobic/F (Becton Dickinson, ABD) kan kültürü şişesine alındı. Kan kültürü seti en kısa zamanda mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Laboratuvarda kan kültürü şişeleri BACTEC™ FX (Becton Dickinson, ABD) kan kültürü sistemine yüklendi. Pozitif sinyal alınan kültürlerden bir kanlı agar, bir EMB ve bir adet çikolata agar besiyerine ekimleri yapıldı. Üreyen kolonilerden tanımlama MALDI Biotyper (BD, ABD) sistemiyle yapıldı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri EUCAST v10.0 önerileri doğrultusunda çalışıldı (141).

Safra kültürleri PTBD kateterinden veya NBD kateterinden alınmıştır. El hijyeninin sağlanmasının ardından %10'luk iyot solüsyonu ile birlikte drenaj kateterinin ucu temizlendi. Yaklaşık 2-3 ml safra örneği alınıp atıldı, 3-5 ml safra

örneği steril bir şekilde alınıp uygun steril kültür kabına konuldu. Drenaj torbasında birikmiş safradan örnek alınmadı. Safra kültürü örneği en kısa zamanda mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Örneklerden bir kanlı agar, bir EMB ve bir adet çikolata agar besiyerine ekimleri yapıldı. Üreyen kolonilerden tanımlama MALDI Biotyper (BD, ABD) sistemiyle yapıldı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri EUCAST v10.0 önerileri doğrultusunda çalışıldı.

3.4 Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/05/2020 tarihinde onay alınmıştır (Proje No: GO 20/440) (EK-1).

3.5 İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics versiyon 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda iki bağımsız ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t test) ile yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ($\text{ortalama} \pm \text{SD}$) kullanılarak verildi, aksi durumda Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmalar ile birlikte tanımlayıcı istatistik olarak ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarından normal dağılıma uygunluk örnek genişliği $n < 50$ iken Shapiro-Wilk normallik testi, aksi durumda Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi ve kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık durumu test ön şartları sağlandığı durumda Pearson ki-kare testi ile incelendi, anlamlı bulunan tablolar için ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile iki yüzde arasındaki farkın anlamlılık z testi ile; sağlanmadığında ise tablo boyutuna göre Fisher'in kesin testi ya da Genelleştirilmiş Fisher'in kesin testi ile incelendi. Genelleştirilmiş Fisher'in kesin testi sonrası anlamlı fark bulunan karşılaştırmalar için post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi ile ikili

karşılaştırmalar yapıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlılık olarak yorumlandı.



4.BULGULAR

Çalışmaya 24 CVKN hastası ve 70 kontrol grubu olmak üzere toplam 94 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların başlıca demografik verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

CVKN hastalarının nakil endikasyonları incelendiğinde 7 (%29,2) hastanın kriptojenik siroz, 6’sı (%25) HBV, 3’ü (%12,5) alkolik hepatit, 2’si (%8,3) HCV, 1’i (%4,2) steatohepatit, 1’i (%4,2) HAV, 1’i (%4,2) Wilson, 1’i (%4,2) PSK ve 1’i (%4,2) de PBS olduğu görüldü. Çalışma grubundaki toplam 24 adet CVKN hastasının nakil süresi ile kolanjit tablosu veya bakteriyemi sebebiyle hospitalize edilmesi arasında geçen sürenin ortancası 21,3 (2-108) ay olarak hesaplanmıştır.

Kontrol hastalarının etiyolojileri incelendiğinde 13 hasta (%18,6) kolesistektomi yaralanması, 12’si (%17,1) tümör metastazı, 9’u (%12,9) klatskin tümörü, 9’u (%12,9) PSK, 6’sı (%8,6) koledokolitiazis, 3’ü (%4,3) Mirizzi sendromu, 3’ü (%4,3) portal biliyopati, 2’si (%2,9) pankreatit, 13’ünün (%18,6) diğer sebepler (PBS, benign safra yolları darlığı, kist hidatik, hepatolitiazis) olduğu görüldü.

CVKN olan 24 hastanın yaşlarının ortanca değeri 56 (32-69), kontrol grubundaki 70 hastanın yaşlarının ortanca değeri ise 63 (22-95) olarak sonuçlandı. Her iki grubun yaşlarının ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,063$).

CVKN olan 24 hastanın 9’u (%37,5) kadın, 15’i (%62,5) ise erkekti. Kontrol grubundaki 70 hastanın 36’sı (%51,4) kadın, 34’ü (%48,6) ise erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,238$).

Her iki grup, eşlik eden kronik hastalıklar önünden incelendiğinde CVKN grubunda 15 (%62,5) hastanın Diabetes Mellitus (DM) tanısının olduğu, kontrol grubunda da 15 (%21,4) hastada DM olduğu saptandı. İki grup arasında DM görülme yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısının CVKN grubunda 4 (%16,7) hastada olduğu, kontrol

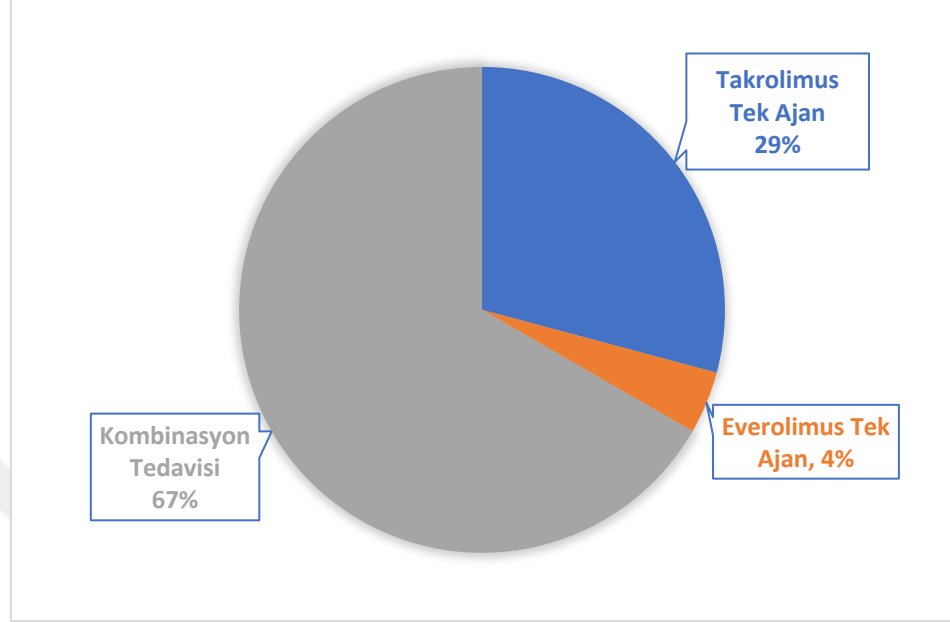
grubunda ise 2 (%2,9) hastada KBH tanısı olduğu görüldü. İki grup arasında KBH tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,035$). Hipertansiyon (HT) tanısının CVKN grubunda 13 (%54,2) hastada, kontrol grubunda ise 19 (%27,1) hastada HT tanısı olduğu görüldü. İki grup arasında HT tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,016$). Malignite ise, kontrol grubunun bir kısmı hiler malign darlıklar olduğu için kontrol grubunda daha fazla idi: CVKN grubunda 1 (%4,2) hastanın karaciğer dışı malignite tanısı ile takip edildiği, kontrol grubunda ise 24 (%34,3) hastada malignite tanısı olduğu görüldü. İki grup arasında malignite tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,004$). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı (KAH) veya konjestif kalp yetmezliği (KKY) açısından gruplar arasında görülmedi.

Tablo 4.1 Demografik Özellikler

	CVKN Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=70)	p
Yaş (Yıl)	56 (32-69)	63 (22-95)	0,063
Cinsiyet (n,%)			0,238
Kadın	9 (%37,5)	36 (%51,4)	
Erkek	15 (%62,5)	34 (%48,6)	
Diabetes Mellitus (n,%)	15 (%62,5)	15 (%21,4)	<0,001
Kronik Böbrek Hastalığı (n,%)	4 (%16,7)	2 (%2,9)	0,035
Hipertansiyon (n,%)	13 (%54,2)	19 (%27,1)	0,016
Malignite (n,%)	1 (%4,2)	24 (%34,3)	0,004
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (n,%)	1 (%4,2)	3 (%4,3)	>0,05
Koroner Arter Hastalığı & Konjestif Kalp Yetmezliği (n,%)	3 (%12,5)	15 (%21,4)	0,548

Çalışma grubundaki toplam 24 CVKN hastanın hastaneye başvuru anında aldığı immüünsüpresif tedaviler incelendiğinde 7 (%29,4) hastanın sadece takrolimus, 1 (%3,9) hastanın sadece everolimus ve 16 (%66,7) hastanın ise çeşitli kombinasyon

tedavileri aldığı görülmüştür. Hastaların kullandığı immünsüpresifler Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Hastaların Kullandığı İmmünsüpresifler

Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Sonuçlar analiz edildiğinde lökosit, trombosit ve serum kreatinin değerleri 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. CVKN hastalarında lökosit sayısı ortancası 7750/ μ L (500-29.300) ve trombosit sayısı ortancası 137.000/ μ L (49.000-255.000) daha düşük, serum kreatinin ortancası ise 0,96 mg/dL (0,54-5,79) daha yüksekti. Diğer laboratuvar testlerinde istatistiksel açıdan fark saptanmadı.

