KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN SAFRA ÖRNEKLERİNİN MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Şebnem NERGİZ, Nezahat AKPOLAT, Kadri GÜL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Kolesistektomi, genel cerrahi kliniklerinde uygulanan en yaygın gastrointestinal operasyonlardan biridir. Bu çalışmada akut veya kronik kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan hastalardan alınan safra örneklerinde üreyen mikroorganizmaların saptanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Üreyen aerob bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) otomatize sisteminde; anaerob bakterilerin identifikasyonu ise mini API (bioMerioux-Fransa) sisteminde gerçekleştirilmiştir.

İncelenen 108 safra örneğinin 36'sında (% 33) üreme saptanmıştır. Bu 36 örneğin 26'sında (% 72) Gram negatif çomaklar (12 Escherichia coli, 8 Klebsiella pneumoniae, 4 Pseudomonas aeruginosa, 2 Enterobacter cloacae); 8'inde (% 22) Gram pozitif koklar (4 koagülaz negatif stafilokok, 2 Enterococcus faecalis, 2 Staphylococcus aureus) ve 2'sinde (% 6) anaerob bakteri (Bacteroides fragilis) üremiştir. Hiçbir örnekte mantar ürememiş ve miks infeksiyon görülmemiştir. İzole edilen Gram negatif bakterilere karşı amikasin (% 100), Gram pozitif bakterilere karşı ise vankomisin (% 100) en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur.

Kolesistektomi sırasında alınan örneklerin mikrobiyolojik incelenmesi, post-operatif gelişen infeksiyonların tanı ve tedavisini kolaylaştırmaktadır. Safra kültürünün değerlendirilmesi ve izole edilen etkene uygun antibiyotiğin başlanması tedavi süresini kısaltacaktır.

Anahtar sözcükler: kolesistit, safra kültürü

SUMMARY

Microbiological Assesment of Bile Samples of Patients who had Cholecystectomy

Cholecystectomy is one of the most common gastrointestinal operations performed in general surgical units. The aim of this study was to determine the microorganisms and their antibiotic susceptibilities that were isolated from bile samples of patients who had cholecystectomy because of acute or chronic cholecystitis. The identification and antibiotic susceptibility of the isolated aerobic bacteria were performed by Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) automated system and the identification of anaerobic bacteria was performed by mini API (bioMerioux-France) system.

Of 108 bile samples examined, 36 (33 %) were culture positive. 26 (72 %) of which were Gram negative bacteria (12 Escherichia coli, 8 Klebsiella pneumoniae, 4 Pseudomonas aeruginosa, 2 Enterobacter cloacae); 8 (22 %) were Gram positive cocci (4 coagulase negative staphylococci, 2 Enterococcus faecalis, 2 Staphylococcus aureus) and 2 (6 %) were anaerobic bacteria (Bacteroides fragilis). No fungi was isolated and there was no mixed infection. The most effective antibiotics against Gram negative and Gram positive bacteria were amikacin (100 %) and vancomycin (100 %), respectively.

The microbiologic examination of the samples obtained during cholecystectomy, facilitates the diagnosis and treatment of post-operative infections. The evaluation of the bile culture and starting the appropriate antibiotic according to the isolated agent will shorten the treatment duration.

Keywords: bile culture, cholecystitis

İletişim adresi: Şebnem Nergiz, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel: (0412) 248 80 01/4092, GSM: (0506) 242 01 31

e-mail: sebnemnergiz@gmail.com

Alındığı tarih: 24.10.2011, yayına kabul: 15.11.2011

GİRİŞ

Safra kesesi ve safra yollarının infeksiyöz hastalıkları sık karşılaşılan, tedavisi genellikle cerrahi veya tıbbi girişim gerektiren durumlardır. Zamanında doğru tanı ve tedavi yaklaşımında bulunulmazsa sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi infeksiyonun ağır türleri ortaya çıkabilir⁽²¹⁾. Kolesistit ve kolanjiti içeren biliyer sistem infeksiyonları tüm yaş gruplarında morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu infeksiyonların ortaya çıkmasındaki en önemli neden safra akışını engelleyen bir obstrüksiyonun varlığıdır. Akut kolanjitte safra akışını önleyen en sık neden safra taşlarıdır. Diğer nedenler ise safra yollarından veya çevre yapılardan köken alan tümörler, cerrahi safra yolları yaralanmaları ve askariasis gibi parazit hastalıklarıdır. Akut kolesistitte ise en önemli neden safra kesesi taşlarıdır⁽²⁾. Akut kolesistitlerin % 95'inde safra taşı saptanırken, % 5'inde taş saptanmamaktadır. Taş olmaksızın gelişen kolesistit, akut akalkülöz kolesistit olarak tanımlanır. Sıklıkla travma, sepsis, yanık vb. nedenlerle hastaneye yatırılan yaşlı, kritik hastalarda ortaya çıkar. Akut kolesistit kadınlarda, yaşlı popülasyonda, gebelerde, şişmanlarda, diabetes mellitus ve karaciğer sirozu olanlarda daha sıktır⁽⁴⁾.

