

T. C.
DIYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ KÜRSÜSÜ
Kürsü Başkanı Doç. Dr. Asım DUMAN

**SAFRA TAŞLARININ OLUŞUMUNDA
ENFEKSİYONUN ROLÜ**

GENEL CERRAHİ

İhtisas Tezi

1975

FİDAN

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0037066
Tasnif No.	617.556
	YAG
	1975

Dr. C. Fuat YAĞCI

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖNSÖZ.....	
GİRİŞ.....	I-I4
AMAÇ.....	I4
MATERYAL VE METOD.....	I5-16
BULGULAR.....	I7-25
TARTIŞMA.....	25-44
SONUÇLAR.....	45-46
ÖZET.....	47
LİTERATÜR.....	48-54

Ö N S Ö Z

En eski çağlardanberi, insanlığın mühim devreler geçirdiğini tarih göstermektedir. Bu, son 50 yılda, yeni bir devre girdik, adeta yeni bir çağı yaşıyoruz. Buna "derinlik çağı" denilebilir.

Son zamanlarda, tıp dünyasında çok ilerlemeler olmasına rağmen, safra taşlarının oluşumu halen çözüm bekleyen bir konudur. Keza kolesistopatili hastaların sayısında gün geçtikçe artmaktadır.

Bu çalışmamızda, enfeksiyonun safra taşlarının oluşumundaki rolünü, olanaklarımız çerçevesinde saptamaya çalıştık.

Bu vesile ile, asistanlık devremde, her konuda bana yardımcı olan ve yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocam klinik başkanımız Doç. Dr. Asım Duman ile bu güne gelmemde her türlü yardımı büyük özenle gösteren değerli klinik hocam Doc. Dr. İbrahim Alev'e, çalışmamda büyük emeği geçen ... Dr. Çetinay Yumul'a şükranlarımı sunar, klinik çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. C. Fuat Yağcı

G İ R İ Ő

Kolelitiazis, insanlık kadar eski bir hastalıktır.

Buna rağmen oluş nedenleri ve tedavisi henüz kesin bir şekilde anlaşılmış değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu alanda önemli bir yenilik getirmemiştir.

Safra taşları hakkındaki ilk bilgiler, 1348 de FOLLIGUS veya MARCELLIUS DONATUS'un safra kesesinde taş bulması ve FABRICUS HILDANUS'un otopside ilk defa kesede taş bulması ile başlar(70).

İnsanlarda oluşan safra taşları hakkında ilk etraflı çalışma 1920'de BENIVION tarafından yapılmıştır(66). 1500'de PANACELEUS safra taşlarının orijini hakkında ilk görüşlerini ileri sürmüştür.

Yetişkin popülasyonun %12'sinde safra taşı bulunduğu tahmin edilmektedir(4,44). Rutin otopsilerin %10-20'sinde safra taşı saptanır(48,56). Bu oran, yalnız kadınların hesaba katılması halinde %20-30'a kadar yükselmektedir. Otopside taş bulunmuş olan vakaların bir çoklarında, hayatta iken, safra taşına ait hiçbir şikayetinin olmaması enteresandır. Otopsi bulgularına dayanarak safra taşı prevalensinin değişik toplumlarda farklı olmadıklarını önermek mümkün değildir. Örneğin, Japonya ve Singapurda yapılan otopsilerde, safra taşı prevalensi çok düşük, buna mukabil Pima kızıl derililerinde ise prevalens çok yüksek bulunmuştur(47).

Kuzey Amerikada safra yolları hastalıkları için uygulanan tıbbi ve cerrahi tedavi sayısı oranının, İngiltere'ye göre çok daha fazla olduğu hakkında mevcut bir kanı vardı. Yakın zamanda, PLANT ve ark.(1973), Kanada, İngiltere ve Fransa'da üç ayrı şehirde 10 yıllık bir müddet içindeki kolesistektomi oranlarını karşılaştırdılar. Kanada'daki şehirde, kolesistektomi oranının diğer şehirlerinkinden 6 misli fazla olduğu, 35 yaşın altındakiler alındığında ise bu oranın 9 misli olduğunu gördüler. Ayrıca bu yazarlar, bunun kolelitiazis hastalık prevalensinin farklılığından ileri geldiğini saptadılar. Hiç kuşkusuz,

bu konuda başka izahlar da yapılabilir.Örneğin:toplumda klinik ve radyolojik araştırmaların farklılığı veya cerrahi tedavi endikasyonlarının değişik olması gibi faktörlerde rol oynayabilir.

İngiltere,Avustralya,A.B.D. ve Norveç'teki otopsilerde saptanan kolelitiyazis sayısı aşağıdaki,tabloda gösterilmiştir (47):

YAZAR	ÜLKE	ANALİZ BİLGİSİ	ZAMAN	SAYI
Gross	İngiltere	Bütün otopsiler	1893-1920	9.000
Cleland	Avustralya	"	1920-1948	7.000
Lieber	A.B.D.	Yalnız beyaz ırkın otopsi neticesi	1920-1949	34.666 (tot)
Torvick	Norveç	Yalnız beyaz ırkın otopsi neticesi (Oslo'daki ölüm vakalarının%50'si)	1952-1957	11.129

Bugün, yaklaşık olarak Almanya'da 5,2 milyon,A.B.D.'de 15-20 milyon kolelitiyazisli hasta yaşamaktadır(4,58).İsrail'de Orta Asya'da,Afrika ve Orta Amerika'da kolelitiyazis %0-8 arasında iken, Finlandiya,Güney Amerika,Japonya ve Avustralya'da %8-12 arasında olduğu saptanmıştır.BİRNBBAUM,İsrail'de 1955-63 yılları arasında,hastahaneye başvuran kolelitiyazisli hastaların 1 milyonun üzerinde olduğunu belirtmiştir(4).

Safra taşlarının ırk ile yakın ilişkisi olduğu sanılmaktadır(3):Amerika'da yaşayan erkek zencilerde bu hastalığa çok az rastlanmıştır.6\85 otopside yapılan araştırmada,beyazların ve siyahların yaşlı kadınlarında kolelitiyazis insidensi aynı bulunmuştur.HWANG(1970),Çin'de 12.000 kolelitiyazis vakası üzerinde yaptığı araştırmada,20 yaşın üzerindeki kolelitiyazis insidensini%6,6 olarak bulmuştur.

Safra taşı,kadınlarda erkeklerden çok daha fazladır.3 kadın hastaya karşı,bir erkek hastanın safra kesesinde taş vardır(4,32).

Yapılan istatistiklerde erkeklerde safra taşı oranı %0,7, kadınlarda %3 olarak bulunmuştur(58). FIEDLER, 1876 yılında 8500 otopsideki çalışma neticelerini K/E:2,5 olarak bulmuştur.

Kadınlarda fazla görülmesinin nedeni, östrojen hormonların miktarlarındaki değişikliklere bağlı olarak kolesterol metabolizmasında meydana gelen bozukluklar ve nörovejetatif distoni sonucu safra sistemi sfinkterlerindeki spazmlardır. Gene hormonal nedenlerden dolayı gebelerde, özellikle gebelik ve doğumlardan sonra safra taşı oluşmasına karşı bir eğilim vardır. Vakaların 4/3'ünde gebelik, o zamana kadar gizli kalmış, sessiz safra taşının meydana çıkmasına neden olur. Kolelitiazisli kadınların %86,3'ü gebelik geçirmiş kimselerdir(37,21). Çok doğurmuşlarda safra taşı oluşmasının yüksek oranda görülmesi, endokrinel faktöründe bu oluşumda önemli bir rol oynayabileceği kanısını uyandırmıştır(32).

Safra taşlarının artması, zengin gıda ve kalori alımı ile ilgili görünmektedir(3,54,55,57,68). SENEWAYS, 1946-50 yılları arasındaki kolelitiazisli hastaları tek tek gruplar halinde (yaş ve cinse göre) incelemiş ve özellikle 1950'den sonra bu hastalarda önemli bir artış saptamıştır. Yazar, bu artışı 2. Cihan savaşından sonra Berlin'deki beslenme durumunun normale dönmesiyle izah etmektedir.

Safra taşlarına, yeni doğanlardan, çok yaşlılara kadar olan her yaş insanda rastlanır. Fakat çocuklarda ve gençlerde daha seyrekdir(8). Taşlar ergenlikten evvel ancak kronik hemolitik sarılık gibi bazı kan hastalıklarında görülmüştür. Nitekim familial hemolitik anemilerde % 43 oranında kolelitiazise rastlanılmaktadır(55). Bu konuda PEMBERTON ilk defa 1931 yılında 118 vakalık bir makale yayınlamıştır(5). Yaş ilerledikçe taş oluşumu artar. Bu artış en çok 35-55 yaşlar arasında olmaktadır. Safra taşlarının yetişkinlerde görülmesi ve yaş ilerledikçe artması, bunların fizyolojik fonksiyonlarındaki bozukluk ile ilişkisi olduğu tezini kuvvetlendirmektedir(32).

Safra taşlarının ekseriya şişman kimselerde görülmesi, deneysel olarak farelerde A vitamini verilmeyerek safra taşları meydana getirilmiş olması, vitamininde, diyet kadar, safra taşlarının oluşumunda etkili olabileceği düşüncesini doğurmuştur(54,55).

Safra kesesi kanserinin%80-90 oranında taşla birlikte olduğuna değinilmiştir(13).ARIANOFF ve ark.(1973), 49 vakalık safra kesesi kanseri serisinde ,vakaların 47' sinin($\frac{95,9}{100}$) taşla birlikte olduğunu saptamışlardır. Vakaların 41'nin($\frac{83,7}{100}$) kadın, 8'nin($\frac{16,3}{100}$)erkek olduğunu belirtmişlerdir(3).

Bazı hastalıklarda safra taşı insidensi yüksektir: Örneğin,hemolitik anemilerde (%43),yine akut pankreatitlerde (%25_30) olarak gösterilmiştir(44).ERBER ve ark.(1972) Hebrew Üniversitesi Hastahanesinde 724 nekropsi araştırmasında,safra taşı bulunan 107 vaka tespit etmişlerdir.Bu vakalarda pankreatik patoloji ile safra taşlarının görülme sıklığı ile kontrol grupları arasında hiç bir fark bulunamamıştır(14).İstatistiklere göre Diabetes Mellitus'lu hastaların %30,2sinde safra taşlarına rastlanır(31,44).