Tablo 4.2 Laboratuvar Verileri

	CVKN Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=70)	p
Hemoglobin (gr/dL)	10,8±1,8	11,5±2	0,136
Lökosit (/µL)	7750 (500-29300)	10850 (4700-39100)	0,003
Trombosit (/µL)	137000 (49000-255000)	176000 (58000-805000)	0,002
ESH (mm/saat)	40 (9-112)	47 (6-119)	0,137
CRP (mg/dL)	8,05 (0,54-29,30)	10 (0,45-47,7)	0,304
Prokalsitonin (ng/dL)	1,98 (0,15-100)	1,51 (0,04-79,63)	0,439
ALT (U/L)	68 (12-736)	50 (11-867)	0,709
AST (U/L)	60 (10-533)	60 (10-1270)	0,538
ALP (U/L)	253 (91-1537)	255 (74-1944)	0,758
GGT (U/L)	155 (34-1429)	245 (15-1101)	0,510
Total Bilirubin (mg/dL)	2,02 (0,75-34,1)	3,12 (0,28-33,70)	0,18
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1,02 (0,23-22,9)	1,62 (0,06-26)	0,271
Albümin (gr/dL)	3,34±0,49	3,10±0,61	0,088
Total Protein (gr/dL)	6,29±0,91	6,27±0,97	0,925
Serum Kreatinin (mg/dL)	0,96 (0,54-5,79)	0,72 (0,24-5,34)	0,016
INR	1,17 (0,92-1,91)	1,18 (0,85-10)	0,435

CVKN grubundaki 3 (%12,5) hastaya sadece ERKP, 2 (%8,3) hastaya sadece PTBD ve 19 (%79,2) hastaya hem ERKP hem de PTBD yapılmıştır. Sadece ERKP yapılan hasta sayısı kontrol grubunda, hem ERKP hem de PTBD yapılan hasta sayısı ise CVKN grubunda yüksek olduğu saptandı ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Hastalara yapılan işlemler Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Hastalara Yapılan İşlemler

	CVKN Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=70)	p
Sadece ERKP	3 (%12,5)	48 (%68,6)	<0,001
Sadece PTBD	2 (%8,3)	6 (%8,6)	>0,05
ERKP ve PTBD	19 (%79,2)	16 (%22,9)	<0,001

Hastalara çalışmaya dahil edildikleri kolanjit veya bakteriyemi tablosundan önce yapılan ERKP sayıları incelendiğinde CVKN grubunda 17 (%70,8) hastaya, kontrol grubunda ise 37 (%52,9) hastaya önceden biliyer müdahalede bulunduğu gözlemlendi. Bu sayının CVKN hastalarında daha fazla olduğu görüldü. CVKN grubunun önceden ERKP yapılma sayısının ortanca değeri 2 (0-14), kontrol grubunun ise 1 (0-10) olduğu belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar olası enfeksiyon risk faktörleri açısından da incelendi, bulgular Tablo 4.4’de özetlendi. CVKN grubunda 9 (%37,5) hastanın ve kontrol grubunda ise 22 (%31,4) hastanın 3 ay içinde hastane yatış öyküsü olduğu; CVKN grubunda 7 (%29,2) hastanın ve kontrol grubunda ise 20 (%28,6) hastanın 1 ay içinde antibiyotik alma öyküsü olduğu görüldü. CVKN grubunda 3 (%12,5) hastanın ve kontrol grubunda ise 8 (%11,4) hastanın işlem öncesi safra kültüründe üreme öyküsü olduğu görüldü. CVKN grubunda 16 (%66,7) hastanın ve kontrol grubunda ise 34 (%48,6) hastanın işlem öncesi safra yollarında drenaj kateteri varlığı saptandı. Bu 50 hastanın drenaj kateterinin ne süredir bulunduğu incelendi, toplam 47 (%94) hastanın bilgilerine ulaşıldı. CVKN grubunda değerlendirilen 13 hastanın ortanca değeri 6 (1-36) ay ve kontrol grubunda değerlendirilen 34 hastanın ortanca değeri ise 5 (1-60) ay olduğu görüldü. Bu drenaj kateterlerinden alınan safra kültürlerinde CVKN grubunda 1 (%4,2) hastanın ve kontrol grubunda ise 8 (%11,4) hastanın 1 ay içinde çoklu ilaç dirençli mikroorganizma üreme öyküsü olduğu görüldü.

Tablo 4.4 Enfeksiyon Risk Faktörleri

	CVKN Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=70)	p
Önceki ERKP sayıları ortancası	2 (0-14)	1 (0-10)	0,026
3 ay içinde hastane yatış öyküsü	9 (%37,5)	22 (%31,4)	0,585
1 ay içinde antibiyotik alma öyküsü	7 (%29,2)	20 (%28,6)	0,956
İşlem öncesi safra kültüründe üreme öyküsü	3 (%12,5)	8 (%11,4)	>0,05
İşlem öncesi biliyer drenaj kateteri varlığı	16 (%66,7)	34 (%48,6)	0,125
Drenaj kateteri bulunma süresi (ay)	(Değerlendirilen hasta sayısı 13) 6 (1-36)	(Değerlendirilen hasta sayısı 34) 5 (1-60)	0,683
1 ay içinde çoklu ilaç dirençli mikroorganizma üreme öyküsü	1 (%4,2)	8 (%11,4)	0,439

CVKN grubundaki 24 hastanın hepsinden kan kültürü gönderilmiş olup, 12'sinde (%50) üreme olmadı, 8'inde (%33,3) monomikrobiyal, 4'ünde (%16,7) ise polimikrobiyal üreme saptandı. Kontrol grubundaki 70 hastanın 68'inden (%97,1) kan kültürü gönderilmiş olup, 21'inde (%30,9) üreme olmadı, 42'sinde (%61,8) monomikrobiyal, 5'inde (%7,3) ise polimikrobiyal üreme saptandı. Monomikrobiyal üreme oranlarında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,016$). Kan kültürü üreme özellikleri Tablo 4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5 Kan Kültürü Üreme Özellikleri

Kan Kültürü	CVKN Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=68)	p
Üreme yok	12 (%50)	21 (%30,9)	0,093
Monomikrobiyal Üreme	8 (%33,3)	42 (%61,8)	0,016
Polimikrobiyal Üreme	4 (%16,7)	5 (%7,3)	0,233

CVKN grubundaki 24 hastanın 23'ünden (%95,8) safra kültürü gönderilmiş olup, 4'ünün (%17,4) gram boyamasında PMNL görülmemesi nedeni ile kolonizasyon olarak yorumlandı, 4 (%17,4) hastada monomikrobiyal ve 15 (%65,2) hastada ise polimikrobiyal üreme saptandı. Kontrol grubundaki 70 hastanın 34'ünden (%48,6) safra kültürü gönderilmiş olup, 6'sının (%17,6) kolonizasyon olduğu bildirildi, 15 (%44,1) hastada monomikrobiyal ve 13 (%38,2) hastada ise polimikrobiyal üreme saptandı. Monomikrobiyal üremenin kontrol grubunda daha sık olduğu ve polimikrobiyal üremenin ise CVKN grubunda daha sık olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,047$ ve $p=0,046$). Safra kültürü üreme özellikleri Tablo 4.6'de özetlenmiştir.

Tablo 4.6 Safra Kültürü Üreme Özellikleri

Safra Kültürü	CVKN Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=34)	p
Kolonizasyon	4 (%17,4)	6 (%17,6)	>0,05
Monomikrobiyal Üreme	4 (%17,4)	15 (%44,1)	0,047
Polimikrobiyal Üreme	15 (%65,2)	13 (%38,2)	0,046

CVKN grubundaki toplam 12 kan kültürü üremesinin 4'ünde (%33,3) gram pozitif, 9'unda (%75) gram negatif, 1'inde (%8,3) ise mantar üremesi saptandı. 1 hastada hem gram pozitif hem de gram negatif üremesi olduğu görüldü. Kontrol grubundaki toplam 47 kan kültürü üremesinin 9'unda (%19,1) gram pozitif, 43'ünde (%91,5) gram negatif üreme saptandı. 5 hastada hem gram pozitif hem de gram negatif üremesi olduğu görüldü. CVKN grubundaki toplam 19 safra kültürü üremesinin 13'ünde (%68,4) gram pozitif, 18'inde (%94,7) gram negatif ve 2'sinde

(%10,5) ise mantar üremesi saptandı. Kontrol grubundaki toplam 28 safra kültürü üremesinin 11'inde (%39,3) gram pozitif, tamamında gram negatif ve 1'inde (%3,6) ise mantar üremesi saptandı. İki grup arasında kan veya safra kültüründe üreyen mikroorganizma özellikleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Özellikleri

	Kan Kültürü			Safra Kültürü		
	CVKN Grubu (n=12)	Kontrol Grubu (n=47)	p	CVKN Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=28)	p
Gram Pozitif Üreme	4 (%33,3)	9 (%19,1)	0,435	13 (%64,8)	11 (%39,3)	0,051
Gram Negatif Üreme	9 (%75)	43 (%91,5)	0,141	18 (%94,7)	28 (%100)	0,404
Mantar Üreme	1 (%8,3)	-	-	2 (%10,5)	1 (%3,6)	0,562

CVKN grubundaki 4 gram pozitif kan kültürü üremesinin 3'ünde (%75) *Enterococcus faecium*, 1'inde (%25) *Streptococcus spp.* üremesi saptandı. Kontrol grubundaki 9 gram pozitif kan kültürü üremesinin 3'ünde (%33,3) *E.faecium*, 2'sinde (%22,2) *Streptococcus spp.*, 2'sinde (%22,2) *Enterococcus avium* ve 2'sinde (%22,2) ise *Enterococcus faecalis* üremesi saptandı. CVKN grubundaki 15 gram pozitif safra kültürü üremesinin 10'unda (%66,7) *E.faecium*, 4'ünde (%26,7) *E.faecalis* ve 1'inde (%6,7) *Streptococcus spp.* üremesi saptandı. Kontrol grubundaki 14 gram pozitif safra kültürü üremesinin 7'sinde (%50) *E.faecium*, 3'ünde (%21,4) *E.faecalis* ve 3'ünde (%21,4) *Streptococcus spp.* ve 1'inde (%7,1) ise *Enterococcus gallinarum* üremesi saptandı. Kan ve safra kültüründe üreyen gram pozitif mikroorganizmalarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmalar

Gram Pozitif Üreme	Kan Kültürü			Safra Kültürü		
	CVKN Grubu (n=4)	Kontrol Grubu (n=9)	p	CVKN Grubu (n=15)	Kontrol Grubu (n=14)	p
<i>E.faecium</i>	3 (%75)	3 (%33,3)	0,266	10 (%66,7)	7 (%50)	0,362
<i>E.faecalis</i>	-	2 (%22,2)	-	4 (%26,7)	3 (%21,4)	>0,05
<i>E.avium</i>	-	2 (%22,2)	-	-	-	-
<i>E.gallinarum</i>	-	-	-	-	1 (%7,1)	-
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (%25)	2 (%22,2)	>0,05	1 (%6,7)	3 (%21,4)	0,330