Safra kesesinde oluşan taşlar inflamasyon ve tıkanmaya bağlı olarak kese hidropsuna neden olabilmekte, bunun sonucunda da bakteriyel infeksiyonlar oluşabilmektedir⁽¹¹⁾. Bu çalışmada kolesistektomi yapılan hastalardan alınan safra örneklerinde üreyen mikroorganizmaların saptanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde kolesistektomi uygulanan akut veya kronik kolesistitli 108 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Ameliyat sırasında safra kesesinden steril şırınga ile 10-15 ml safra içeriği aspire edilmiş ve hemen Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Anaerob kültür için Stuart transport besiyeri kullanılmıştır. Ekimler Anaerobic Agar (Merck) ve Schaedler

Anaerob Broth'a (Oxoid) yapılmıştır. Anaerob ortamı oluşturmak üzere 2.5 litrelik jar (Oxoid) kullanılmış ve her jara Anaerogen (Oxoid) ile birlikte Anaerob indiktor (Merck) konulmuş, 37°C'lik etüvde 48 saat inkübe edilmiştir. Anaerob ortamda üreyen bakterilerin identifikasyonu mini API (bioMerioux-Fransa) sisteminde gerçekleştirilmiş, antibiyotik duyarlılıkları çalışılmamıştır. Aerob bakteri izolasyonu amacıyla safra kesesi aspirasyon sıvıları % 5 koyun kanlı agara ve EMB agara; mantar izolasyonu için Sabouraud-dekstroza agara ekilip, 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen aerob bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) otomatize sisteminde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Kolesistektomi uygulanan 108 hastanın 104'ünde (% 96) akut taşlı kolesistit, 4'ünde (% 4) kronik taşlı kolesistit saptanmıştır. Hastaların 70'i (% 65'i) kadın, 38'i (% 35'i) erkek olup 108 safra örneğinin 72'sinde (% 67) üreme olmazken, 36'sında (% 33) bakteriyel üreme saptanmıştır. Bu 36 örneğin 26'sında (% 72) Gram negatif çomak, 8'inde (% 22) Gram pozitif kok ve 2'sinde (% 6) anaerob bakteri izole edilmiştir. Hiçbir örnekte mantar ürememiş ve miks infeksiyon görülmemiştir. İzole edilen bakterilerin dağılımı Tablo 1'de, antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların 28'sinde (% 26) tıkanma ikteri vardı ve bu olguların 14'ünde (% 50) safra kültüründe üreme saptanmıştır.

Tablo 1. Safra örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar [n(%)].

Gram-negatif çomaklar	26	(72)
Escherichia coli	12	(33)
Klebsiella pneumoniae	8	(22)
Pseudomonas aeruginosa	4	(11)
Enterobacter cloacae	2	(6)
Gram pozitif koklar	8	(22)
KNS*	4	(11)
Enterococcus faecalis	2	(6)
Staphylococcus aureus	2	(6)
Anaerob bakteriler	2	(6)
Bacteroides fragilis	2	(6)

*Koagülaz negatif stafilokok.

Tablo 2. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları (%).

Gram negatif bakteriler, n:26	
Ampisilin	19
Amoksisilin/klavulanat	27
Sefazolin	27
Sefepim	54
Sefoksitin	46
Seftazidim	62
İmipenem	92
Piperasilin/tazobaktam	54
Aztreonam	54
Amikasin	100
Gentamisin	81
Siprofloksasin	62
Trimetoprim/sulfametoksazol	54
Gram pozitif bakteriler, n: 8	
Penisilin	50
Eritromisin	25
Gentamisin	75
Siprofloksasin	50
Vankomisin	100