Safra taşları büyüklük ve şekil bakımından pek çok değişiklikler gösterir.Fakat birleşimleri yönünden belli birkaç grupta toplamak mümkündür:

1-Kolesterol taşları:A.B.D'de safra taşlarının çoğu kolesterol taşlarıdır(45).Bütün taşların %10 unu kapsar.İçinde Kalsiyum bulunmadığı için radyopak değildir.Genel olarak yuvarlak veya oval,ekseriya taş tek başına bulunur,bu taşlar ekseriya sessiz safra kesesi taşlarını teşkil ederler.Ayrıca kombine kolesterol taşı vardır.Bunlar tektir;saf kolesterol taşının üzerini radyopak bir kalsiyum tabakası kaplamıştır. Bu tabakanın oluşmasında safra kesesinde ortaya çıkan sekunder enfeksiyonların rolü olduğu sanılmaktadır(29).

2-Pigment taşları(Bilirubin-kalsiyum taşları): Çin ve Japonya'daki safra taşlarının çoğu pigment taşlarıdır (27).Multipl;küçük,sert ve amorf turlar.

Safra pigmentleri,değişik oranda kalsiyum ve organik materyelden yapılmıştır.Renkleri koyu yeşil veya siyahtır.Bunların sadece %10u radyoopaktır.Bu taşların da,aseptik şartlar altında meydana geldiği kabul edilmektedir.JAFFE,be-yaz ve siyah ırklarda,miks,pigment ve kolesterol taş insiden sini şöyle göstermiştir(27):

Taş tipi	Beyaz	Siyah
Miks	%85,18	%78,26
Pigment	%11,72	%17,38
Kolesterol	%3,08	%4,34

3-Karışık(miks)safra taşları:

Daima mültiplerdirler.Radyoopaktırlar.Kolesterol,safra pigmenti,kalsiyum tuzları ve bir protein"matrix"inden oluşmuşlardır.En sık görülen taş tipini oluştururlar(%83).Bu taşların enfeksiyon orijinli oldukları kabul edilmekte ise de,enfeksiyonun sebepten ziyade neticeolduğunu ileri sürenler de vardır(9,21).

ASCHOFF ise safra taşlarını oluş tarzlarına göre iki gruba ayırır:İltihaplı ve iltihabsız safra taşları(56).

Safra taşlarının Dünyadaki yaygınlığı ve bulunma yüzdesi hakkında araştırmalar devam etmektedir.Örneğin; WOOLEF ve ark.(1973),Dünya 'da 11 ayrı şehirde;Amerika (87taş),Avustralya(25),Brezilya(25),İngiltere(129),Güney Afrika(26),Almanya(51),İndia(19),İsrail(10),Japonya(29) Küveyt(35)veİsveç'te(45) yaptıkları 481 vakalık araştırmalarında %59,9 kolesterol taşı, %13,1 kalsiyum tuzları,%27 miks taş olduğunu saptamışlardır(69).

Safra taşlarının kese içindeki sayıları farklıdır; bazan tek, bazan da yüzlerce olabilir.Literatürde taş sayısının2000 tane olabileceği bildirilmiştir(32).

Safra taşı, safra kesesi ve yolları sisteminin herhangi bir yerinde bulunabilir. Fakat en çok rastlandığı yerler; safra kesesi, duktus sistikus ve koledokustur. Otopsi incelemelerin e göre safra taşı saptanan şahısların %20 sinde koledokta taş bulunmuştur(31,38). COLCOCK-DREY(1964)4948 kolesistektomi vakasında %14,6, koledok eksplorasyonunda %62,6; GLEN5640 kolesistektomi esnasında %62,1; PRESTLEY1764 koledok eksplorasyonunda %61 vakada koledokta taş saptamışlardır. YAZICI(1971)500 kolesistektomi vakasının koledok eksplorasyonunda %12,4 vakada koledok taşı bulmuştur(70). DUMAN ise(1974), 126 taşlı kolesistit vakasının 19 unda(%15) koledokta taş bulunduğunu göstermiştir. Kolelitiazis vakalarının %7 sinde intrahepatik safra kanallarında safra taşı vardır(31). BOURGEON(1973), 20 intrahepatik taş vakasını yayınlamıştır(7).

NISHIMURA(1967), 807 vakalık serisinde, 1947-1965 zaman periyodunda, safra kesesinde 443, safra kesesi ile safra yollarında 148, yalnız safra yollarında 216 taş saptamıştır(47).

Safra kesesi ve safra yollarındaki taşların oluş mekanizması henüz kesinlikle anlaşılmış değildir. Bütün taşların oluşmasını izah edecek tek bir teori yoktur. Genel olarak, karaciğer ve safra kesesinin normal fonksiyonlarının bozulması neticesi taş teşekkül eder, denebilir. Bu değişiklikler; safra metabolizmasında bozukluk, enfeksiyon veya safra stazı şek

linde özetlenebilir. Bu husustaki klasik görüşleri ve özellikle konumuzu ilgilendirdiğinden enfeksiyon teorisine kısaca değinelim:

STAZ: Safranın kese içinde 5-10 misli koyulaştığı bilinmektedir. Safra ,kese içinde ne kadar uzun zaman durursa konsantrasyonuda o kadar artar. Safranın aşırı derecede koyulaşmasının,erimiş bulunan kolesterolün çökmesine olanak sağlayacak bir kolloidal denge bozukluğuna veya kesenin şimik irritasyonuna yol açabileceği önerilmiştir.Gerçekten taş oluşması ile ilgili olduğu bilinen gebelik esnasında safra kesesinin fonksiyonlarında bir azalma ,buna bağlı olarak biliyer staz ve aşırı derecede safra koyulaşması saptanmıştır. MATTIOLI (1967),tavşanların terminal koledokuna sodyum dietil fosfat veya organik maddelerle temas neticesinde şişen(Ameroit) plastik bir maddenin tatbiki ile 40 gün sonra taş oluşabileceğini göstermiştir(42). İMAMOĞLU'da terminal koledokun çevresinde sodyum dietil fosfatın kullanılması ile değişik derecede safra stazına sebep olunabileceğini ve enfeksiyonun safra taşlarının oluşmasında hiçbir zaman mühim bir rol oynayamayacağını ifade etmiştir(8). Fakat bugün safra durgunluğunun yalnız başına taş oluşması için yeterli bir etken olamayacağı anlaşılmıştır.

Kolesterol ve bunun erime şartlarına ilişkin bozukluklar:

Hiperkolesterolemi hallerinde, safranin kolesterol konsantrasyonunda yükseldiği saptanmıştır. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen deney hayvanlarında, safrada kolesterol supersaturasyon halinde bulunur ve sonradan presipite olarak taş oluşur(12). Bununla beraber yalnız başına hiperkolesterolemin taş için yeterli bir sebep olmayacağı; nefroz, miksödem gibi hiperkolesterolemi ile birlikte görülen hastalıklarda safra taşı ensidansının diğer insanlarınkinden fazla olmayışından anlaşılmaktadır(48). Bununla beraber gebeliğin son aylarında ve doğumu izleyen devirde meydana gelen hiperkolesterolemi ile, birlikte bulunan safra durgunluğunun yardımcı etkisiyle taş yapımına yol açması mümkündür.

Yapılan araştırmalar, asıl önemli faktörün hiperkolesterolemi olmayıp, safra içinde kolesterolü erimiş halde tutmağa hizmet eden sistemde olan denge bozuklukları olduğunu göstermiştir. Gerçekten kolesterolün, safra içinde bulunan safra tuzları ve yağ asitleri sayesinde, erimiş halde bulunabileceği anlaşılmıştır(1). Kolesterol, safra asitleri oranı, normalde 1/20-1/30 dur. Bunun 1/13 ün altına inmesi halinde kolesterolün çöktüğü denenmiştir. Safra asitlerinin ne sebeple azaldığı sorunu- na gelince, bunun da açıklanması kolay değildir. Safra içindeki

safr tuzları, yağ asitleri ve kolesterol konsantrasyonu, kısmen karaciğer epitellerinin fonksiyonuna bağlıdır. Hepatoselüler lezyonların, safr tuzları yapımının ve safr içi konsantrasyonunun düşmesine sebep olabildikleri gösterilmiştir. KASPER(1968), 143 vakalık serisinde akut hepatit geçiren hastaların, 5 yıllık bir gözlem sonucu, safr taşlarının sıklığı bakımından yaş, cins ve gebelik durumları göz önünde tutularak, kontrol grubu ile bu hastalar arasında herhangi bir fark bulamamıştır(30).

Enfeksiyonun da, safr tuzlarını kese duvarından geçirmek ve böylece safr içindeki konsantrasyonlarını azaltmak suretiyle yardımcı bir rol oynadığı ileri sürülmüştür.

ENFEKSİYON:

Taş patogeneğinde, üzerinde en çok durulan görüşlerden birisidir. Safr kesesi enfeksiyonunun lökositler, fibrin ve epitel hücrelerinden yapılmış küçük eksuda çekirdekleri husule getirmek ve bunun etrafında kolesterol ve diğer maddelerin çökmesine olanak sağlamak veya kolesterol/safr tuzları oranını bozmak suretiyle etkili olduğu zannedilmektedir. İltihabın, safr tuzlarının kese mukozasından reabsorbsiyonunu süratlendirmek veya karaciğer hücresinin aktivitesini azaltmak suretiyle kolesterol/safr tuzları oranını bozduğu kabul ediliyor.

Bu nedenle, enfeksiyon teorisindeki gelişmelere kısaca değinelim:

1769 da SALLE, safra taşını alkolde eriterek, CHEVREUL (1816) tarafından kolesterin denen maddeyi buldu. 1826-1827 de TIEDEMANN ve GIMELIN safra tuzlarını idantifiye ettiler. İlk araştırmalar Fransa, Almanya ve Amerika'da yapıldı.

Özellikle, NAUNY'nin 1892 de ortaya attığı görüşler, safra taşları ve safra hastalıklarının tanımı için bir başlangıç noktası olarak kabul edilir(55). NAUNY'nin teorisine göre iltihabi süreç neticesi hücrelerin deskuamasyonu(20,36,54,55) sonunda oluşan nüvenin, kolesterol hücrelerince invazyonu ile taş meydana gelir. Buna KOLESTERİNİZASYON denir. Fakat bazı taşların sert kalsiyum bilirübinat çekirdeğinden başlangıç aldığı bilinmektedir.