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan veya safra kültüründe üreyen gram pozitif mikroorganizmalar Tablo 4.9’da değerlendirildi. *E.faecalis*, *E.faecium* ve *Streptococcus spp.* üreme sıklığı açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

Tablo 4.9 Herhangi Bir Kültürde Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmalar

Herhangi Bir Kültürde Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmalar	CVKN Grubu	Kontrol Grubu	p
<i>E.faecalis</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=56)	4 (%17,4) (n=23)	5 (%15,2) (n=33)	>0,05
<i>E.faecium</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=57)	11 (%47,8) (n=23)	9 (%26,5) (n=34)	0,097
<i>Streptococcus spp.</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=56)	2 (%8,7) (n=23)	5 (%15,2) (n=33)	0,688

CVKN grubundaki 9 gram negatif kan kültürü üremesinin 4’ünde (%44,4) *Escherichia coli*, 3’ünde (%33,3) *Klebsiella pneumoniae* ve 2’sinde (%22,2) ise *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptandı. Kontrol grubundaki 43 gram negatif kan kültürü üremesinin 23’ünde (%53,5) *E.coli*, 11’inde (%25,6) *K.pneumonia*, 5’inde (%11,6) *P.aeruginosa* ve 4’ünde (%9,3) tabloda diğer olarak gösterilen *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* ve *Enterobacter Ludwigii* üremesi saptandı. CVKN

grubundaki 22 gram negatif safra kültürü üremesinin 10'unda (%45,5) *P.aeruginosa*, 6'sında (%27,3) *K.pneumonia*, 4'ünde (%18,2) *E.coli*, 1'inde (%4,5) *Acinetobacter spp.* ve 1'inde (%4,5) *Pseudomonas stutzeri* üremesi saptandı. Kontrol grubundaki 34 gram negatif kan kültürü üremesinin 16'sında (%47,1) *E.coli*, 8'inde (%23,5) *P.aeruginosa*, 6'sında (%17,6) *K.pneumonia*, 1'inde (%2,9) *Acinetobacter spp.* ve 3'ünde (%8,8) ise tabloda diğer olarak gösterilen *Klebsiella oxytoca* ve *Aeromonas hydrophila* üremesi saptandı. Safra kültüründe *E.coli* üremesinin kontrol grubunda daha sık olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,028$), diğer mikroorganizmalarda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. *P.aeruginosa* ise istatistiksel anlamlı olmasa da CVKN hastalarında daha sık saptandı. (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmalar

Gram Negatif Üreme	Kan Kültürü			Safra Kültürü		
	CVKN Grubu (n=9)	Kontrol Grubu (n=43)	p	CVKN Grubu (n=22)	Kontrol Grubu (n=34)	p
<i>E.coli</i>	4 (%44,4)	23 (%53,5)	0,722	4 (%18,2)	16 (%47,1)	0,028
<i>K.pneumoniae</i>	3 (%33,3)	11 (%25,6)	0,688	6 (%27,3)	6 (%17,6)	0,508
<i>P.aeruginosa</i>	2 (%22,2)	5 (%11,6)	0,590	10 (%45,5)	8 (%23,5)	0,086
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-	-	1 (%4,5)	1 (%2,9)	>0,05
Diğer	-	4 (%9,3)	-	1 (%4,5)	3 (%8,8)	>0,05

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan veya safra kültüründe üreyen gram negatif mikroorganizmalar Tablo 4.11'de değerlendirildi. Toplam 73 hasta *E.coli* üremesi açısından incelendi, CVKN grubundaki 23 hastanın 7'sinde (%30,4) ve kontrol grubundaki 50 hastanın 34'ünde (%68) *E.coli* üremesi saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,003$).

Toplam 66 hastanın kültürü *K.pneumonia* üremesi açısından incelendi, CVKN grubundaki 24 hastanın 8'inde (%33,3) ve kontrol grubundaki 42 hastanın 16'sında

(%38,1) *K.pneumonia* üremesi saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,699$).

Toplam 59 hastanın kültürü *P.aeruginosa*. üremesi açısından değerlendirildi, CVKN grubundaki 23 hastanın 10'unda (%43,5) ve kontrol grubundaki 36 hastanın 12'sinde (%33,3) *P.aeruginosa* üremesi saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,432$).

Tablo 4.11 Herhangi bir Kültürde Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmalar

Herhangi Bir Kültürde Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmalar	CVKN Grubu	Kontrol Grubu	p
<i>E.coli</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=73)	7 (%30,4) (n=23)	34 (%68) (n=50)	0,003
<i>K.pneumoniae</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=66)	8 (%33,3) (n=24)	16 (%38,1) (n=42)	0,699
<i>P.aeruginosa</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=59)	10 (%43,5) (n=23)	12 (%33,3) (n=36)	0,432

Kan kültüründe gram pozitif mikroorganizma saptanan toplam 13 kültürün 5'inde (%38,5) ÇİD olduğu görüldü. CVKN grubundaki 4 üremenin 3'ünde (%75) ve kontrol grubunda ise 2 (%22,2) üremede ÇİD saptandı. EİD açısından değerlendirildiğinde ise toplam 4 (%30,8) kültürde, CVKN grubunda 3 (%75) ve kontrol grubunda ise 1 (%11,1) üremede EİD saptandı. 2 grup arasında ÇİD ve EİD açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,217$ ve $p=0,052$). Safra kültüründe gram pozitif mikroorganizma saptanan toplam 29 kültürün 11'inde (%37,9) ÇİD olduğu görüldü. CVKN grubundaki 15 üremenin 8'inde (%53,3) ve kontrol grubunda ise 3 (%21,4) üremede ÇİD saptandı. EİD açısından değerlendirildiğinde ise toplam 9 (%31) kültürde, CVKN grubunda 8 (%53,3) ve kontrol grubunda ise 1 (%7,1) üremede EİD saptandı. 2 grup arasında ÇİD açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,077$) fakat EİD açısından anlamlı

farklılık saptandı ($p=0,014$). Çalışmada kan ve safra kültüründe gram pozitif mikroorganizmalarda TİD saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmaların Direnç Özellikleri

Gram Pozitif Üreme	Kan Kültürü			Safra Kültürü		
	CVKN Grubu (n=4)	Kontrol Grubu (n=9)	p	CVKN Grubu (n=15)	Kontrol Grubu (n=14)	p
ÇİD	3 (%75)	2 (%22,2)	0,217	8 (%53,3)	3 (%21,4)	0,077
EİD	3 (%75)	1 (%11,1)	0,052	8 (%53,3)	1 (%7,1)	0,014
TİD	-	-	-	-	-	-

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan veya safra kültüründe üreyen ÇİD gram pozitif mikroorganizmalar Tablo 4.13’de değerlendirildi. Toplam 55 hastanın kültürü ÇİD *E.faecium* üremesi açısından incelendi, CVKN grubundaki 23 hastanın 9’unda (%39,1) ve kontrol grubundaki 32 hastanın 2’sinde (%6,3) ÇİD *E.faecium* üremesi saptandı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p=0,005$). Değerlendirmeye alınan hastaların kültürlerinde ÇİD *E.faecalis* ve *Streptococcus spp.* saptanmadı.

Tablo 4.13 Kan veya Safra Kültüründe Üreyen ÇİD Gram Pozitif Mikroorganizmalar

Herhangi Bir Kültürde Üreyen ÇİD Gram Pozitif Mikroorganizmalar	CVKN Grubu	Kontrol Grubu	p
<i>E.faecium</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=55)	9 (%39,1) (n=23)	2 (%6,3) (n=32)	0,005
<i>E.faecalis</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=55)	0 (n=23)	0 (n=32)	-
<i>Streptococcus spp.</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=55)	0 (n=23)	0 (n=33)	-

Kan kültüründe gram negatif mikroorganizma saptanan toplam 52 kültürün 46'sında (%88,5) ÇİD olduğu görüldü. CVKN grubundaki 9 üremenin tamamında ve kontrol grubunda ise 37 (%86) üremede ÇİD saptandı. EİD açısından değerlendirildiğinde ise toplam 39 (%75) kültürde, CVKN grubundaki 9 üremenin tamamında ve kontrol grubunda ise 30 (%69,8) üremede EİD saptandı. 2 grup arasında ÇİD ve EİD açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,574$ ve $p=0,091$). Çalışmada kan kültüründe gram negatif mikroorganizmalarda TİD saptanmadı. Safra kültüründe gram negatif mikroorganizma saptanan toplam 56 kültürün 44'ünde (%78,6) ÇİD olduğu görüldü. CVKN grubundaki 22 üremenin 17'sinde (%77,3) ve kontrol grubunda ise 27 (%79,4) üremede ÇİD saptandı. EİD açısından değerlendirildiğinde ise toplam 41 (%73,2) kültürde, CVKN grubunda 17 (%77,3,3) ve kontrol grubunda ise 25 (%70,6) üremede EİD saptandı. Çalışmaya alınan hastalardan kontrol grubunda 1 (%2,9) safra kültürü üremesinde TİD saptandı, CVKN grubunda TİD saptanmadı. 2 grup arasında safra kültüründe üreyen gram negatif mikroorganizmalar arasında ÇİD, EİD ve TİD açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p>0,05$ ve $p=0,581$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Kan ve Safra Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmaların Direnç Özellikleri

Gram Negatif Üreme	Kan Kültürü			Safra Kültürü		
	CVKN Grubu (n=9)	Kontrol Grubu (n=43)	p	CVKN Grubu (n=22)	Kontrol Grubu (n=34)	p
ÇİD	9 (%100)	37 (%86)	0,574	17 (%77,3)	27 (%79,4)	>0,05
EİD	9 (%100)	30 (%69,8)	0,091	17 (%77,3)	25 (%70,6)	0,581
TİD	-	-	-	-	1 (%2,9)	-

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan veya safra kültüründe üreyen ÇİD gram negatif mikroorganizmalar Tablo 4.15'de değerlendirildi. Toplam 68 hastanın kültürü ÇİD *E.coli* üremesi açısından incelendi, CVKN grubundaki 23 hastanın 7'sinde (%30,4) ve kontrol grubundaki 45 hastanın 26'sında (%57,8) ÇİD *E.coli* üremesi saptandı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p=0,033$).