TARTIŞMA

Safra yolları infeksiyonları, zamanında ve doğru müdahale edilmediği takdirde mortalitesi yüksek olan hastalıklardır. Akut kolesistit, safra kesesinin başlangıçta inflamatuvar bir hastalığıdır ve büyük oranda safra taşlarına bağlı olarak gelişir^(13,21). Safra taşı prevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Güney Amerika ülkelerinde oldukça yüksek, üçüncü dünya ülkelerinde nadirdir. Çalışmalarda erişkinlerin yaklaşık % 10'unda safra taşı bulunduğu bildirilirken prevalans yaşla birlikte artmakta ve 50-60 yaşlarda pik yapmaktadır⁽¹⁹⁾. Çoğu asemptomatik olmakla beraber olguların ortalama % 20'sinde infeksiyon komplikasyonları gelişebilmektedir. İlerlemiş tedavilere rağmen bakteriyel biliyer sistem infeksiyonlarında mortalite (% 10-20) önemini korumaktadır⁽¹³⁾.

Uzun yıllardır, bakteriler tarafından salgılanan beta-glukronidazın, bilirubin glukronidi serbest bilirubin ve glukronik aside parçalayan enzimatik hidrolizindeki kritik faktör olduğu düşünülmektedir. Bağlı olmayan bilirubin ile kalsiyumun safra içinde birleşerek kalsiyum bilirubinatri matriksi oluşturması çoğu pigment taşının oluşmasına neden olmaktadır. Bakteriler akut kolesistitli hastaların yaklaşık % 50'sinde saptanmalarına rağmen, taş oluşumunda sekunder bir rol oynadıkları düşünülmektedir⁽¹¹⁾. Safra kültürlerinde üreme pozitifliğinin daha uzun ve

ciddi seyreden olgularda, yaşlılarda (>70), ikteri olanlarda, akut kolesistit olgularında (kroniğe oranla) ve özellikle koledok kanalı tıkanıklıklarında arttığı rapor edilmiştir^(3,4,6,7,12,15,17). Bu çalışmada kolesistektominin en sık endikasyonu akut taşlı kolesistit olmuştur. 104 (% 96) hastaya akut taşlı kolesistit tanısı konulurken sadece 4 hastada kronik taşlı kolesistit tespit edilmiştir. Kolesistektomi yapılan 108 hastanın safra kesesi aspirasyon sıvısı kültürünün 36'sında (% 33) bakteri üremesi görülmüştür. Hastaların 28'inde (% 26) tıkanma ikteri vardı ve bu hastaların 14'ünün (% 50) safra kültüründe üreme saptanmıştır. Kültür pozitif hastaların % 22'si 70 yaşın üzerindedir.

Safra kesesinde oluşan taşlar inflamasyon ve tıkanmaya bağlı olarak kese hidropsuna neden olabilmekte, bunun sonucunda da bakteriyel infeksiyonlar gelişebilmektedir⁽¹¹⁾. Çalışmamızla uyumlu çeşitli çalışmalarda safra kesesi aspirasyon sıvılarında üreme oranı % 19-38 arasında bildirilirken^(3,6,7,8,12,15,17,20) üreme pozitifliğinin daha yüksek olduğu çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Gündüoğlu ve ark.⁽¹¹⁾ 41 safra örneğinin 33'ünde (% 80.5), Flores ve ark.⁽⁹⁾ 23 safra örneğinin 19'unda (% 82.6), Lee ve ark.⁽¹³⁾ ise 65 hastadan alınan safra içeriğinin 58'inde (% 89.2) üreme olduğunu bildirilmişlerdir.

Hem normal hastalar hem de kolelitiazisli hastalardaki bakteriyel infeksiyonların önemi hakkında literatürlerde çelişkili raporlar vardır. Bu çelişkilerin farklı örnekleme-kültür teknikleri ve farklı hasta gruplarının seçiminden kaynaklandığı bildirilmektedir. Ancak tartışılma-yan özellik, taşlı kolesistitte safrada bakteri bulunmasının post-operatif sepsis gelişme riskini arttırdığı gerçeğidir⁽³⁾. Çalışmamızda üreme olan hastaların 2'sinde (% 6) sepsis gelişimi gözlenmiştir.

Kolesistit ve kolanjit tedavisinde ilk yaklaşım, gelişmiş olabilen metabolik dengesizliği düzeltici sıvı ve elektrolit replasmanının yanında uygun antibiyotik seçimidir. Antibiyotik tedavisine hemen daima ampirik olarak başlanmaktadır. Bu nedenle etken olma olasılığı yüksek olan bakterilerin ve etkili antibiyotikğin bilinmesi tedavi açısından oldukça yararlıdır.