THUDICHUM(1863), BOYSEN(1900) ve ROVSING(1924), Nauny'nin inflamasyon ve kolesterinizasyon teorisini reddettiler. Bu yazarlar, safra taşlarının çoğunun karaciğer hastalıkları neticesi olarak intrahepatik kanaliküllerde oluşan pigment taşı şeklinde başladığı ve bunların keseye geldikten sonra kolesterol tabakası ile kaplandığı fikrini ortaya attılar.

RAINS ve ark. pigment ve kolesterol teorilerini tekrar gözden geçirdiler ve taş nüveleri ile taşların mikroskopik muayene ve kalitatif analizini yaptılar(55). 57 hastadan elde

edilen taşlar, muayene edildi, örnek taşlar kırılıp çeşitli tabakaların adet ve renkleri kaydedildi. Taşın tüm tabakaları ile merkezi; protein, yağ, safra pigmenti, kolesterol, karbonat, kalsiyum demir ve fosfat yönünden tetkik edildi. Neticeler, hiç bir maddenin predominant olmadığını göstermiştir. Her taşta veya nüvede muhakkak kolesterol veya safra pigmenti bulunmadı. Pigment nüveleri, taşların %74'ünde idantifiye edildi. Makroskopik olarak 8 taş nükleusu pigment rengi göstermesine rağmen analizde pozitif netice vermedi.

1928 de CARNOT ve GRUZHWSKA "cholenuclein" adını verdikleri ve iltihabi kese, muköz membranından geldiği önerilen abnormal protein bulduklarını yayınladılar. Proteinöz maddelerin taş oluşumunda özel bir öneme haiz oldukları görülüyor.

WELCH 1890 da safra taşlarının nüvelerinde koli-tifoit basillerin mevcut olduğunu gösterdi.

BLACHSTEIN (1891) hayvan safrasında, inokulasyondan sonra tifo basili üretti. Bir vakada injeksiyondan 128 gün sonra bakterisi, vücudun diğer kısımlarında görülmediği halde safrada bulundu.

CUSHING (1898), taşta, tifoit ve koli basillerini buldu. FLEXNER, kolesistit vakalarının %50 sinde tifoit basili bulunduğunu bildirdi. RICHARDSON (1898), safra kesesinde tifoit basillerinin safra içinde kümeleşme yaptığını ve bunun immün reaksiyondan belirtisi olduğunu, bunlarında taş oluşumunun başlangıcı olduğunu önerdi (55).

GILBERT ve FOURNIER (1897), deneysel çalışmalarlarıyla İ.V.attenuate tifoit basil kültürü injeksiyonlarından sonra taşların oluşabileceğini gösterdiler. Richardson bunu doğruladı.

MIGNOT (1898), Gine domuzunun safra kesesine E-Coli injekte etmek suretiyle taş oluşturmaya muvaffak olmuştur. Yine aynı yazar deneysel olarak, aseptik yabancı cisimlerin taş oluşumuna neden olmayacağını, fakat pamuk veya yün gibi yabancı bir maddenin kolon basili ile bulaştırılmasından sonra taş meydana gelebileceğini gösterdi.

İltihabi hücrelerin dökülmeleri ve abnormal proteinlerin oluşu, taş yapımı için kimyasal bir ortam yaratır. Bu, MOYNIHAN'ın safra taşları için söylediği "Safra taşları, bakterilerin hatırasına dikilmiş bir anıttır" sözünü anlamlı kılmaktadır.

Parazit ve yabancı cisimler, safra taşlarının merkezinde seyrek olarak bulunur. Japonya'daki araştırmacılara göre safra taşının merkezinde Bilharzia veya Ascaris yumurtası, Hidatik membran parçası hemen daima görülmüştür.

ROSENOW (1914-1916) 30 safra taşından 25'inde Streptokok izole etti. 5 vakada aynı zamanda E-Coli ve Clostridium Welchii ve tifoid organizmalar izole etti. Safra kesesi duvarı, safra ve sistik bezlerin kültürü aynı neticeyi verdi. Yine Rosenow tavşanlara İ.V. olarak Streptokok injekte etti ve virulansın

çok fazla olup, hayvanı öldürdüğü haller dışında, safra kesesinin de lezyon meydana geleceğini saptadı. Deneysel olarak injeksiyon suretiyle, 9 kolesistit vakasında küçük siyah taş oluştuğunu gördü.

BROWN (1919), Rosenow'un bulgularını doğruladı ve daha ileri giderek tonsillalardaki Streptokok'un kolesistit ve safra taşı yapabileceğini gösterdi. Bu bulgular; kolesistit ve taş oluşmasının, fakat bir kaynağın bebep olduğu hematojen bir yayılma ile olabileceğini gösterdi.

WILKIE (1927) ve ILLINGWORTH (1927), safra kesesi duvarının derin tabakalarından Streptokok izole ettiler. Fakat bu izolasyon muköz membrandan değil de, derin tabakalardan yapıldı. Yine Wilkie tavşanlara İ.V. Streptokok injeksiyonu ile küçük kolesterol ve kalsiyum taşları oluşturdu. Illingworth, 23 taştan 7'sinin enfekte olduğunu; 2'sinin Streptokok, 3'ünün E. Coli ve 2'sinin Stafilokok ihtiva ettiğini tespit etti.

MARTENSSON (1941), organik kalsiyum, kolesterol ve pigmenti, taştan eriterek ayırdı. Geriye, içinden epitel hücreleri bulunan, organik bir yapı gösteren materyel kaldı. Bu stromadan Gram pozitif, özel bir basil (Martensson Basili) izole etti. Buna "Tipik basil" adını verdi. Bu basiller serolojik olarak subtilis grubundan ayrı olmakla beraber onlara benziyorlardı. Bu basilleri tavşana injekte etmek suretiyle, hayvanda safra kesesi lezyonları ve taş oluşturmasına muvaffak oldu ve taşlı has-

talarda bu organizmaya karşı antikor mevcudiyetini yaptığı çalışmalarla gösterdi.

- A M A Ç -

Safra taşları, 20'nci yüzyılın başından beri, ilim adamlarının zihnini kurcalayan bir konudur. Bir çok yazar, bir takım teorilerle, taşların oluşumunu aydınlatmak ve tıp dünyasına, insanlığa faydalı olmak için sayısız araştırmalarda bulunmuşlardır. Özellikle enfeksiyonun, safra taşlarının oluşumundaki rolüne değinmişlerdir.

Onlar; safra kesesi muhteviyatından, kese duvarından, kese civarındaki lenf nodülünden materyel alarak bunu mikrobiyolojik yönden araştırmışlardır. Biz sadece kese muhteviasından aldığımız materyelin mikrobiyolojik tetkikini yaptık.

Türkiye'de ve özellikle Diyarbakır bölgesinde, kolesistopatili hastaların safra kesesinden üretilen mikroorganizmalar hangileridir? Diğer araştırmacıların çalışma neticeleri ile uygunluk gösteriyor mu?

Kültür yönünden pozitif ve negatif sonuçlar arasındaki ilgi ile safra taşlarının oluşumunda enfeksiyonun ne derece etkili olabileceğini gösterir, düşüncesiyle bu çalışmayı yaptık.

Materyelimizi oluşturan 70 kolesistopatili hastanın safra tetkikinden elde ettiğimiz tecrübe ve sonuçların tartışmasını yapacağız.

MATERİYEL VE METOD

Bu çalışma, Diyarbakır Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde, Nisan 1972'den Şubat 1975'e kadar geçen süre zarfında yatan ve ameliyat edilen 160 kolesistektomi vakalarından 70'i üzerinde yapılmıştır. Çalışmamız yapılırken aşağıdaki plana göre hareket edildi:

1- Hastalar, hiç bir seleksiyona tabi tutulmadan, vakanın taşlı veya taşsız olmasına bakılmaksızın kültür alınmıştır.

2-Kültür alınırken sterilizasyona azami dikkat sarfedilmiştir.

3-Kültür için numune alındıktan sonra mümkün olduğu kadar minimum bir gecikme ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

4-Gönderilen kültür numuneleri ile birlikte, ameliyatta çıkarılan safra kesesi histopatolojik tetkik için patolojik anatomi laboratuvarına gönderildi.

5-Vakalar, sınıflandırılırken, yaş, cins, erkek, kadın, semptomlar, köylü, şehirli, taşlı, taşsız vaka şeklinde bir ayırım yapıldı.

6-Vakalara uygulanan ameliyat şekilleri, komplikasyonlar ve histopatolojik tetkikler analiz edildi.

7-Pozitif ve negatif kültür sonuçları ile üreyen bakteriler sınıflandırmaya tabi tutuldu.

8-Hangi yaş gruplarında en çok mikroorganizma ürettiği saptandı.

- M E T O D -

Operasyon esnasında, kese fundusundan, I numara steril iğne ile ve buna ilave edilmiş 10 cc'lik steril bir enjektör yardımıyla alınan safra, steril bir tüpe konmuştur. Bekletilmeden bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen bu materyelden hemen ekim yapılmıştır. Ekim aerop ve anaerop şartlar doğacak şekilde yapılmış olup adi jeloz, kanlı jeloz, Emb, glikozlu buyyon besiyerleri kullanılmıştır(52).

Ekilen materyel bir gece, 37 derecede inkubasyona bırakılmış ve ertesi günü değerlendirilmiştir.

Çıkarılan safra kesesi ise histopatolojik tetkik için Fakültemiz patolojik anatomi laboratuvarına gönderilmiş ve buraca değerlendirilmiştir.

B U L G U L A R

Materyelimizi kapsayan vakaların 57'si (%81,4) kadın 13'ü (%18,5) erkek olarak saptanmıştır. Tablo I, Kadın-Erkek dağılımını göstermektedir.

CİNS	VAKA SAYISI	%
KADIN	57	81,4
ERKEK	13	18,5

Tablo I: Vakalarda, kadın-erkek dağılımı.

Kadın/Erkek: 4/1 dir. Hastaların en genci 18, en yaşlısı ise 67 yaşında idi. 10-19 yaş grubu arasında 1, 20-29 yaş grubu arasında 2, 30-39 yaş grubu arasında 19, 40-49 yaş grubu arasında 25 ve 60-69 yaş grupları arasında 9 hasta olduğu saptandı. En fazla hasta 40-49 yaş grupları arasında (25 hasta, %35,7) idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı tablo II'de gösterilmektedir.

YAŞ	VAKA SAYISI	%
10-19	1	1,3
20-29	2	2,8
30-39	19	27,1
40-49	25	35,7
50-59	14	20
60-69	9	12,8
70-79	-	-

Tablo II: Vakalarda yaş dağılımı.