Değerlendirmeye alınan hastaların kültürlerinde ÇİD *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* üremeleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,464$ ve $p=0,816$).

Tablo 4.15 Kan veya Safra Kültüründe Üreyen ÇİD Gram Negatif Mikroorganizmalar

Herhangi Bir Kültürde Üreyen ÇİD Gram Negatif Mikroorganizmalar	CVKN Grubu	Kontrol Grubu	p
<i>E.coli</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=68)	7 (%30,4) (n=23)	26 (%57,8) (n=45)	0,033
<i>K.pneumoniae</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=66)	7 (%29,2) (n=24)	16 (%38,1) (n=42)	0,464
<i>P.aeruginosa</i> (Değerlendirilen hasta sayısı=59)	7 (%30,4) (n=23)	12 (%33,3) (n=36)	0,816

Kan kültüründe gram pozitif mikroorganizma üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde CVKN grubunda *E.faecium* üremelerinde ampicilin direnci saptanmazken kontrol grubunda ise 1 (%33,3) üremede direnç saptandı. *Streptococcus spp*, *E.avium* ve *E.faecalis* üremelerinde antibiyotik direnci saptanmadı. Kültürlerde glikopeptid direnci saptanmadı (Tablo 4.16)

Tablo 4.16 Kan Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

	CVKN Grubu		Kontrol Grubu			
	<i>E.faecium</i> (n=3)	<i>Streptococcus</i> spp. (n=1)	<i>E.faecium</i> (n=3)	<i>E.faecalis</i> (n=2)	<i>E.avium</i> (n=2)	<i>Streptococcus</i> spp. (n=2)
Ampisilin	3 (%100)	1 (%100)	1 (%33,3)	2 (%100)	2 (%100)	2 (%100)
Seftriakson	X	1 (%100)	X	X	X	2 (%100)
Kinolon	3 (%100)	1 (%100)	2 (%66,6)	X	X	2 (%100)
Vankomisin	3 (%100)	1 (%100)	3 (%100)	2 (%100)	2 (%100)	2 (%100)
Teikoplanin	3 (%100)	X	3 (%100)	2 (%100)	2 (%100)	X
Daptomisin	3 (%100)	X	3 (%100)	2 (%100)	X	X
Linezolid	3 (%100)	X	3 (%100)	2 (%100)	X	X
Gentamisin	3 (%100)	X	3 (%100)	2 (%100)	2 (%100)	X

Kan kültüründe gram negatif mikroorganizma üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde CVKN grubunda *E.coli* üremelerinin 3'ünde (%75) karbapenem ve amikasin duyarlılığı saptandı. *K.pneumoniae* üremelerinin hepsi piperasilin/tazobaktam dirençliken, 1'inde (%33,3) karbapenem ve amikasin duyarlılığı saptandı. CVKN grubunda *P.aeruginosa* üremeleri incelendiğinde 1'inde (%50) kinolon ve karbapenem duyarlılığı saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Kan Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

	CVKN Grubu			Kontrol Grubu		
	<i>E.coli</i> (n=4)	<i>K.pneumoniae</i> (n=3)	<i>P.aeruginosa</i> (n=2)	<i>E.coli</i> (n=23)	<i>K.pneumoniae</i> (n=11)	<i>P.aeruginosa</i> (n=5)
Ampisilin	0	0	1 (%50)	6 (%26,1)	0	0
Seftriakson	0	0	X	6 (%26,1)	4 (%36,4)	X
Sefepim	0	0	0	7 (%30,4)	4 (%36,4)	1 (%20)
Seftazidim	0	0	0	7 (%30,4)	4 (%36,4)	1 (%20)
Piperasilin/ Tazobaktam	0	0	0	14 (%60,9)	3 (%27,3)	1 (%20)
Karbapenem	3 (%75)	1 (%33,3)	1 (%50)	21 (%91,3)	5 (%45,5)	2 (%40)
Tigesiklin	2 (%50)	0	X	18 (%78,3)	4 (%36,4)	X
Amikasin	3 (%75)	1 (%33,3)	1 (%50)	21 (%91,3)	4 (%36,4)	4 (%80)
Gentamisin	2 (%50)	1 (%33,3)	1 (%50)	18 (%78,3)	4 (%36,4)	2 (%40)
Kinolon	1 (%25)	0	1 (%50)	8 (%34,8)	3 (%27,3)	1 (%20)
TMP-SMX	1 (%25)	1 (%33,3)	X	11 (%47,8)	4 (%36,4)	X

Safra kültüründe gram pozitif mikroorganizma üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde CVKN grubunda *E.faecium* üremelerinin 1'inde (%11,1) ampisilin ve 2'sinde (%22,2) kinolon duyarlılığı saptandı. *E.faecalis* ve *Streptococcus spp.* üremelerinin tamamının ampisiline duyarlı olduğu görüldü. Kültürlerde glikopeptid direnci saptanmadı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Safra Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

	CVKN Grubu			Kontrol Grubu		
	<i>E.faecium</i> (n=9)	<i>E.faecalis</i> (n=2)	<i>Streptococcus</i> spp. (n=1)	<i>E.faecium</i> (n=4)	<i>E.faecalis</i> (n=4)	<i>Streptococcus</i> spp. (n=3)
Ampisilin	1 (%11,1)	2 (%100)	1 (%100)	2 (%50)	4 (%100)	3 (%100)
Seftriakson	X	X	1 (%100)	X	X	3 (%100)
Kinolon	2 (%22,2)	X	1 (%100)	3 (%75)	X	3 (%100)
Vankomisin	9 (%100)	X	X	4 (%100)	X	X
Teikoplanin	9 (%100)	X	X	4 (%100)	X	X
Daptomisin	9 (%100)	X	X	4 (%100)	X	X
Linezolid	9 (%100)	X	X	4 (%100)	X	X
Gentamisin	5 (%55,5)	X	X	4 (%100)	X	X

Safra kültüründe gram negatif mikroorganizma üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde CVKN grubunda *E.coli* üremelerinin tamamı ampisilin, seftriakson, sefepim, seftazidim ve kinolona dirençli olduğu görüldü. 3 (%75) üremenin karbapeneme duyarlı olduğu ve *E.coli* üremelerinin tamamında amikasin duyarlılığı saptandı. *K.pneumoniae* üremelerinin 1'inde (%20) piperasilin/tazobaktam, 2'sinde (%40) karbapenem ve 4'ünde (%80) amikasin duyarlılığı saptandı. *P.aeruginosa* üremeleri incelendiğinde ise 1'inde (%14,2) piperasilin/tazobaktam, 3'ünde (%42,9) kinolon ve 6'sında (%85,7) amikasin duyarlılığı görüldü (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Safra Kültüründe Üreyen Gram Negatif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

	CVKN Grubu			Kontrol Grubu		
	<i>E.coli</i> (n=4)	<i>K.pneumoniae</i> (n=5)	<i>P.aeruginosa</i> (n=7)	<i>E.coli</i> (n=12)	<i>K.pneumoniae</i> (n=6)	<i>P.aeruginosa</i> (n=7)
Ampisilin	0	0	0	0	0	1 (%14,2)
Seftriakson	0	0	X	2 (%16,7)	1 (%16,7)	X
Sefepim	0	0	0	2 (%16,7)	0	3 (%42,9)
Seftazidim	0	0	0	2 (%16,7)	0	2 (%28,6)
Piperasilin/ Tazobaktam	1 (%25)	1 (%20)	1 (%14,2)	8 (%66,7)	0	1 (%14,2)
Karbapenem	3 (%75)	2 (%40)	2 (%28,6)	11 (%91,7)	4 (%66,7)	4 (%57,1)
Tigesiklin	2 (%50)	0	X	10 (%83,3)	3 (%50)	X
Amikasin	4 (%100)	4 (%80)	6 (%85,7)	12 (%100)	3 (%50)	7 (%100)
Gentamisin	1 (%25)	3 (%60)	4 (%57,1)	3 (%25)	1 (%16,7)	7 (%100)
Kinolon	0	0	3 (%42,9)	2 (%16,7)	1 (%16,7)	4 (%57,1)
TMP-SMX	2 (%50)	0	0	7 (%58,3)	2 (%33,3)	1 (%14,2)

Çalışmaya dahil edilen hastalara verilen ampirik ve kesin antibiyotikler incelendi. CVKN grubunda 4 (%16,7) hastanın, kontrol grubunda ise 40 (%57,1) hastanın ampirik tedavisinin uygun olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). CVKN grubunda uygun antibiyotik başlanma süresi ortancası 3 (1-9) gün ve kontrol grubunda ise 4 (1-14) gün olduğu görüldü (Tablo 4.20).

Hastalara uygun antibiyotik verilmesinin hastanede yatış sürelerine etkisi incelendi. CVKN grubunda uygun antibiyotik alan 4 hastanın yatış süresi ortancası 23 (10-24) gün ve uygun antibiyotik almayan 20 hastanın yatış süresi ortancası ise 28,5 (6-155) gün olduğu görüldü, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,112$). Kontrol grubu incelendiğinde ise uygun antibiyotik alan 40 hastanın yatış süresi ortancası 16 (4-52) gün ve uygun antibiyotik almayan 30 hastanın

yatış süresi ortancası 22 (10-60) gün olduğu görüldü, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,02$).