Bu çalışmada 36 safra örneğinin 26'sında (% 72) Gram negatif çomaklar, 8'inde (% 22)

Gram pozitif koklar ve 2'sinde (% 6) anaerob bakteri üremiştir. Gram negatif çomaklar içerisinde ilk sırada *E.coli* (12, % 33) bulunmaktadır. Bunu *K.pneumoniae* (8, % 22), *P.aeruginosa* (4, % 11) ve *E.cloacae* (2, % 6) izlemiştir. Gram negatif enterik çomaklar için en etkili antibiyotikler olarak amikasin (% 100), imipenem (% 92) ve gentamisin (% 81) bulunmuştur. En yüksek direnç ise ampisilin (% 81), sefazolin (% 73) ve amoksilin/klavulanata (% 73) karşı saptanmıştır. Gram pozitif koklar içerisinde ise ilk sırada KNS'lar (4, % 11) bulunmuş, *E.faecium* ve *S.aureus* eşit sayıda (2, % 6) izole edilmiştir. Gram pozitif etkenlerin tümü vankomisine duyarlı bulunmuştur. 2 safra örneğinden *B.fragilis* izole edilmiştir.

Güdücüoğlu ve ark.⁽¹¹⁾'nın yaptığı çalışmada safra örneklerinden izole edilen 33 mikroorganizmanın 20'sini (% 60.6) Gram negatif aerob bakteriler, 8'ini (% 24.2) Gram pozitif aerob bakteriler, 4'ünü (% 12.1) anaerob bakteriler ve 1'ini (% 3.1) ise *Candida albicans* oluşturmuştur. Gram negatif bakteriler içerisinde en sık *E.coli*, *E.cloacae*, *P.aeruginosa*; Gram pozitif koklar içerisinde KNS'lar, *Streptococcus agalactiae*, *S.aureus*; anaerob bakteriler içerisinde ise *Bacteroides ovatus* ve *Ruminococcus productus*'un ürediği bildirilmiştir. İzole edilen bakterilere karşı yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda, Gram negatiflere karşı en etkili antibiyotiklerin amikasin ve imipenem; Gram pozitif bakterilere karşı vankomisin, oksasilin; anaeroblara karşı ise kloramfenikol olduğu tespit edilmiştir.

Flores ve ark.⁽⁹⁾'nın yaptığı çalışmada Gram negatif bakteriler içerisinde sırasıyla *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae* ve *P.aeruginosa*; Gram pozitif koklar içerisinde *E.faecalis* ve *Streptococcus* spp. izole edilmiş olup, Gram pozitif bakterilerin tümü ampisiline, Gram negatifler ise gentamisine duyarlı bulunmuştur. Çalışmada tek bir örnekten *B.fragilis* izole edilmiştir.

Al harbi ve ark.⁽³⁾'nın yaptığı benzer bir çalışmada safra kültüründe üreyen bakterilerin dağılımına bakıldığında Gram negatif etkenler içerisinde ilk sırada *E.coli* bulunmakta olup bunu *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter lwoffii* ve *E.cloacae*'nin izlediği görülmektedir. Gram pozitif bakteriler içerisinde ise sırasıyla

E.fecalis ve KNS'lar bulunmaktadır. Yalnız bir örnekte *C.albicans*'ın ürediği bildirilmiştir. İzole edilen Gram negatif çomakların tümü amikasin ve imipeneme duyarlı bulunurken, ampisilin, sefuroksim, seftriakson, seftazidim ve gentamisin için duyarlılık oranları sırasıyla % 22.7, % 45.4, % 72.7, % 86.4 ve % 95.5 olarak tespit edilmiştir.