Vakaların radyolojik tetkikinde; Hastaların 27'sinde safra kesesi kolelüstografi de dolmadı. 23'ünde kesede taş imajı pozitif, 7'sinde negatifti. Hastaların 13'nünde radyolojik tetkiki yapılmamıştı.



Resim.I: Kliniğimiz amşivinden. Safra kesesinden 841 tane taş çıkarılmıştır.

70 vakanın 34'ünde(%48,5)pozitif kültür, 36'sında(%51,4) negatif kültür saılandı.Pozitif kültür sonucu üreyen bakteriler şunlardı: Escherichia Coli(26 defa), Klebsiella(3), Pyocyaneus(2)

Staphylococcus Aureus(2), Salmonella Paratyphi-B(1) idi. Pozitif kültür en fazla 40-49 yaş grubları arasında(15 defa) bulundu. Tablo.III. kültür durumlarını göstermektedir.

	Vaka sayısı	%	Üreyen bakteri	Sayı	%
Pozitif kültür	34	48,5	E.Coli	26	76,4
			Staph.Aureus	2	5,8
			Pyocyaneus	2	5,8
			Klebsiella	3	8,8
			S.Paratyphi-B	1	3,2
Negatif kültür	36	51,4	-	-	-
Toplam:	70	%100			

Tablo III:Taşlı ve taşsız Kr. kolisititlerde kültür durumu.



Resim.2: Tek kolesterol taşı.

70 vakanın 50'si taşlı kronik kolelstitit idi.50 hasta. nın 22'sinde (%44) pozitif kültür, 28'inde (%56) negatif kültür saptandı.Üreyen bakteriler;E.Coli (18) defa, pyocyaneus(2) Klebsiella(I), Salmonella Paratyphi.B(I) idi.Tablo IV pozitif ve negatif kültür sonuçlarını göstermektedir.

	Sayı	%	Üreyen bakteri	Sayı	%
Pozitif Kültür	22	44	E.Coli	18	36
			Pyocyaneus	2	20
			Klebsiella	1	2
			S.Paratyphi.B	1	2
Negatif kültür	28	56	-	-	-
Toplam:	50	%100			

Tablo IV: Taşlı Kr. kolelstititlerde kültür durumu.



Resim3: Hidrops halinde safra kesesi.

Vakalarımızın 20'si taşsız kronik kolesistit idi.20 vakanın 12'sinde pozitif kültür,8'inde negatif kültür sonucu saptandı. Pozitif kültür sonucu üreyen bakteriler; E.Coli(8defa), Staphylococcus Aureus(2), Klebsiella(2) idi. Kültür sonuçları tablo V'de görülmektedir.

	Sayı	%	Üreyen bakteri	sayı	%
Pozitif kültür	12	60	E.Coli	8	40
			Staph.Aureus	2	10
			Klebsiella	2	10
Negatif kültür	8	40	-	-	-

Tablo V: Taşsız,Kr. Kolesistitlerde kültür durumu(20 vakada)

Araştırma kapsamına giren hastalarımızda görülen semptomları saptadık. BB semptomlar; Kolik (34 defa), bulantı-kusma(47), ateş (12), sarılık (18), dispepsi (51) ve baş ağrısı (17) idi. Yukarıdaki izahattan anlaşılacağı üzere, en fazla görülen semptomlar sırasıyla; dispepsi, kolik, ve bulantı-kusma idi. Semptomların görülme sıklığı tablo VI'da gösterilmiştir.

SEMPATOM	SAYI	%
Kolik	34	48,5
Bulantı-Kusma	47	67
Ateş	12	17
Sarılık	18	25,7
Dispepsi	51	72,8
Baş ağrısı	17	24,2

Tablo VI: Semptomların görülme sıklığı.

Vakalarımızın 56'sı şehirli, 14'ü köylü idi:

Vaka sayısı	%
Şehirli	56
Köylü	14

Tablo VII: Vakalarda köylü-şehirli dağılımı.



Resim 4: Taşlı safra kesesi.

Fakültemiz, Patolojik Anatomi Laboratuvarından aldığımız histopatolojik değerlendirmeler şöyle idi: Kronik hipertrofik kolesistit(4), kronik atrofik kolesistit(3), kronik kolesistit (62), yassı epitel metaplazisi gösteren kronik kolesistit(I). Neticeler tablo VIII'de görülmektedir.

Histopatolojik teşhis	Sayı	%
Kr. Hypr. kolesistit	4	5,7
Kr. Atrofik kolesistit	3	3,2
Kr. kolesistit	62	88,5
Yassı epitel metaplazisi gösteren Kr.kolesistit	I	I,3

Tablo VIII: Vakalarda histopatolojik teşhis.

Materyelimizi oluşturan vakalarımızın 48'ine Kolesistektomi, 15'ine Kolesistektomix koledokotomi, 1'ine Kolesistektomix gastropeksi, 2'sine Kolesistektomi x Koledoko-duodenostomi, 1'ine Kolesistektomi x Hepatiko-duodenostomi, 1'ine Kolesisto-Jejunostomi, 1'ine Kolesistostomi ve yine bir vakaya Kolesistektomi x 2/3 distal mide rezeksiyonu yapılmıştır. Tablo IX uygulanan ameliyatları göstermektedir.

Ameliyat Tekniği	Sayı	%
Kolesistektomi	48	68,5
Kolesistektomi x Koledokotomi	15	21,5
Kolesistektomi x Gastropeksi	1	1,3
" x Koledoko- Duodenostomi	2	2,8
" x Hepatiko - Duodenostomi	1	1,3
Kolesisto-Jejunostomi	1	1,3
Kolesistostomi	1	1,3
Kolesistektomi x 2/3 distal mide rezeksiyonu	1	1,3

Tablo IX: Vakalara uygulanan ameliyat teknikleri.

Ayrıca 15 vakada hydrops vesiculer saptandı. Kr. Kolesis tite yandaşlık eden diğer hastalıklar şunlardı: 2 vakada Pank- rea başı kanseri, 1 vakada Biliyer siroz, 1 vakada safra kesesi agenesisi (Bu hastada kültür koledoktan alınmıştır.), 1 vakada Diabetes Mellitus, 1'inde Karaciğer tümörü, 1'inde mide tüber- külozu ile Ader Okarsinomu bir arada idi.

Vakalarımızdan yalnız bir tanesi peritonit ve kalb yet- mezliği sonucu ölmüştür (%1,3).

Postoperatif devrede, yara enfeksiyonu, diyare, safra sızıntısı, bronşit, kan transfüzyonuna bağlı sarılık, akut mide dilatasyonu, üriner sistem enfeksiyonu gibi komplikasyonlar görülmüştür. Hastalar tedavi edilerek şifa ile taburcu olmuşlardır.

_ T A R T I Ş M A _

Enfeksiyonun, safra taşlarının oluşumundaki rolü, uzun zamandan beri araştırılmaktadır. Bu yöndeki ilk çalışmalar her ne kadar, CHARCOT ve GOMBAULT (17) tarafından yapılmışsa da, safra taşlarında enfeksiyonun etiyolojik bir faktör olduğunu ilk araştıran NAUNYN olmuştur.

NAUNYN, safra yolları enfeksiyonunun, desquame hücrelerin bakterilerin safra içerisinde kümelenmesine ve böylece taş oluşumunda bir nukleus meydana gelmesine neden olacağını önermiştir (20, 36, 54)

Keza MOYNIHAN, safra taşlarının ölü bakterilerin anısına dikilmiş bir mezartaşı olduğunu söyleyerek, bu husustaki inancını belirtmiştir (17, 55).

Enfeksiyonun, safra kesesinde, safra asitlerinin yapısını da değiştirerek bunların kolesterolu solusyon halinde tutmak kabiliyetini azalttığı söylenmiştir (17). Ayrıca enfeksiyon safra PH'ını asid tarafa doğru kaydırarak taş oluşumuna zemin hazırladığı gibi, kese duvarında hasar meydana getirerek safra stazına sebep olabilir.

Kolelitiazisin %80-90 nispetinde kolesistitle birlikte bulunduğu araştırıcılar tarafından belirtilmiştir.

BRENEKMAN ve GRAGE'e göre; bakteri, kalsiyum bilirubinat veya kalsiyum karbonat gibi uygun bir yuvanın varlığı, büyüklüğü artabilen ve safra kesesi içinde yüksek viskoziteli musin tarafından bir araya toplanabilen (Aggregat'lar haline getirile bilen) makroskopik taşların oluşmasını doğuran kolesterol kristallerinin bir araya gelmesi için bir nükleasyon noktası olarak hareket edebilir. Musinin yapıştırıcı özellikleri, safra kesesi kontraksiyon yapınca safra ile birlikte dışa atılmış olmaları gereken birçok küçük, safra taşlarının safra kesesi içinde kalışını da izah eder(43).

Safra taşlarının orta yerlerinde az miktarda birleşik olmayan sekonder safra tuzlarının bulunması, kristalize kolesterol aggregasyonunun başlangıcında safrada bakterilerin prolifer olduğuna delil olarak yorumlanabilir(59).

İnce barsaklarda bakteri çoğalmasının, insanda enterolit oluşumunun bütün örneklerinde ortak olarak bulunabileceği sanılmaktadır. Bakterilere ait enzimler(24), barsak lumeninde, safra tuzlarını dekonjge ederler. Bu durum, safra tuzlarının PH'ını 6 civarında bir değere yükseltir. Bu sebeple oldukça büyük miktarda serbest safra asidi iyonize olmamış haldedir ve barsak içindeki materyelin PH'ında presipite olur. Bitkisel madde gibi elverişli bir yuvanın varlığı kmş bulunan kristallerin bir araya gelmesini ve enterolit oluşumunu arttırır(6).