Tablo 4.20 Uygun antibiyotik tedavisi başlanma

	CVKN Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=70)	p
Verilen ampirik tedavinin uygunluğu	4 (%16,7)	40 (%57,1)	0,001
Uygun antibiyotik başlama süresi (Ortanca gün)	3 (1-9)	4 (1-14)	0,424

Çalışmaya katılan hastaların yattıkları süreçte tedavilerinin seyri de incelendi. Hastaların 6'sında (%6,4) işlem sonrası apse gelişimi saptandı, CVKN grubundaki hastaların 4'ünde (%16,7) ve kontrol grubunda ise 2 (%2,9) hastada işlem sonrası apse gelişimi saptandı. İki grup arasında apse gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,035$).

Takipte toplam 14 (%14,9) hastanın inotropik/vazoaktif ajan ihtiyacı olduğu görüldü, CVKN grubunda 7 (%29,2) hastada ve kontrol grubunda da 7 (%10) hastada takipte inotropik/vazoaktif ajan ihtiyacı olduğu görüldü. İki grup arasında inotropik/vazoaktif ajan ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,041$).

Hastaların hastanede yatış sürelerinin ortancası 21 (4-155) gün olduğu saptandı. CVKN grubundaki hastaların yatış sürelerinin ortancası 28 (6-155) gün ve kontrol grubunun ise 18,5 (4-60) gün olduğu görüldü. İki grup arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$).

Tablo 4.21 incelendiğinde iki grup arasında izlemde yoğun bakım ihtiyacı, izlemde mekanik ventilatör ihtiyacı ve 30 gün içinde mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,386$ $p=0,416$ ve $p=0,643$).

Tablo 4.21 Kolanjit Tedavisinin Seyri

	CVKN Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=70)	p
İşlem sonrası apse gelişimi (n,%)	4 (%16,7)	2 (%2,9)	0,035
İzlemde yoğun bakım ihtiyacı (n,%)	6 (%25)	12 (%17,1)	0,386
İzlemde inotropik/vazoaktif ajan ihtiyacı (n,%)	7 (%29,2)	7 (%10)	0,041
İzlemde mekanik ventilatör ihtiyacı (n,%)	3 (%12,5)	5 (%7,1)	0,416
Hastanede yatış süresi (gün)	28 (6-155)	18,5 (4-60)	0,003
30 gün içinde mortalite gelişimi (n,%)	2 (%8,3)	4 (%5,7)	0,643

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarında kolanjiti olan CVKN hastalarında sıklıkla polimikrobiyal üreme görülmektedir. Hastaların çoğunda gram negatif mikroorganizmalar üremesine rağmen başta *E.faecium* olmak üzere gram pozitif üremelerinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Gram negatif mikroorganizmalarda ÇİD ve EİD kontrol grubu ile benzer sıklıkta iken gram pozitif mikroorganizmalarda ÇİD ve EİD CVKN grubunda daha sıktır.

Kolanjit, ERKP veya PTBD sonrası gelişen en sık enfeksiyöz komplikasyondur. Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Topluluğunun 2020 yılında yayımladıkları ERKP ile ilgili advers olaylar kılavuzunda ERKP sonrası kolanjit sıklığı %0,5-3 ve mortalitesi ise %0,1 olarak bildirilmiştir (94). 2018 yılında Chen ve arkadaşlarının Çin’de yaptıkları bir çalışmada 4234 ERKP işlemi incelenmiş, 102 vakada (%2,4) ERKP sonrası kolanjit geliştiği görülmüş. Kolanjit gelişimi için risk faktörleri de araştırılmış, çok değişkenli varyasyon analizinde ileri yaş, hiler darlık ve ERKP yapılma öyküsü bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (95).

Normal koşullarda safra sterildir. Patojen mikroorganizmalar safra yollarına ampulla vateri yoluyla –asendan- gelebileceği gibi portal bakteriyemiyle de ulaşabilirler. Duodenumda 100-1000/ml bakteri bulunmasına rağmen safranın steril kalması büyük oranda oddi sfinkteri sayesinde. Bu mekanik bariyer ilave olarak biliyer epitelin salgıladığı mukus ve özellikle IgA olmak üzere immünoglobulinler de safranın steril kalmasına katkıda bulunur. Safra asitlerinin de bakteriyostatik etkisi vardır (142, 143). Pankreas kanseri, klatskin tümörü gibi safra yolları tümörü olan hastaların kolanjitte prezente olmamaları da mekanik bariyerin önemini anlatmaktadır. Bunun istisnası oddi tümörüdür. Bu hastalarda tümör hücreleri nekrozla dökülür ve kısmi obstrüksiyon nedeniyle safra yolları asendan enfeksiyona açılır. Diğer tümörlerde de stent takıldıktan sonra benzer bir durum ortaya çıkar ve safra yolları enfekte olur. Yani akut kolanjit ortaya çıkması için sadece obstrüksiyon yeterli değildir. Bunun tersi de doğrudur. Sadece safra yollarının enfekte olması klinik akut kolanjiti ortaya çıkarmaz. Koledokoduodenostomi, hepatikojejunostomi gibi

ameliyatlara veya koledoktan taş çıkartmak için yapılan sfinkterotomiden sonra biliyer sfinkter ortadan kalkar ve safra yollarında mikroorganizmalar yerleşir ancak hastalarda akut kolanjit kliniği olmaz. Biliyer stent yeterince drenaj sağlıyorsa da aynı durum geçerlidir (144-146). Buradan da anlaşılacağı gibi akut asendan kolanjitin ortaya çıkması için kısmi safra yolları enfeksiyonu ile beraber safra yollarının enfekte olması gerekmektedir. Normal safra yolları basıncı 12-15 cm H₂O'dur. Bu basınç 25 cm H₂O'yu aştığında, aynı zamanda mikroorganizmalar safra yollarında kolonize olmuşsa kolanjio-venöz ve kolanjio-lenfatik reflü ortaya çıkar. Bakteriyemi ve sepsis gibi tablolar meydana gelir (147).

Endoskopik ve perkütan girişimler biliyer ağacın savunma mekanizmasını bozarak kontamine olmasına sebep olurlar. Buna drenaj yetersizliği eklenirse kolanjit tablosu ortaya çıkar. Bu nedenlerle hiler darlıklar kolanjit açısından özel bir durum teşkil ederler. Hiler malign tümörlerde preoperatif drenajda endoskopik ve perkütan yöntemleri kıyaslayan yakın tarihli bir meta-analizde kolanjit tablosu %33.8 ve %7.6 olarak bildirilmiştir (147). Bu karaciğer nakilli hastalar için de geçerlidir. Karaciğer nakilli hastalarda anastomoz darlığının endoskopik tedavisini inceleyen bir meta-analizde işlem sonrası kolanjit sıklığı KVKN'li hastalarda %2, CVKN'li hastalarda %19 olarak bildirilmiştir (148). Çalışmamız sadece kolanjit gelişmiş hastalardaki mikroorganizmalara ve antibiyotik duyarlılıklarına odaklanmıştır. Bu dönemde 28 KVKN hastasına ve 65 CVKN hastasına toplam 64 ve 215 kere ERKP işlemi yapılmıştır.

CVKN hastalarında biliyer komplikasyonlar, KVKN hastalarına göre daha sıktır (149). Bu hastalarda anastomoz darlıkları hiler bölgede olmaktadır. Distal darlıklarda tek dren tüm karaciğeri drene edebilirken, hiler darlıklarda tüm segmentlere ayrı ayrı dren konulması gerekebilir. Safra yolları inceliği ve anastomoz darlıkları buna engel olabilmektedir (150). İkinci olarak CVKN hastalarında immünsüpresyonun enfektif komplikasyonları arttırdığı bilinen bir gerçektir. Bu hastalarda immünsüpresif ajanların kullanımı ile lenfosit fonksiyon değişiklikleri olur ve sekonder immün yetmezlik tablosuna yol açmaktadır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların özel bir durumu da sıklıkla başka merkezlerde endoskopik veya perkütan başarısız girişim

öyküleri olan hastaların sıklığıdır. CVKN grubundaki 24 hastanın 14'ünün (%58,3) daha önceden başka merkezlerde girişim öyküsü bulunmaktadır.

CVKN grubunda alınan kan kültürlerinin 12'sinde (%50) ve safra kültürlerinin 19'unda (%82,6) üreme saptandı. 2017 yılında Gomi ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada alınan kan kültürlerinin %40,1'inde ve safra kültürlerinin %83,4'ünde üreme bildirilmiştir (151). Kan ve safra kültür üremelerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki CVKN grubunda alınan kan kültürlerinde gram negatif mikroorganizma üremesinin (%75) gram pozitif mikroorganizma üremesine (%33,3) göre daha sık olduğu görüldü. TG18 rehberinde bakteriyemi ile seyreden kolanjit hastalarının kan kültürlerinde en sık üreyen bakteri olan *E.coli'nin* toplum kökenli kolanjit etkenlerinin %35-62'sini oluşturduğu bildirilmiştir (102). Çalışmamızda kan kültüründe *E.coli* üreme sıklığının CVKN grubunda %44,4 ve kontrol grubunda ise %53,5 oranında olduğu gösterilmiştir. *E.coli'nin* kan kültüründe en sık rastlanan mikroorganizma olduğu ve toplam kültürler içindeki oranının literatüre benzer olduğu görülmüştür. TG18 rehberinde kolanjitte safra kültüründe en sık üreyen bakteri *E.coli* (%31-44) olarak bildirilmiştir (102). Çalışmamızdaki tüm safra kültürleri beraber değerlendirildiğinde en sık üreyen mikroorganizmanın *E.coli* (%35,7) olduğu görüldü fakat CVKN grubundaki 22 gram negatif safra kültürü üremesinin 4'ünde (%18,2) *E.coli* üremesi saptandı. Literatürden farklı olarak CVKN grubunda en sık üreyen bakteri *P.aeruginosa* (%45,5) olarak saptanmıştır. TG18 rehberinde kan ve safra kültüründe en sık üreyen gram pozitif bakterinin *Enterococcus* spp. olduğu bildirilmiştir (102). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda kan kültüründe gram pozitif mikroorganizma saptanan 13 kültürün 6'sında (%46,2) ve safra kültüründe gram pozitif mikroorganizma saptanan 29 kültürün 17'sinde (%58,6) *E.faecium* üremesi saptandı.