İnsanda kalsiyum bilirubin (pigment) taşlarının oluşması şu şekilde izah edilmektedir: Normal insanda karaciğer tarafından safraya salgılanan bilirubin hemen hemen tamamen suda eriyen bilirubin diğlükuronat (direkt reaksiyon veren bilirubin) şeklindedir. Beta-glükuronidaz konjüge bilirübini serbest bilirübine çevirir. Safrada, konjüge bilirübünün serbest bilirübine çevrilmemesini Beta-glükuronidaz'ın bir inhibitörü "glucaro, 1,4-Lactone" temin eder. Escherichia Coli safrada bulununca inhibitör yenilir; konjüge bilirubin hidrolize olarak serbest bilirubin oluşur. Bu serbest bilirubin kalsiyum ile birleşerek kalsiyum bilirubin oluşur. Bu bileşik, safrada hemen hemen hiç erimez. Küçük kalsiyum bilirubin parçacıkları devamlı "Polymer" oluşması veya mukoproteinler gibi diğer maddeler tarafından birbirine yapıştırılmak suretiyle (agglomerasyon ile) büyüyebilirler. Eğer safra aynı zamanda kolesterol ile de aşırı doymuş ise küçük kalsiyum bilirubin parçacıkları kolesterol taşı olması için "çekirdek" teşkil ederler. Kronik hemolitik anemili şahıslarda kalsiyum bilirubin taşları, E. Coli veya parazit enfestasyonu (askarid) olmadan da meydana gelebilir. Bu takdirde karaciğerden gelen serbest bilirübünün artışı taş oluşmasına sebep olur.

SKAKUN (1969) 198 beyaz fare, 58 Hint domuzu ve 2 köpek üzerinde yaptığı araştırmalarla; stafilokok intoksikasyonu ve enfeksiyonun hem beyaz farelerde ve hem Hint domuzunda birlikte olarak belirli bir safra sekresyonu inhibisyonuna sebep olduğunu saptadı. Bu inhibisyonlar, karaciğer hücrelerinde safra asidi supresyonu ve safrada bilirubin artması şeklinde özetlenebilir. Köpeklerde ise, İ.V stafilokok toksini verildiği zaman sfinkter mekanizmasında ve safra sisteminde fonksiyonel bozukluk yapar. Stafilokok entoksikasyonu ve enfeksiyonunun sebep olduğu bu değişiklikler, predispozan faktör olarak, kolesterol ve bilirubinün presipite olmasına, böylece safra taşlarının oluşumuna sebep olmaktadır(64).

Bu nedenle kolelitis ve kolelitiyazisin oluşumunda enfeksiyonun rolünün tayini, çok önemli bir husus olmaktadır.

Fakat, son yıllardaki çalışmalar, enfeksiyonun taşların oluşumundaki rolünün tayininin zor olduğunu ortaya koymaktadır. FREY ve arkadaşları (1968), bakterilerin kristallerin çökmesini hızlandırarak veya kolesterol emilimini ve metabolizmasını değiştirerek safra taşı oluşumunu hızlandırdığı hipotezine dayanarak, ev farelerindeki safra kesesinde deneysel olarak taşı ve bakteri saptamaya çalıştılar. Farelerin bir kısmına yüksek kolesterolü ve kolik asitli diyet verildi. Muayyen bir süre

gözlendikten sonra, fareler kesildi ve bunların kültürleri yapıldı. Litojenik diyet verilen 8 farenin, 4'ünde 6 haftada taş saptandı. Ayrıca üç farede, morfolojik olarak difteroidlere benzeyen granüllü gram pozitif çomaklar izole edildi. Fakat kültürleri pozitif olan farelerin hiç birinde safra taşı görülmedi. FREY, bu konuda şöyle demektedir: "Litojenik diyetle beslenen farelerin safra veya safra kesesinden üretilen bakteriler, farelerde safra taşı oluşumunda rolü olmayacak bir nüve yapabilir. Bu zamanda fare safra kesesinde ekseriya kristal çökmesi görülmektedir. Eğer bakteriler kristallerin çökmesinde rol oynuyorsa biz bu zamanda onlardan kültür elde edeceğimizi ümit etmeliyiz" (16).

Kolelitiazislerde, enfeksiyonun değerlendirilmesi, muhtelif yazarlarca, operasyonda alınan materyelin bakteriyolojik analizi sonucu elde edilmiştir (10, 11, 17-22, 23, 25, 34, 40, 41, 53, 67).

ROSENOW (1916), operatif safra örnekleri kültürlerinin %35 oranında pozitif olduğunu yayınladı. O. aynı zamanda sistik kanal nodülü kültürlerinin %63'ünde streptokok izole etti. Diğer bakteriler ise E. Coli, B. Welchii, B. Proteus ve difteroidlerdi. İki kültür serisinde yüksek nisbette miks enfeksiyon vardı. Daha ziyade son araştırmacılar, DRENON-BLALOCK, JOHNSON, KELLY, JUDD, MENTZER, PARKHILL, İLLINGWORTH, WILKIE, BRANCH, WILLIAMS ve MC. LACHLAN tam tersine kültürlerde esas olacak bir çeşit organizma olduğunu yayınladılar (25). Biz vakalarımızın hiç birinde miks kültüre rastlamadık.

DRENDON (1922), 100 opere safra kesesi muhteviyatından yapılan kültürün %19 oranında pozitif olacağını, etkin bakterinin E.Coli ve stafilokok olduğunu yayınladı. Safra kültürünün %81 oranında steril olduğunu belirtti. Bu vakalarda saptanan miks kültürler %5'ten fazla değildi.

BLALOCK (1924), safra kesesinin 270 safra nümunesinde yaptığı çalışma serisinde %6 miks kültürle beraber %58'inin pozitif olduğunu yayınladı. Etkin olan bakteriler; E.Coli, stafilokok ve Salmonella Paratyphi-B idi.

JOHNSON (1925), 100 vakada operatif olarak alınan safra ile bakteriyolojik çalışmasını yaptı. Vakaların %32'sinde enfeksiyon saptadı. İzole edilen bakteri genellikle E.Coli veya stafilokoktu.

KELLY (1926), 240 safra kesesi duvarının kültür sonuçlarını yayınladı. Kültürlerin %47'si pozitif idi. Etkin bakteri, E.Coli ve B.Typhosus idi.

JUD, MENTZER ve PARKHILL (1927), 200 vakalık çalışmada %15 nispetinde, safranın enfekte olduğunu saptadılar. Yine kültürlerin çoğunda tek bir mikroorganizma üredi. En çok görülen mikroorganizma, E.Coli ve stafilokoktu.

WILKIE (1927), safra kesesi muhteviyatı, kese duvarı ve sistik kanal lenf bezi nümunelerinin bakteriyolojik çalışmaları

rını yayınladı. Yazar, safranın streptokokların, büyümesini önlediğini ve bu kültür şartlarında, safra kesesi duvarının genellikle steril olabileceğini gösterdi. Bu nedenle, submukazada Streptokok tespit edildi. Buna rağmen bu kültürler güvenceli değildi. Çünkü nümunelerin çoğu Wilkie'ye göre kontamine idi. Yazar, sistik kanal lenf bezi kültürlerinin hayret edilecek derecede pozitif olduğunu saptadı. 50 vakanın 43'ünde (%86) duktus sistikus lenf bezinde pur kültürde Streptokok üredi. 1 vakada E. Coli, diğer bir vakada B. Welchii ve ayrıca 5 vakanın steril olduğunu saptadı (25). NICKEL ve JUDD, Mayo kliniğinde Wilkie'nin gözlemlerine zıt olan kendi çalışmalarını yayınladılar. Safranın, yeteri miktarda bakteri mevcut olmadığında, dahi mikroorganizmaların büyümesine engel olmadığını tanımladılar. Aynı yazarlar, 300 vakalık serilerinde safra kesesi duvarı nümunelerinin %50 sinde pozitif kültür elde ettiler. Etkin mikroorganizma Streptokok ve Stafilokok idi.

BRANCH (1929), 210 vakalık kolesistit serisinde, safra kesesi muhteviyatı, safra kesesi duvarı ve safra taşı nümunelerinin bakteriolojik çalışmalarını yaptılar (25). Safranın %19'unda, safra kesesi duvarının %25'inde ve safra taşının %29'unda kültürün pozitif olduğunu saptadı. Miks kültürler vakaların %5'i olup, etkin mikroorganizma E. Coli, Stafilokok ve Streptokok olarak bulundu.

GORDON, TAYLOR ve WHITBY (1930), 50 vakalık safra kesesi muhteviyatı kültürünü %32 pozitif buldular. Yine etkin olan bakteri, stafilokok ve E. Coli'ye ilaveten yüksek oranda B. Welchii saptadılar. WILLIAMS ve MC. LACHAN aynı sene buna benzer çalışmalar yaptılar. Safra kesesi muhteviyatı 81 vakada (%47) pozitif idi. 84 vakanın %51'inde safra duvarının enfekte olduğunu anladılar. 43 sistik kanal lenf nodülü çalışmasının %56'sında pozitif kültür vardı.

WHIPPLE'in (1931) 178 kolesistopatili hastalarında, pozitif kültür %60 idi. Yine etkin olan bakteri; E. Coli, stafilokok ve streptokok idi.

REHFUSS, kolesistektomiye takiben 2162 kolesistit vakasının bakteriyolojik çalışmasında, safra kesesi muhteviyatının %29 , safra kesesi duvarı nümunelerinin %89'unda kültürlerin pozitif olduğunu yayınladı.

HANSEN ve YUREVICH (1935), 104 kronik kolesistit vakasının bakteriyolojik analizinde, %67,3 negatif kültür, %32,7 pozitif kültür sonucu elde ettiler. Saptanan mikroorganizmalar şunlardı: Streptokok (%15,3) , Staphylococcus Aureus (2,9), E. Coli (%9,6) , B. thyphosus (%3,8) , B. Welchii ve Proteus (%4,7).

LARMİ, FOCK ve YUOPIO (1958) , 843 vakadan, 149 vakada pozitif kültür (%17,7), 632 vakada negatif kültür (%75) saptadılar (40).

PYRTEK (1967), 502 vakalık serisinde, 114 vakada pozitif (%23) kültür , 388 vakada negatif kültür sonuçları elde etti. Etkin mikroorganizma, E.Coli ve streptokok idi. Pozitif kültür en çok 60-69 yaş grubu arasında idi (53).

CHAITİN (1973) ise 150 vakada , %50 pozitif , %50 negatif kültür tespit etti. Kültürlerde 89 mikroorganizma mevcuttu. Aşağıdaki tablo mikroorganizmaları göstermektedir (10):

Bakteri	Sayısı
E.Coli	25
Staf.Epidermidis	18
Streptococcus Faecalis	11
Aerobacter aerogenes	9
Enterobacter	9
Klebsiella	7
Staf.Aureus	5
Hefnia	3
Staf.Albus	2

KLUG (1971) , 438 vakada %47 pozitif , %57 negatif kültür saptamıştır. Etkin mikroorganizmalar şunlardı: E.Coli (%38), Streptokok (%22), Stafilokok (%17), Proteus (%6), Pyocyanus (%4,8), S.Paratyphi-B (%1), Mycobacterium Tuberculosis (%0,2) (34).

EDLAND, akut kolisitit vakalarında ve acil kolisitekte mi yapılan vakaların hepsinde kültür sonuçlarını pozitif bulmuştur. FEMMAL ise daha enteresan bir çalışma yaptı. Perkutane transhepatik kolanjtografi ile %75 pozitif safra kültürü bulmuştur(67). Sistik kanalın tam tıkanıdığı hallerde kültür %10, parsiyel tıkanmalarda ise %64 pozitif bulunmuştur.

HAW ve arkadaşları (1973) ise, 351 hastanın 98'inde pozitif kültür saptamışlardır(23). Çoğunlukta olan mikroorganizmalar şunlardı:

<u>Bakteri</u>	<u>Sayısı</u>
E.Coli	65
S.Faecalis	29
S.Aureus	10
Cl.Welchi	8
S.Haemolyticus	7
S.Non.Haemolyticus	1
Aerobacter	5
Pyocyaneus	2
Proteus	1
Enterococcus	1
Candida	1

RUCKERT (1973), 1202 vakada safra kültürünü %63,5 pozitif %36,5 negatif olarak bulmuştur.

FUKUNAGA (1973) ise 501 vakada kültür sonuçlarını (%46,7) olarak pozitif bulmuştur (17).

Yurdumuzda ise MAHMUTOĞLU (1971) 4 yıl içerisinde ameliyat edilen 120 taşlı kolisititli hastanın 30'unda safra kültürü yapılmıştır. Vakaların 17'sinde (%57) pozitif, 13'ünde (%43) negatif kültür sonucu bulmuştur. Üreyen bakteriler, E.Coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas Aerogenes ve St.Coagulase idi (41).

Safra kültüründe yukarıda değindiğimiz bakterilerden başka seyrek de olsa, Clostridium Perfringens, Haemophilus influenzae ve hatta Vibrio Comma saptanmıştır (18, 50, 60, 63). Şimdiye kadar Clostridium Perfringens'in etken olduğu 118 pnömokolesistit vakası yayınlanmıştır (15).

Otörler, safra kültürünün, mikolojik araştırmasını da yapmışlardır; Örneğin TALAB (1972), 236 vakanın bakteriyolojik incelenmesinde, yalnız 2 vakada (%0,8) safrada mantar tespit etti (20). CZARNECKİ (1969) ise 100 kolelitiazisli hastanın 12'sinde mantar kolonileri üretti (11). Vakaların 5'inde Candida Albicans 3'ünde Candida Monosa, 3'ünde Saccharomyces ve 1'inde Mucor üretti.

Siz, 70 vakanın 34'ünde (%48,5) kültür sonuçlarını pozitif ve 36'sında (%51,4) yine negatif kültür saptadık. Üreyen bakteriler; E.Coli (%76,4), Staf. Aureus (%5,8), Pyocyanus (%5,8) Klebsiella (%8,8) ve S.Paratyphi.B (%3,2) dir. Bulduğumuz sonuçlar, diğer yazarların sonuçlarına uymaktadır. Literatüre baktığı

mızda pozitif yüzdeler çok değişik oranlarda karşımıza çıkmaktadır; elde edilen en az pozitif oran, %15 (Judd), en yüksek oran da %63,5 (Ruckert) tir. Fakat çoğunluk %30 ile %45 arasında değişmektedir. Vakalarımızda bulduğumuz sonuç ise (%47,8) diğer yazarların belirtilen oranlarına göre ortalama bir değer sayılır. Kanımızca, bu kadar değişik sonuçların saptanması, materyel alınırken, safra nümunesinin kontamine olmasına bağlı olsa gerek. Gözlemlerimize göre kültürlerimizde üreyen bakteriler, ne bölgesel ve ne de etnik bir fark göstermemektedir. Vakaları, taşlı ve taşsız kronik kolesistit olmak üzere iki gruba ayırdık. Taşsız Kr. kolesistitlerde %60 pozitif, %40 negatif kültür saptadık. Taşlı Kr. kolesistitlerde ise %44 pozitif, %56 negatif kültür bulduk. Literatürde böyle bir klasifikasyona rastlamadık. Taşsız Kr. kolesistitlerde bulduğumuz bu sonuç, taşların oluşumunda enfeksiyonun mühim bir rol oynamadığı düşüncesini doğrular.

Şon zamanlarda Sitomegalovirusün (C.M.V) yeni doğanlarda bilier atreziye sebep olduğu yayınlandı. C.M.V enfeksiyonu yeni doğanların %1 kadarında idrardan izole edilebilir. ALTSHULER, gebeliğin 19'uncu haftasında spontan düşük yapan fütüsün safra kanallarında C.M.V enfeksiyonu müşahade edildiğini ve bunun sonradan bilier atrezi ve staza yol açabileceğini bildirmiştir (2).

Virüs hepatiti ile safra taşı oluşumu arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Hepatit geçirmiş hastalar uzun bir süre (13-16 yıl) gözlenmiş, Kontrol grubu ile hepatitli hastalar arasında taş oluşumu bakımından herhangi bir ilişki bulunamamıştır (30).

Safra yollarında bakteri, mantar ve virustan başka, çeşitli enfestasyonlara da rastlanmıştır, Fasciola hepatica, daha çok Çin, Güneydoğu Asya, Filipinler ve Sibirya'da bulunur. Memleketimizde oldukça nadirdir. Literatürde şimdiye kadar yayınlanan vakalar oldukça azdır. 1929'da 105, 1944'te 200 vaka ve 1950'de 219 vaka bulunmaktaydı. Cerrahi olarak girişimi yapılan vakaların sayısı 60'ı geçmemektedir. Yurdumuzda, 4 vaka yayınlanmıştır (32). Safra yollarından, gerek ameliyatla çıkartılan gerekse dren yoluyla kendiliğinden çıkan parazit miktarı değişiktir. Allaines 2 tane, Kayabalı 2 tane, Bertrand'ın I vakasında ise 102 tane parazit tesbit edilmiştir.

Safra yollarında ascarid'lerin bulunması, uzun zaman bir otopsi bulgusu olarak kabul edilmiş ve bu hal, parazitlerin ölümden sonra karaciğere doğru ilerlemesine atf edilmiştir. KEHR, safra yolları üzerinde yaptığı 2000 ameliyatta hiç bir ascarid'e rastlamadığını ifade etmektedir. Yurdumuzda ascarid enfeksiyonu oldukça fazla olmasına rağmen bu parazitlere bağlı

safra yolları ve pankreas lezyonlarının hemen hemen hiç bulunmaması dikkati çekmektedir.

Kliniğimizde bir ascaris Lumbricoides ameliyat sırasında koledokta bulunmuştur. Ascaridler beraberinde getirdikleri mikroplarla safra yollarını ve karaciğeri enfekte etmeleri sonucunda enfeksiyon yapabilirler. Safra yollarında ölen ascaridlerin bıraktıkları parça ve yumurtaların etrafında safra çökmesi sonucunda taş oluşması olanağı vardır. Bu husus bilhassa Japon araştırmacıları tarafından önemle ele alınarak incelenmiştir. MYAKE, 56 safra taşından 9 tanesinin ascarid orijinli olduğunu saptamıştır. Ascaridlerin meydana getirdikleri taşlar uzun ve kıvrıntılıdır. Bunlar, yumuşak, kolayca ezilebilen pigment taşlarıdır, içlerinde kurt parçaları görülür. Safra yollarında bulunan ascaridlerin, Oddi sfinkterinde paralitik bir hipotoni yaptığı düşünülmektedir.

Son yıllarda hepatik ekinokok ve kolelitiyazis arasındaki ilgi için çalışmalar yapılmaktadır (39,62). Literatürde safra kesesinde kalsifiye bir kist hidatik vakası yalnız Rusya'da yayınlanmıştır. GENCER ve ONARAN (1972) hematojen yayımla meydana gelen akciğer, karaciğer, periton ve safra kesesi lokalizasyonu gösteren bir safra kesesi kist hidatiği yayınlamışlardır (21).

Vakalarımızın, %81,4'ü kadın %13'ü erkekti. Kadın/Erkek: 4/1 idi. Yaş ortalaması 44,3'tür, bu rakam literatüre uymaktadır.

Hastalar en fazla 40-49 yaş grubunda bulunup, en fazla pozitif kültür(%35,7) de bu grupta idi. PYRTEK ise hastaların çoğunun 60-69 yaş gruplarında bulunabileceğine değinmiştir(53).

Vak'alarımızın %80'i şehirli, %20'si köylü idi. Şehirli hastaların fazla olmasının nedenini civar köylülerin yüksek kalorili ve yağlı bir diyetle beslenme yeteneklerinin azlığına bağlayabiliriz. Zira yüksek kalorili bir diyet ve yağ alımı safra taşı yapımını arttıran faktörler arasında bilinmektedir (3,54,55,57).

12 vak'amızın antesedanında ateşli bir hastalık tanımlanmış olup, 58 vak'ada böyle bir bulguya rastlanılmaması, taş oluşumunda, enfeksiyonun önemli bir faktör olmadığını savunan otörlere hak verdirecek niteliktedir.

Histopatolojik olarak kronik kolesistit teşhisi konmuş vak'alarımızın ancak %50'den daha az bir kısmında bakteri üremesi, safra taşlarının oluşumunda, bakterilerin önemli bir rol oynamadığı kanısını uyandırmıştır.

Vak'alarımızın birinde histopatolojik olarak, yassı epitel metaplazisi saptandı (%1,3). Bu oran diğer bir istatistikte %1,66 olarak gösterilmiştir(41). Safra kesesi kanserinin %80-90 oranında safra taşı ile birlikte bulunduğu bilinmektedir(13).

Vak'alarımızın birinde biliyer siroz saptandı. JUDMAIER kolelitiazisli 842 hastaya karaciğer biopsisi yaparak safra taş-

ları ile karaciğerdeki patolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi saptamaya çalışmıştır. Judmaier; vak'aların %25,9'unda hafif yağlanma, %23,7'sinde orta yağlanma, %5,2'sinde degenerasyon %2,1 steatoz, %22'sinde perikolanjitis, %11,6'sında kolestase, %2,8'inde siroz saptanmış, vak'aların %23,7'si de normal bulunmuştur(28).