Çalışmaya dahil edilen kültürlerde üreyen mikroorganizmalar Magiorakos ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımladıkları makalede tanımlandığı şekilde literatüre uygun olarak sınıflandırıldı (140). Kan kültüründe üreyen ÇİD veya EİD mikroorganizmalar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı. Safra kültürü incelendiğinde ise EİD gram pozitif mikroorganizmaların CVKN grubunda daha sık olduğu görüldü ve bu sıklığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p=0,014$). Herhangi bir kültürde üreyen ÇİD gram pozitif mikroorganizmalar incelendiğinde ise *E.faecium* CVKN grubunda kontrol grubuna oranla daha sık ürediği istatistiksel olarak gösterildi ($p=0,005$). TG18 rehberinde evre 3 (şiddetli) kolanjitte ve hastane kaynaklı kolanjitte kültür sonuçları bildirilene kadar *Enterococcus* spp. kapsayan antibiyoterapi rejimi önerilmektedir. *E.faecalis* suşlarının büyük bir kısmı ampisiline duyarlı kabul edilmektedir fakat *E.faecium* üremesi için öncelikle ampirik olarak vankomisin veya teikoplanin önerilmektedir. Çeşitli merkezlerde VRE sıklığı yüksek olduğu için, bu merkezlerde ise ön planda linezolid veya daptomisin önerilmektedir (102). Çalışmamızda CVKN hastalarında kolanjit tablosunda ÇİD *E.faecium* üremesinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu gösterilmiştir, bu nedenle CVKN olan hastalarda kolanjitin ampirik tedavisinde merkezlerin epidemiyolojik verileri göz önüne alınarak glikopeptid grubu antibiyoterapileri içeren rejimlerin başlanması tarafımızca önerilmektedir. Herhangi bir kültürde üreyen Enterokok türleri incelendiğinde çalışmamızda vankomisin direnci saptanmamıştır.

Çalışmamızda CVKN grubunda kan kültüründe üreyen *E.faecium* üremelerinin tamamının, safra kültüründe üreyenlerin ise %11,1'inin ampisiline duyarlı olduğu görülmüştür. Merkezimizde *E.faecium* ilişkili enfeksiyonlarda ampisilin duyarlılık yüzdesi düşük olduğu için ampirik tedavide kültür duyarlılığı çıkana kadar glikopeptid grubu antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Gram negatif üremelerinin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde CVKN grubunda piperasilin/tazobaktam'a direnç çok yüksek görülmüştür, bu sebeple ampirik tedavide karbapenem veya tigesiklin daha uygun bir tercih olabilir. Aminoglikozit grubunun safra yollarına geçişinin iyi olmadığı bilinen bir gerçektir (152). Kolanjitte aminoglikozitlerin, safra yollarına geçişi iyi olan bir antibiyotik ile kombine edilmesi daha uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

Çalışmamızda CVKN grubundaki hastaların hastanede yatış sürelerinin ortancası 28 gün olduğu görülmüştür, bu süre kontrol grubuna göre anlamlı derecede

yüksektir. CVKN grubunun takibinde inotropik/vazoaktif ajan ihtiyacı da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. CVKN grubunda 30 gün içinde mortalite gelişen 2 hasta saptandı. İki hasta da cerrahi biliyer komplikasyonlar sebebiyle çoklu organ yetmezliği tablosunda yoğun bakım yatışı sırasında çalışmaya dahil edildiler. Solid organ nakli hastalarının aldıkları immünsüpresif tedaviler sepsis ve septik şok için en önemli risk faktörleri olarak görülmektedir (153). Bu durum göz önünde bulundurularak canlı vericili karaciğer nakli hastalarında sepsis tablosuna gidişin çok hızlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hastaların kliniği ve laboratuvar değerleri yakından takip edilmelidir. Olası nozokomiyal enfeksiyon riskini azaltmak için yatışları mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Çalışma grubumuz hiler darlıklı hastalar olduğu için kontrol grubunu da hiler darlıklı hastalardan belirledik ancak bazı istatistiksel farklar kaçınılmazdı. Çalışmaya dahil edilen CVKN hastalarının kronik hastalıkları incelendiğinde 15 (%62,5) hastanın DM tanısı olduğu saptandı. Nakil hastalarında DM sıklığındaki artış bilinen bir gerçektir. Solid organ (böbrek, karaciğer) nakli sonrası çeşitli nedenlerle (glukokortikoid, takrolimus ve siklosporin kullanımı, kilo alımı vb.) diyabet ortaya çıkabilmektedir (154). 2013 yılında Japonya'dan yayınlanan bir çalışmada CVKN sonrası DM gelişme insidansı %13,7 olarak bildirilmiştir (155). Çalışmamızdaki DM hastası sıklığının literatüre göre daha yüksek olduğu görülmüştür. CVKN grubunda DM sonrası 2.sıklıkta görülen hastalığın HT olduğu saptandı. Bilindiği gibi KNİ grubu ilaçlar HT gelişme riskini arttırmaktadır (156). Kontrol grubuna göre CVKN hastalarında diyabet ve hipertansiyon varlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olduğu gösterildi. Çalışmamızdaki CVKN hastalarında kolanjit veya bakteriyemi atağı başlangıcındaki tam kan sayımları incelendiğinde kontrol grubuna oranla hemoglobin, beyaz küre ve trombosit düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu durumun nakil hastalarının aldıkları immünsüpresif tedavilere bağlı olarak kemik iliği ve inflamatuvar cevabın baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. CVKN grubunda serum kreatinin düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği'nin (AASLD) 2009 yılında yayımladığı bir derlemede karaciğer nakil

hastalarında nakil öncesi süreçte gelişen hepato-renal sendrom, ameliyat sonrası süreçte gelişen böbrek hasarı, hastaların aldıkları immünsüpresif tedaviler (Özellikle kalsinörin inhibitörü kullanımı), nakil sonrası gelişen diyabet ve hipertansiyon gibi sebeplerle böbrek hasarı görülebileceği bildirilmiştir (157). İki grup arasında karaciğer fonksiyon testleri açısından farklılık görülmedi. Çalışmamızdaki CVKN grubunun CRP düzeylerinin ortancası 8,05 (0,54-29,30) mg/dL ve prokalsitonin düzeylerinin ortancası 1,98 (0,15-100) ng/dL olarak saptandı. 2017'de Malatya'da Gür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer nakilli hastaların enfeksiyon şüphesi ile acile başvurduklarında bakılan CRP ve prokalsitonin düzeylerinin yüksek olması ile kültür pozitifliğinin arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (158). Çalışmaya dahil edilen kültür pozitif hastaların CRP düzeyleri ortalaması 7.2 ± 5.5 mg/dL ve prokalsitonin düzeylerinin ortalaması ise 20.5 ± 28.3 ng/mL olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki CVKN hastalarının CRP ve prokalsitonin düzeyleri literatüre benzerdir. İnflamasyon belirteçleri olan ESH, CRP ve prokalsitonin değerleri göz önünde bulundurulduğunda 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen 24 CVKN hastası çoğunlukla takrolimus içeren immünsüpresif rejimi aldığı görüldü. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği'nin (EASL) 2015 karaciğer transplantasyonu kılavuzunda ve birçok çalışmada idame immünsüpresyonun takrolimus içeren rejimlerle yapılması önerilmiştir (21). Çalışmaya dahil edilen hastaların nakil merkezleri farklı olduğu ve tedavilerin hastalar için kişiselleştirilmesi sebebiyle birçok farklı immünsüpresyon kombinasyonun yer aldığı görülmüştür.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan süreç boyunca kan ve safra kültürlerinin mikroorganizma tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında standart ve sabit yöntemler kullanılmamıştır, dönemsel farklılıklar olması olasıdır. Merkezimizde ERKP veya PTBD yapılan CVKN hastalarının birçoğunda öncesinde başka merkezlerde işlem öyküsü olduğu için bu hastalardaki safra yolu kültürü üremelerinin kolonizasyon olup olmadığı bilinmemektedir. Tek merkezden

yapılan bir çalışma olduğu için bakterilerin epidemiyolojileri ve antibiyotik dirençleri sadece hastanemize özgü verileri yansıtmaktadır.

Sonuç olarak, CVKN hastalarında herhangi bir kültürde ÇİD *E.faecium* üremesinin kontrol grubuna göre daha sık ürediği istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. CVKN hasta grubunda işlem sonrası gelişen kolanjit veya bakteriyemi tablosunda kültür sonuçları bildirilene kadar ampirik tedavisine merkezlerin epidemiyolojik verileri göz önüne alınarak glikopeptid grubu antibiyotiklerin eklenmesi tarafımızca önerilmektedir. Literatürde CVKN hastalarında ERKP veya PTBD sonrası gelişen kolanjit tablosunda ampirik olarak verilecek antibiyoterapi rejimi ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlıdır. Çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışmalardandır. CVKN grubunda daha fazla hasta ile yapılacak prospektif çok merkezli çalışmalar ile daha güvenilir sonuçlara ulaşmak mümkündür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karaciğer nakli yapılan hastalarda biliyer komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. O kadar ki bu komplikasyon karaciğer naklinin 'aşıl tendonu' olarak isimlendirilmektedir. En sık görülen komplikasyon olan biliyer darlıkların tedavisinde ERKP veya PTBD birçok merkezde ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Safra yollarına endoskopik veya perkütan girişimin en önemli komplikasyonlarından biri işlem sonrası gelişen kolanjit tablosudur. Bu çalışmada canlı vericili karaciğer nakli hastalarında ERKP veya PTBD sonrasında gelişen kolanjit tablosunda kan veya safra kültüründen izole edilen mikroorganizmalara ait epidemiyoloji ve antibiyotik direnç profilleri araştırılmıştır.

Çalışmaya 24'ü CVKN hastası olmak üzere toplam 94 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan her iki grubun yaşlarının ortanca değerleri ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. CVKN grubunda diyabet, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon tanısının kontrol grubuna oranla daha sık olduğu gösterilmiştir.