Vak'alarımızın yalnız bir tanesi (%1,3) vefat etmiştir. Akut kolesistitlerde ilk 72 saat içinde cerrahi girişimi yapılan vak'alarda mortalite REINUS'un istatistiklerine göre %5,5 LIDSKY'ye göre %4,5, KUNT'a göre %3,1 olarak saptanmıştır(34). Halbuki aynı yazarlara göre kronik kolesistitlerde mortalite %2,6 ve %0-2,9 olarak gösterilmiştir. Diğer bir istatistiğe göre bu oran %0,9'dur(13).

KEIGHLEY, LISTER ve JACOBS, biliyer traktusta postoperatif infeksiyonlarla ilgili bir çalışma yapmışlardır. Yazarlar operasyon sırasında safra kesesinden ve koledoktan örnek alarak kültür elde etmişlerdir. Ayrıca, postoperatif 5'inci gün T tüpü ile toplanan materyelde bakteri idantifiye etmişlerdir. T tüpü ile koledok eksplorasyonu 41 hastada yapılmış ve bunların 23'ünde operasyon sırasındaki kültürler pozitif bulunmuştur. Halbuki postoperatif 5'inci günü T tüpü drenajı ile alınan safranın enfekte durumu, 31 vak'ada saptanmıştır.

T tüpü kültürü ile ameliyat esnasında idantifiye edilen bakteriler arasında sadece II vakada benzer bakteri bulunmuştur. Yazarlar T tüpünün postoperatif kontamine olabileceğine dikkati çekmişlerdir (33). Hastalarımızın en genci 18 yaşında idi. Fakat çocuklarda kolelitis ve kolelitiazise rastlanmıştır (8,67) İlk vaka 1722'de İskoçya'da, Gibson tarafından yayınlanmıştır. 1966'da Hawkins 14 yaşındaki iki ikiz kolelitiazisli vaka yayınladı. Gilen ve Hill otopsi neticelerine göre, çocuklardaki kolelitiazis oranını %0,28 ve yaşları 0-15 arasında olarak yayınladılar. Etiyoloji bakımından heredite veya primer kolelitis üzerinde durulmaktadır.

Safra kanalındaki bakterilerin orijini hakkında değişik görüşler mevcuttur (34,51,60,61,65).

Kolelitiazis vakalarında, safrada bakteriel enfeksiyon çok sıktır (ELKELES ve MİRİZZİ 1942, ANDERSON ve PRIESTLEY 1951, EDLUN 1958). Fakat bu bulguların manalılığı değerlendirmeye کافی değildir. Bunun için iki sebep mevcuttur; birincisi, normalde hangi bakterinin safrada mevcut olacağıının bilinmemesi. Örneğin; denilir ki "Pek muhtemel olarak birçok hayvanlarda sindirim kanalı ile karaciğer arasında devamlı bir bakteri trafiği mevcuttur." (61) ve karaciğerin safraya canlı bakteri salgıladığı kabul edilir. Bu salgılama işlemi karaciğer hücrelerinde destrik-

siyon olmadan olur. Bu görüşü savunan otörler, uzun süreli obstrüksiyon vakalarının ergeç enfekte olacağı düşüncesini önerdiler. Fakat insanda buna dayanan bir gözlem ortaya koyamadılar. İkincisi, safra örneklerinin alış metodlarından oluşan hatalar. EDLUND (1958), kolelitiazis ile birlikte yüksek oranda enfekte safranın varlığını gösterdi ise de, bunu laparotomi esnasında aldıkları safra örneğinin ameliyathanede bulaşmasına bağladı.

SHALDON (1962), bu sorunu ortadan kaldırmak için perkutan kolanjiografi ile safra kanallarından direkt ponksiyon ile safra nümunesi alarak, bir araştırma yaptı (81). Vakaları dört gruba ayırdı. İlk iki grup koledok taşı veya postoperatif biliyer nedbe sonucu sarılıkla, müterafık taşlı kolesistitli hastalardı. Son iki grup ise daha önce biliyer hastalık şikayeti olmayıp, hepatik kanal ve koledokta (veya intrahepatik safra yollar) tümör sonucu sarılıklı olan hastalardı. İlk iki grubun hemehepsinde bakteri üredi, fakat diğer iki grubun hiçbirinde üreme olmadı. Shaldon, son iki grupta obstrüksiyona rağmen üreme olduğunu, bu yüzden "Karaciğer, safraya canlı mikroorganizma ekskrete eder" sözünün geçerli olmadığını ifade etti.

Safra yollarındaki, enfeksiyonun safra stazi terimi içinde izahı, malign duktus obstrüksiyonlarında ve laboratuvar hayvanlarındaki safra kanallarının tam tıkanması halinde, en-

enfeksiyonun kaide olmamasına ters düşmektedir.

Laboratuvar hayvanlarında E.Coli gibi bakteriler portal veya sistemik sirkulasyona sokulursa biliyer enfeksiyon olabilir.Ve bu,safra kanalı bağlanması ile kolaylaşabilir.Bu bakteriyemi sonucu olur(34,60).

NELSON (1970),gastro intestinal mukoza ve barsak florası üzerinde yaptığı araştırmada;gastrik ve duodenal mucozanın bakteri ihtiva etmediğini saptamıştır.Buna karşılık ince barsak,appendiks ve kolonda yüksek konsantrasyonda bakteri tespit etmiştir(46).Aynı çalışmayı hipogammaglobulinemili hastalarda yapan PARKİN(1972) bakteri sayısını daha fazla ve ayrıca barsakta bol miktarda Giardia Lamblia bulmuştur(51).

STALPORT (1972),aynı kültür ortamlarının negatif olmasına rağmen,drekt mikrop muayenesinde bakterinin görülmesiyle safranın bakterisit bir tesire sahip olduğunu ve staz olunca bu özelliğini kaybettiği tezini önerdi.Yaş ilerledikçe,vücut direnci ve safranın bakterisit faktör sekresyonu azalmakta veya mikroorganizma kendi konağında adaptasyon kazanmaktadır(65).

Sonuç olarak, safra kesesinin nasıl enfekte olduğu, bugün halen tartışılan ve cevapsız kalan bir konudur.Fakat assandan enfeksiyonların sıklıkla oluşumu, safra kesesinin muhtemel enfeksiyon yolları hakkında daha açık düşünmemize yol açar.Yalnız bir hususu da unutmamak gerekir;çeşitli biliyer rekonstriksiyon ameliyatlarına maruz kalmış hastalarda assandan en-

feksiyon daha muhtemeldir.Örneğin; ductus hepaticusun barsak segmentine anastomusu, Roux'nun Y anastomusu, jejuno-jejunostomi sonucu kısa dolaşım olur. Safra kanalı bir divertikül gibi olur. Bu koşullarda, ana safra kanalı içindeki safranın steril olması düşünülemez. Bununla beraber safra akımı, ileri derecede obstrüksiyon yoksa bu bakteriel bulaşmanın etkisi az olur.

Bu konu, MUSGROVE(1952) ve KLEINERT(1954)'in koledoko-duodenostomi veya koledoko-jejunostomi yapmadan 1-3 hafta önce köpeklerin ana safra kanalını bağliyerek yaptıkları deneye dayanır. Safra ikinci operasyon esnasında sterilse, bundan sonra kaide olarak enfektedir.

S O N U Ç L A R

Bu çalışma, Nisan 1972'den, Şubat 1975'e kadar geçen sürede içinde yatan ve ameliyat edilen 160 kolelizektomi vakalarının 70'i üzerinde yapılmıştır. Elde ettiğimiz bulguların tartışması yapılmış ve bunları değerlendirerek aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1- Vakaların 57'si (%81,4) kadın, 13'ü (%18,5) erkekti. Kadın/Erkek oranı 4/1 idi. Bu sonuçlar literatüre uymaktadır.

2- Hastaların büyük çoğunluğu 40-49 yaş grubunda idi. Pozitif kültürlerin ekserisi de bu grupta idi. Halbuki literatürde en fazla pozitif kültürün ve hastanın 60-69 yaş grubunda bulunabileceğine değinilmiştir.

3- Hastaların 56'sı (%80) şehirli, 14'ü (%20) köylü olup bu durumu, köylülerin kolesterol ve yağ bakımından fakir bir diyetle beslenmesine bağladık.

4- 70 vakanın operatif olarak alınan safra kültüründe 34 vakada (%48,5) pozitif kültür, 36 vakada (%51,4) negatif kültür sonuçları aldık.

5- 50 taşlı kronik kolelizektit vakasının 22'sinde (%44) pozitif kültür, 28'inde (%56) negatif kültür sonucu elde ettik.

6- 20 taşsız kronik kolelizektit vakasının 12'sinde (%60) pozitif kültür, 8'inde (%40) negatif kültür sonuçları bulduk.

7- Vakalarımızda en az görülen semptom ateş (%17) ve sarılık (%25,7) idi.

8- Literatürdeki pozitif kültür oranları çok farklı değerlerde idi. Bu farklılık, örnek safra alınırken, husule gelen bulaşmanın rolü olduğu kanısını uyandırmıştır.

9- Pozitif kültür oranlarının çok farklı değerlerde bulunması, ayrıca enfeksiyonun simgesi olan ateşin ancak %17 oranında bulunması, safra taşlarının oluşumunda, enfeksiyonun önemli bir faktör olmadığını kanıtlar niteliktedir.

10- Enfeksiyonun safra yolları ve safra kesesine (Assandan, hematojen veya hakikaten bizzat karaciğerden bakteri ekskresyonu ile) hangi yoldan geldiği bugün daha tamamen aydınlanmamış bir konudur.

Ö Z E T

Bu çalışma, Diyarbakır Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniğinde yatırılıp, tedavi edilen 70 kronik kolesistitli hastayı kapsamaktadır.

Araştırmamızda , safra taşlarının oluşumunda, enfeksiyonun rolüne değinilmiş, hastalardan operatif safra örneği alınarak, kültürü yapılmıştır. Vakaların %48,5'unda pozitif safra kültürü, %51,4 Ünde negatif safra kültürü saptanarak, neticelerle literatürdeki değerler karşılaştırılmıştır. Enfeksiyonun taşların oluşumunda mühim bir rol oynamadığı ancak, predispozan faktör olarak, taş oluşumuna yardımcı olabileceği sonucuna varıldı.