CVKN grubundaki hastaların lökosit ve trombosit değerlerinin kontrol grubuna göre düşük, serum kreatinin değerlerinin ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmada incelenen diğer laboratuvar verilerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

CVKN hastalarında safra kültüründe polimikrobiyal üreme kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı. Her iki grupta da hem kan hem de safra kültüründe en sık üreyen gram pozitif bakteri *E.faecium* olurken, kan kültürlerinde en sık üreyen gram negatif bakterinin *E.coli* olduğu gösterilmiştir. Safra kültüründe üreyen gram negatif bakteriler incelendiğinde ise CVKN grubunda en sık *P.aeruginosa* üremesi görülürken, kontrol grubunda *E.coli* olduğu görülmüştür.

Mikroorganizmalar direnç özelliklerine göre gruplandırılarak incelendiğinde ise safra kültüründe üreyen EİD gram pozitif mikroorganizmaların CVKN grubunda daha sık görüldüğü gösterilmiştir, diğer mikroorganizmalar için iki grup arasında

anlamli farklilik saptanmamıştır. Herhangi bir kültürde üreyen ÇİD gram pozitif mikroorganizmalar incelendiğinde ise ÇİD *E.faecium* üremesi sıklığının CVKN grubunda kontrol grubuna oranla daha sık olduğu gösterilmiştir. Literatürde *E.faecium* suşlarına ampirik olarak glikopeptid grubu antibiyoterapi önerildiği için, CVKN hastalarında gelişen kolanjitin ampirik tedavisinde merkezlerin epidemiyolojik verileri göz önüne alınarak glikopeptid grubu antibiyoterapileri içeren rejimlerin başlanması uygun görülmektedir. CVKN grubunda üreyen gram negatif mikroorganizmalarda seftriakson ve piperasilin/tazobaktam grubu antibiyotik direnci çok yüksek saptandı. Bu hastalara kolanjitin ampirik tedavisinde karbapenem, tigesiklin veya aminoglikozit içeren rejimler verilmesi uygun bir seçenek olabilir.

Kolanjit tedavisinin seyrinde CVKN grubunda işlem sonrası apse gelişimi ve izlemde inotropik/vazoaktif ajan ihtiyacı sıklığının kontrol grubundan daha sık olduğu gösterilmiştir. Hastanede yatış süresinin de kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Kasapoğlu B, Yalçın Ks, Türkay C. Canlı donörden karaciğer transplantasyonu. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2010; Haziran;14:96-102.
2. Eldegez Cu, Seyhun Y. Türkiye'de ve Dünyada Transplantasyonun Tarihçesi. Türkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics. 2013;6(1):1-6.
3. F. Charles Brunicaardi M, FACS. Schwartz's Principles of Surgery Eleventh Edition. 11th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2019. p. 355-96.
4. Hajdu SI. Blood transfusion from antiquity to the discovery of the Rh factor. Ann Clin Lab Sci. 2003;33(4):471-3.
5. Carrel A. The surgery of blood vessels. Johns Hopkins Hosp Bull. 1907;18:18.
6. Hamilton DN, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. Surg Gynecol Obstet. 1984;159(3):289-94.
7. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin. I. The suppression of cell division in grafts transplanted to immunized animals. British journal of experimental pathology. 1946;27(1):9.
8. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful Homotransplantation Of The Human Kidney Between Identical Twins. Journal of the American Medical Association. 1956;160(4):277-82.
9. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged Survival of Human-Kidney Homografts by Immunosuppressive Drug Therapy. New England Journal of Medicine. 1963;268(24):1315-23.
10. Busuttil R, De Carlis L, Mihaylov P, Gridelli B, Fassati L, Starzl TE. The first report of orthotopic liver transplantation in the Western world. American Journal of Transplantation. 2012;12(6):1385-7.
11. Starzl T, Marchioro T, Von Kaulla K, Hermann G, Brittain R, Waddell W. Homotransplantation of the liver in humans. Surgery, gynecology & obstetrics. 1963;117:659.
12. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful Liver Transplantation from a Living Donor to Her Son. New England Journal of Medicine. 1990;322(21):1505-7.
13. Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S, et al. Living Related-Donor Liver Transplantation from Adult to Adult for Primary Biliary Cirrhosis. Annals of Internal Medicine. 1995;122(4):275-6.
14. Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, Et Al. Liver Transplantation Using A Right Lobe Graft From A Living Related Donor. Transplantation. 1994;57(7):1127-9.
15. Moray G, Arslan G, Haberal M. The history of liver transplantation in Turkey. Exp Clin Transplant. 2014;12 Suppl 1:20-3.
16. Akyildiz M, Gönen C, Tokat Y. Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları, Hasta Seçimi ve Transplant Öncesi Değerlendirme. Türkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics. 2013;6(1):72-6.
17. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31(4):864-71.

18. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
19. Freeman RB, Jr., Steffick DE, Guidinger MK, Farmer DG, Berg CL, Merion RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant*. 2008;8(4 Pt 2):958-76.
20. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(2):307-13.
21. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85.
22. J. Larry Jameson M, PhD. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 20th Edition. 20th ed: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2414-22.
23. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr., Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.
24. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):223-31.
25. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1764-76.
26. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2378-87.
27. Gülbay BE, Gülbay M, Kaya A, Acican T. Hepatopulmoner sendrom. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003;51(2):197-206.
28. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*. 2012;56(4):810-8.
29. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011;60(5):702-9.
30. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant*. 2008;8(11):2243-51.
31. Müdürlüğü HSG. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2 ed. Ankara 2019.
32. Network OPaT. U.S. Liver Transplants Performed 2019 [Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>].
33. Doku ONvDHDB. Karaciğer Nakilleri 2019 [Available from: https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Liver.aspx].
34. Utku T. Beyin Ölümü ve Organ Donör Bakımı. *J Turk Soc Intens Care*. 2007;5:61-8.

35. Özsoy M, Polat C. Kadavradan Multi-Organ Alınması. *Turkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*. 2013;6(1):97-104.
36. de Villa VH, Lo CM, Chen CL. Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. *Transplantation*. 2003;75(3 Suppl):S2-5.
37. Berg CL, Gillespie BW, Merion RM, Brown RS, Jr., Abecassis MM, Trotter JF, et al. Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007;133(6):1806-13.
38. Akyildiz M, Yaprak O, Güler N, Yüzer Y. Canlı Vericiden Karaciğer Transplantasyonunda Canlı Verici Hazırlığı. *Turkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*. 2013;6(1):82-9.
39. Erim Y, Malago M, Valentin-Gamazo C, Senf W, Broelsch CE. Guidelines for the psychosomatic evaluation of living liver donors: analysis of donor exclusion. *Transplant Proc*. 2003;35(3):909-10.
40. Moon JI, Kwon CHD, Joh J-W, Jung GO, Choi G-S, Park JB, et al. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transplantation*. 2010;16(7):864-9.
41. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg*. 1991;214(4):428-37; discussion 37-9.
42. Rosen HR. Transplantation immunology: what the clinician needs to know for immunotherapy. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1789-801.
43. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17 Suppl 3:S1-9.
44. Mark Feldman M. *Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease*, 10th Edition. 2: Elsevier Saunders; 2016. p. 1629-45.
45. Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2000;55(3):256-66.
46. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(7):1578-85.
47. Celep B, Polat C. İmmünosupresyon. *Turkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*. 2013;6(1):61-7.
48. Daneshmend T. Ketoconazole-cyclosporin interaction. *The Lancet*. 1982;320(8311):1342-3.
49. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nicleleit V, Ryffel B. The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol*. 1998;49(6):356-63.
50. Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;685:400-7.
51. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:136.
52. Fischer L, Sterneck M, Gahlemann C, Malago M, Rogiers X, editors. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2000.

53. McKenna GJ, Trotter JF. Sirolimus—It doesn't deserve its bad Rap (a). *Journal of hepatology*. 2012;56(1):285-7.
54. Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transplantation*. 2003;9(5):463-8.
55. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney international*. 1996;49(1):209-16.
56. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50-5.
57. Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(4):861-88.
58. Mueller AR, Platz KP, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(5):881-900.
59. Khalaf H. Vascular complications after deceased and living donor liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2010;42(3):865-70.
60. Ma L, Lu Q, Luo Y. Vascular complications after adult living donor liver transplantation: Evaluation with ultrasonography. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(4):1617.
61. Yang Y, Zhao JC, Yan LN, Ma YK, Huang B, Yuan D, et al. Risk factors associated with early and late HAT after adult liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10545-52.
62. Tamsel S, Demirpolat G, Killi R, Aydın U, Kılıç M, Zeytunlu M, et al. Vascular complications after liver transplantation: evaluation with Doppler US. *Abdominal Imaging*. 2007;32(3):339-47.
63. Fontanilla T, Noblejas A, Cortes C, Minaya J, Mendez S, Van den Brule E, et al. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions related to arterial thrombosis in adult liver transplantation. *J Clin Ultrasound*. 2013;41(8):493-500.
64. Aydınli B, Öztürk G. Karaciğer Naklinde İntraoperatif ve Postoperatif Komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*. 2013;6(1):105-11.
65. Lee JM, Ko G-Y, Sung K-B, Gwon DI, Yoon H-K, Lee S-G. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010;16(4):513-9.
66. Koksall AS, Eminler AT, Parlak E, Gurakar A. Management of biliary anastomotic strictures after liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(3):207-17.
67. Arain MA, Attam R, Freeman ML. Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2013;19(5):482-98.
68. Gomez CM, Dumonceau JM, Marcolongo M, de Santibanes E, Ciardullo M, Pekolj J, et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living-

donor versus deceased-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2009;88(11):1280-5.