L İ T E R A T Ü R

- 1- AKGÜN, N.: Safra, safra salgılama mekanizması. Fizyoloji, Ege Üniversitesi matbaası, İzmir, 1971, Vol. I: 331.
- 2- ALTSHULER, G.: Cytomegalovirus and biliary atresia. Lancet, 2: 1206, 1973.
- 3- ARIANOFF, A. A., VIELLE, G., DEWULF, E.: Le cancer de la vésicule. Acta Gastro. Ent. Belg., 36: 310, 1973.
- 4- BACK, P.: Zur epidemiologie des gallensteinleidens. Leber Magen Darm, 4: 13, 1974.
- 5- BATES, G. C., BRAWN, C. H.: Incidence of gallbladder disease in chronic hemolytic anemia. Gastroenterology, 21: 104, 1922.
- 6- BEWES, D. C., HASLEWOOD, G. A. O.: Bile acid enteroliths and jejunal diverticulosis. Brit. J. Surg., 53: 709, 1966.
- 7- BOURGEON, R., MOUIEL, J.: La lithiase biliaire intrahépatique. J. Chir., 4: 391, 1973.
- 8- BROWN, H. W.: Cholelithiasis and cholecystitis in childhood. Int. Surg., 49: 544, 1968.
- 9- BUMİN, O.: Safra taşları ve taşlı kolesistit. Sindirim sistemi cerrahisi, Güzel İstanbul Matbaası, Ankara, 1969, 277.
- 10- CHAITIN, H.: Bacteriology of calculous cholecystitis. Int. Surg., 58: 169, 1973.
- 11- CZARNECKI, B.: Mycosis of the bile tract. Pd. Tyg. Lek., 240: 1645, 1969.
- 12- DENBESTEN, L.: Early changes in bile composition and gallstone formation induced. Gastroenterology, 66: 1036, 1974.

- 13-DUMAN, A., ÖNGÖREN, A.Ü., TİRELİ, M.: Kolesistektomi ve koledokotomi endikasyonları. Diyarbakır Tıp Fak. Dergisi, 3:39, 1974.
- 14-ERBER, W.F.: Validity of the correlation of gallstones and pancreatic pathology. Gut, 13:996, 1972.
- 15-FALCONER, C.W.: Pneumocholecystitis: a case report and review of the literature. Manitoba Med. Rev., 48:190, 1968.
- 16-FREY, C.: Gallstone formation in the conventional mouse. The role of bacteria. Amer. J. Surg., 116:868, 1968.
- 17-FUKUNAGA, F.H.: Gallbladder bacteriology, histology and gallstones. Arch. Surg., 106:169, 1973.
- 18-FUKUCHI, T.: Zusammensetzung des gallensteins bei Giardiasis. Yonago Acta. Med., 2:20, 1967.
- 19-GEMEINHARDT, H., TALAP, F.: Zum vorkomen von spropilzen im gallensaft und in gallensteinen des Menschen. Zbl. Chir., 16:498, 1972.
- 20-GENCER, A., ONARAN, Ş.M.: Literatürde rastlanmayan bir safra kesesi kist hidatiği vakası. Mavi Bülten, 4:2, 1972.
- 21-GUNN, A.: Some clinical observations on patients with gallstones. Lancet, 2:239, 1972.
- 22-HANSSEN, E.C., YUREVICH, A.: Bacteriological observations in disease of the biliary tract. Amer. J. Digest., 2:460, 1935.
- 23-HAW, C.S., GUNN, A.A.: The significance of infection in biliary disease. Coll. Surg. Edinb., 18:209, 1973.

- 24-HEPNER, W.G.: Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients. *Gastroenterology*, 16: 556, 1974.
- 25-HOPPE-SEYLER, G.: IN Nothnagel's encyclopedia of practical medicine. W.B.Saunders Comp. Phyladelphia 1905.
- 26-HOTTENROTT, V., RUCKERT, U.: Ergebnisse der chirurgie des gallensteinleidens. *Zbl.Chir.*, 98:1203, 1973.
- 27-JAFFÉ, R.H.: Cholelithiasis statistical study with special reference to its frequency in the colored race. *J.Lab. and Clin.Med.*, 18:1220, 1973.
- 28-JUDMAIER, F.: Leberschaden bei gallenblasenerkrankungen. *Zbl.Chir.*, 98:1201, 1973.
- 29-JUNE SUTOR, D., WOOLEY, S.E.: The sequential deposition of crystalline material in gallstones. *Gut*, 15:130, 1974.
- 30-KASPER, H.: Zur frage der beziehung zwischen virushepatitis und gallensteinbildung. *Deutsch.Med.Wachr.*, 93:300, 1968.
- 31-KAYABALI, İ.: Karaciğer içi safra taşları. Postkolesistektomi sendromu ve şirurjikal tedavi sonuçları. Şafak matbaası Ankara, 1969, 84.
- 32-KAYABALI, İ.: Karaciğer dışı safra yollarının parazitleri Karaciğer dışı safra sistemi. Balkanoğlu matbaası, Ankara, 1962, 199.
- 33-KEIGLEY, M.R.: Hazard of surgical treatment due to microorganisms in the bile. *Surgery*, 75:578, 1974.

- 34-KLUG,W.: Bakteriologische befunde des gallenblaseninhaltes und klinische bedeutung.Zbl.Chir.,5:755,1971.
- 35-KNICK,B.,KREMER,G.J.: Frühdiabetische stoff wechsellanomalien und bioptisch objektivierter leberverfettungsgrad bei cholelithiasis.Deutsch.Ges.Inn.Med.,73:255,1967.
- 36-KOÇAK,N.,ÖKTEM,K.,YILMAZ,A.: Safra taşları.Diyarbakır Tıp Fak. Dergisi,2:225,1973.
- 37-KOÇAK,N.,ÖKTEM,K.: Kolesistopatilerde enfeksiyon.Diyarbakır Tıp Fak. Dergisi,1:55,1973.
- 38-KOÇAK,N.,ALEV,İ.,SİPAHİOĞLU,M.: Koledok taşları.Neşter,15: 59,1971.
- 39-KOURIAS,B.: Echinococcus hépatique et cholélithiase.Lyon. Chir.,65:222,1969.
- 40-LARMI,T.K.,FOCK,G.: Occurrence and antibiotal sensitivity of aerobic bacteria in bile and their role in postoperative inflammatory complications in biliary tract diseases Acta Chir.Scand.,117:379,1958.
- 41-MAHMUTOĞLU,M.:Erzurum ili civarında safra taşları ve safra da üreyen bakteriler üzerinde bir çalışma.Dirim,1:54,1973.
- 42-MATTIOLI,F.: Experimental biliary lithiasis caused by slowly induced stenosis of the terminal choledocus.Pathologica 59:207,1967.
- 43-MENTEŞ,N.K.: Safra taşı teşekkülü.Karaciğer hastalıkları. Ege Üniversitesi matbaası,1973,VolI:163.

- 44-MENTEŞ, N.K.: Safra taşı. Klinik gastroenteroloji. Ege Üniversitesi matbaası, 1972, 424.
- 45-MIYAKE, H.: Gallstones: Ethnological studies. *Digestion*, T:219, 1968.
- 46-NELSON, D.P.: Bacteriel flora associated with the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology*, 58:56, 1970.
- 47-NISHIMURA, M.J.: Pathogenesis and therapy of bile duct calculi especially of bilirubin calculi. *Jap. Med. Ass.*, 58:27, 1967.
- 48-OKTAY, S.: Karaciğer koliği ve safra taşları. *Acil Medikal Hastalıklar. Türk Tarih Kurumu matbaası*. 1967, 371.
- 49-OPIT, L.J., GREENHILL, S.: Prevalence of gallstones in relation to differing treatment rates for biliary disease. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 28:268, 1974.
- 50-ORTH, H.: Primäre Clostridium Perfringens, cholezystitis mit sepsis. *Münch. med. Wschr.*, 20:115, 1973.
- 51-PARKIN, D.M.: Intestinal bacterial flora and bile salt studies in hypogammaglobulinaemia. *Gut*, 13:182, 1972.
- 52-PAYZIN, S., ÖZSAN, K.: Sağlık hizmetinde mikrobioloji. I. Genel mikrobioloji. A.Ü. Tıp Fak. yayınlarından. 1965, 153.
- 53-PYRTEK, L.J.: An evaluation of antibiotics in biliary tract surgery. *Surg. Gynec. Obstet.*, 125:101, 1967.
- 54-RAINS, A.J.: The aetiology of cholelithiasis. *Rov. Nav. Med. Serv.*, 54:178, 1968.
- 55-RAINS, A.J.: Researches concerning the formation of gallstones. *Brit. Med. J.*, 2:685, 1962.

56-SAKA, O.: Safra taşları. Fیزیopatoloji. Fakülteler matbaası, 1962, Vol I: 944.

57-SALZER, G.M.: Zur epidemiologie der cholelithiasis. Acta Hepato-Splen., 2: 70, 1970.

58-SCHONFIELD, L.J.: Genesis and treatment of gallstones. Brit. Med., 34: 426, 1971.

59-SCHONFIELD, L.J., SJOVALL, J.: Bile acid composition of gallstones from man. J. Lab. Clin. Med., 68: 186, 1968.

60-SCOTT, A.J.: Bacteria and diseases of the biliary tract. Gut, 12: 487, 1971.

61-SCOTT, A.J.: Origin of bacteria in bile duct bile. Lancet, 2: 790, 1967.

62-SEROR, J.: Lithiase biliaire et kystes hydatiques du foie recherches expérimentales et études cliniques. Ann. Chir., 22: 1269, 1968.

63-SIGWART, U.: Cholecystitis associated with haemophilus influenzae. South. Med. J., 65: 503, 1972.

64-SKAKUN, N.P.: Staphylococcal infection and toxic reaction as one of the possible factors in the formation of bile stones. Vrach Delo, 10: 1, 1969.

65-STALPORT, J., LETAVE, R.M.: Etude bactériologique conjuguée de la vésicule du cholédoque et du duodénum en chirurgie biliaire. Acta Gastr. Ent. Belg., 35: 23, 1972.

- 66-THUDICHUM, J.L.W.: Treatise on gallstones, their chemistry pathology and treatment. London. Churchill, 1863.
- 67-WATSON, J.F.: The role of bacterial infection in acute cholecystitis. *Milit. Med.*, 134:416, 1969.
- 68-WHELEER, M.: Cholelithiasis: A clinical and dietary survey. *Gut*, 11:430, 1970.
- 69-WOOLEY, E.S.: The nature and incidence of gallstones containing calcium. *Gut*, 14:215, 1973.
- 70-YAZICI, Y.: Karaciğer dışı safra yolları üzerinde ameliyat yapılan 123 vaka üzerinde bir araştırma ve bu ameliyatlarda çeşitli endikasyonlar. *Gülhane Tıp Akademisi Bülteni*, 13:177, 1971.