69. Rao HB, Prakash A, Sudhindran S, Venu RP. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: problems, novel insights and solutions. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(19):2061.
70. Shin M, Joh JW. Advances in endoscopic management of biliary complications after living donor liver transplantation: Comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6173-91.
71. Krok KL, Cárdenas A, Thuluvath PJ. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation. *Clinics in liver disease*. 2010;14(2):359-71.
72. Roos FJM, Poley JW, Polak WG, Metselaar HJ. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(2):227-35.
73. Thuluvath P, Pfau P, Kimmey M, Ginsberg G. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy*. 2005;37(09):857-63.
74. Atwal T, Pastrana M, Sandhu B. Post-liver Transplant Biliary Complications. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(1):81-5.
75. Jorgensen JE, Waljee AK, Volk ML, Sonnenday CJ, Elta GH, Al-Hawary MM, et al. Is MRCP equivalent to ERCP for diagnosing biliary obstruction in orthotopic liver transplant recipients? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):955-62.
76. Elton E, Hanson BL, Qaseem T, Howell DA. Diagnostic and therapeutic ERCP using an enteroscope and a pediatric colonoscope in long-limb surgical bypass patients. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(1):62-7.
77. Chahal P, Baron TH, Poterucha JJ, Rosen CB. Endoscopic retrograde cholangiography in post-orthotopic liver transplant population with Roux-en-Y biliary reconstruction. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1168-73.
78. Parlak E, Koksas AS, Kucukay F, Eminler AT, Toka B, Uslan MI. A novel technique for the endoscopic treatment of complete biliary anastomosis obstructions after liver transplantation: through-the-scope magnetic compression anastomosis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;85(4):841-7.
79. Albert JG, Filmann N, Elsner J, Moench C, Trojan J, Bojunga J, et al. Long-term follow-up of endoscopic therapy for stenosis of the biliobiliary anastomosis associated with orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(6):586-93.
80. Jagannath S, Kalloo AN. Biliary complications after liver transplantation. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2002;5(2):101-12.
81. Howell JA, Gow PJ, Angus PW, Jones RM, Wang B-Z, Bailey M, et al. Early-onset versus late-onset nonanastomotic biliary strictures post liver transplantation: risk factors reflect different pathogenesis. *Transplant International*. 2012;25(7):765-75.
82. Maheshwari A, Maley W, Li Z, Thuluvath PJ. Biliary complications and outcomes of liver transplantation from donors after cardiac death. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1645-53.
83. Kim JH, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Gwon DI, Kim KR, et al. Bile leak following living donor liver transplantation: clinical efficacy of percutaneous transhepatic treatment. *Liver Transpl*. 2008;14(8):1142-9.

84. Llach J, Bordas JM, Elizalde JI, Enrico C, Gines A, Pellise M, et al. Sphincterotomy in the treatment of biliary leakage. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(48):1496-8.
85. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transplant International*. 2005;18(6):627-42.
86. Kirnap M, Ayvazoglu Soy EH, Akdur A, Yildirim S, Harman A, Moray G, et al. Incidence and Treatment of Bile Stones After Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017.
87. Shah JN, Haigh WG, Lee SP, Lucey MR, Brensinger CM, Kochman ML, et al. Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1861-7.
88. Clavien PA, Camargo CA, Jr., Baillie J, Fitz JG. Sphincter of Oddi dysfunction after liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 1995;40(1):73-4.
89. Charcot J-M, Bourneville D-M. Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins: faites à la Faculté de Médecine de Paris: cours d'anatomie pathologique: aux bureaux du Progrès médical: A. Delahaye et E. Lecrosnier; 1877.
90. Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg*. 1959;150(2):299-303.
91. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2013;20(1):8-23.
92. Ahmed M. Acute cholangitis-an update. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2018;9(1):1.
93. Aydın M, Suvak B, DÜLger A, Batur A, Soysal D, Arabul M. Kolanjiyokarsinom ile karışan rekürren piyojenik kolanjit. *Endoskopi Gastrointestinal*. 2016:53-4.
94. Jean-Marc D. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)*. 2020;1:4.
95. Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, Yao Y-L, Ling T-S, et al. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018;17(1):55-8.
96. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci*. 1992;37(5):689-96.
97. Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN gastroenterology*. 2013;2013.
98. Mark Feldman M. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease, 10th Edition. 1: Elsevier Saunders; 2016. p. 1100-33.
99. Rumsey S, Winders J, MacCormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot's triad: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2017;87(4):232-8.
100. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):17-30.
101. Tanaka A, Takada T, Kowarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):59-67.

102. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018;25(1):3-16.
103. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(2):166-72.
104. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(4):450-5.
105. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):Cd011549.
106. Patel NB, Oto A, Thomas S. Multidetector CT of emergent biliary pathologic conditions. *Radiographics*. 2013;33(7):1867-88.
107. Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(3):103-7.
108. Gabata T, Kadoya M, Matsui O, Kobayashi T, Sanada J, Mori A. Intrahepatic biliary calculi: correlation of unusual MR findings with pathologic findings. *Abdominal imaging*. 2000;25(3):266-8.
109. Eun HW, Kim JH, Hong SS, Kim YJ. Assessment of acute cholangitis by MR imaging. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2476-80.
110. Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Mayumi T, Sekimoto M, et al. Background: Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2007;14(1):1-10.
111. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2012;19(5):548-56.
112. Kiriya S, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG 13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*. 2017;24(6):329-37.
113. Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014;21(2):113-9.
114. Bhat P. *The Washington Manual of Medical Therapeutics 35th Edition*. Washington: Wolters Kluwer; 2016. p. 538-75.
115. Sayek İ. Temel Cerrahi El Kitabı. In: Sayek İ, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2009. p. 475-80.
116. Lim JH. Oriental cholangiohepatitis: pathologic, clinical, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(1):1-8.
117. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018;25(1):31-40.

118. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
119. van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, Dankert J, van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clinical infectious diseases*. 1994;19(2):279-86.
120. Gomi H, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(6):310-8.
121. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2013;20(1):60-70.
122. Schultz C, Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae. *Drugs*. 2012;72(1):1-16.
123. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surgical infections*. 2010;11(1):79-109.
124. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76.
125. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2017;24(10):537-49.
126. Umeda J, Itoi T. Current status of preoperative biliary drainage. *Journal of gastroenterology*. 2015;50(9):940-54.
127. Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(6):789-95.
128. Itoi T, Itokawa F, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy in patients with failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol*. 2008;14(39):6078-82.
129. Aytekin C. Perkütan Bilier Sistem Drenajları. 2015.
130. Saad WA, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Transhepatic Cholangiography, Biliary Drainage, and Percutaneous Cholecystostomy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(6):789-95.
131. Saltzstein EC, Peacock JB, Mercer LC. Early operation for acute biliary tract stone disease. *Surgery*. 1983;94(4):704-8.
132. Nagai N, Toki F, Oi I, Suzuki H, Kozu T, Takemoto T. Continuous endoscopic pancreatocholedochal catheterization. *Gastrointestinal endoscopy*. 1976;23(2):78-81.

133. Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, Haba S, Kudo T, Taya YA, et al. Lower incidence of complications in endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2016;8(9):385.
134. Komatsu Y, Kawabe T, Toda N, Ohashi M, Isayama M, Tateishi K, et al. Endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones: experience of 226 cases. *Endoscopy*. 1998;30(01):12-7.
135. Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):Cd004890.
136. Moriai T, Hasegawa T, Fuzita M, Kimura A, Tani T, Makino I. Successful removal of massive intragastric gallstones by endoscopic electrohydraulic lithotripsy and mechanical lithotripsy. *American Journal of Gastroenterology*. 1991;86(5).
137. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Horiguchi H, et al. Bleeding after endoscopic sphincterotomy or papillary balloon dilation among users of antithrombotic agents. *Endoscopy*. 2015;47(11):997-1004.
138. Singh M, Mehta N, Murthy UK, Kaul V, Arif A, Newman N. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(6):998-1005.
139. Ishii K, Itoi T, Tonozuka R, Itokawa F, Sofuni A, Tsuchiya T, et al. Balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastrectomy and intact papillae (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83(2):377-86. e6.
140. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
141. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 10.0. 2020.
142. Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *The American Journal of Surgery*. 1975;129(6):629-31.
143. Carpenter HA, editor *Bacterial and parasitic cholangitis*. Mayo Clinic Proceedings; 1998: Elsevier.
144. Demirbağ AE, Karademir A, Parlak E, Sen S, Karahan M, Kayaalp C, et al. Multidrug resistance of isolated microorganisms in occluded bile duct stents. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2007;18(1):33.
145. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(6):885-9.
146. Flemma RJ, Flint LM, Osterhout S, Shingleton WW. Bacteriologic studies of biliary tract infection. *Annals of Surgery*. 1967;166(4):563.
147. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ Journal of Surgery*. 2017;87(7-8):554-9.
148. Kao D, Zepeda-Gomez S, Tandon P, Bain VG. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: multiple plastic versus metal stents: a systematic review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;77(5):679-91.

149. Chan CHY, Donnellan F, Byrne MF, Coss A, Haque M, Wiesenger H, et al. Response to endoscopic therapy for biliary anastomotic strictures in deceased versus living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(5):488-93.
150. Tsujino T, Isayama H, Kogure H, Sato T, Nakai Y, Koike K. Endoscopic management of biliary strictures after living donor liver transplantation. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2017;10(4):297-311.
151. Gomi H, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2017;24(6):310-8.
152. Thabit AK. Antibiotics in the Biliary Tract: A Review of the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Antibiotics Penetrating the Bile and Gallbladder Wall. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;40(7):672-91.
153. Aygencel G. Does immunosuppression affect the course of septic shock? *Journal of thoracic disease*. 2018;10(Suppl 9):S1119.
154. Solhjoo M, Kumar SC. New Onset Diabetes After Transplant (NODAT). *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2019.
155. Honda M, Asonuma K, Hayashida S, Suda H, Ohya Y, Lee K-J, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in living-donor liver transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2013;27(3):426-35.
156. Textor SC, Taler SJ, Canzanella VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transplantation*. 2000;6(5):521-30.
157. Bahirwani R, Reddy KR. Outcomes after liver transplantation: Chronic kidney disease. *Liver Transplantation*. 2009;15(S2):S70-S4.
158. Gür A, Oguzturk H, Köse A, Turtay MG, Ersan V, Bayindir Y, et al. Prognostic value of procalcitonin, CRP, serum amyloid A, lactate and IL-6 markers in liver transplant patients admitted to ED with suspected infection. *in vivo*. 2017;31(6):1179-85.