2007 yılında yapılan bir çalışmada 100 safra kültürünün 36'sında üreme olmuştur. Kültürde en fazla üreyen mikroorganizma *E.coli* (17) olup bunu *Klebsiella* spp. (9), *Pseudomonas* spp. (6), *S.aureus* (2), *Salmonella* spp. (1) ve *B.fragilis* (1) izlemiştir⁽²⁰⁾. Yine aynı yıl Taivan'da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* ilk sıralarda izole edilmiştir. Amikasin, sefotaksim, seftazidim ve ampisilin-sulbaktam *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ye karşı etkili bulunurken, *P.aeruginosa* için 3. kuşak antipsödomonal sefalosporinler veya florokinolonların etkili olacağı bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Görüldüğü gibi safra kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar başta *E.coli* ve *K.pneumoniae* olmak üzere Gram negatif enterik çomaklardır^(6,7,8,17,18,22). Biliyer sisteme yönelik invazif cerrahi girişimlerin ve biliyer stent kullanımının artmasıyla birlikte *P.aeruginosa*'nın görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir^(4,13). Gram pozitif bakteriler içerisinde ise KNS'lar ve enterokoklar göze çarpmaktadır^(13,16,17,22). Anaerob bakteriler içerisinde ilk sırada *B.fragilis* bildirilmiştir^(5,9,10,14,19). Mantarlara ise daha az oranda rastlanmaktadır⁽³⁾. Antimikrobiyal tedaviye genelde ampirik olarak başlamak gerekir. Başlangıç tedavisi *Enterobacteriaceae* ailesini, özellikle de *E.coli*'yi kapsamalıdır^(1,23). Anti-anaerob etkinlik ise öncesinde safra yolu-barsak anastomozu yapılan, yaşlı ve ciddi klinik tablo ile gelen hastalarda amaçlanmalıdır^(4,23).

Sonuç olarak kolesistektomi sırasında uygun yöntemle alınan örneklerin mikrobiyolojik incelenmesi, post-operatif gelişen infeksiyonların tanı ve tedavisini kolaylaştırmaktadır. Safra kültürünün değerlendirilmesi ve izole edilen etkene uygun antibiyotiğin başlanması tedavi süresini kısaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abbasoğlu O. Biliyer sepsisin cerrahi tedavisi, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):50-1.
2. Akhan O. Biliyer sepsiste girişimsel radyolojinin rolü, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):48-9.
3. Al Harbi M, Osoba AO, Mowallad A, Al-Ahmadi K. Tract microflora in Saudi patients with cholelithiasis, *Trop Med Int Health* 2001;6(7):570-4. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3156.2001.00748.x> PMID:11469952
4. Başaran S, Özsüt H. Safra kesesi ve safra yolları infeksiyonlarına infeksiyolojik yaklaşım, *Klimik Derg* 2006;19(3):98-103.
5. Chang WT, Lee KT, Wang SR et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience, *Kaohsiung J Med Sci* 2002;18(5):221-8. PMID:12197428
6. Darko R, Archampong EQ. The microflora of bile in Ghanaians, *West Afr J Med* 1994;13(2):13-5. PMID:8080823
7. Demirel H, Yıldırımoglu Ş, Kuşdemir A, Tezel S, Öngören U. Kolesistektomi olgularında safra kültürlerinin mikrobiyolojik analizi, *T Klin J Gastroenterohepatol* 2003;14(1):12-6.
8. Den Hoed PT, Boelhouwer RU, Veen HF, Hop WC, Bruining HA. Infections and bacteriological data after laparoscopic and open gallbladder surgery, *J Hosp Infect* 1998;39(1):27-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(98\)90240-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(98)90240-7)
9. Flores C, Maguilnik I, Hadlich E, Goldani LZ. Microbiology of choledochal bile in patients with choledocholithiasis admitted to a tertiary hospital, *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(3):333-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.02971.x> PMID:12603536
10. Fu HQ. Anaerobes in biliary tract infection, *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1989;27(8):454-6. PMID:2620596
11. Gündüçoglu H, Bozkurt H, Bayram Y, Yaman G, Berktaş M. Kolesistektomi yapılan hastaların safra örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Genel Tıp Derg* 2004;14(1):13-7.
12. Kiesslich R, Holfelder M, Will D et al. Interventional ERCP in patients with cholestasis. Degree of biliary bacterial colonization and antibiotic resistance, *Z Gastroenterol* 2001;39(12):985-92. PMID:11753782
13. Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis, *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):563-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01095.x> PMID:17335448
14. Lu Y, Xiang TH, Shi JS, Zhang BY. Bile anaerobic bacteria detection and antibiotic susceptibility in patients with gallstone, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2(3):431-4. PMID:14599954
15. Morris-Stiff GJ, O'Donohue P, Ogunbiyi S, Sheridan WG. Microbiological assessment of bile during cholecystectomy: is all bile infected?, *HPB (Oxford)* 2007;9(3):225-8.
16. Neve R, Biswas S, Dhir V et al. Bile cultures and sensitivity patterns in malignant obstructive jaundice, *Indian J Gastroenterol* 2003;22(1):16-8. PMID:12617446
17. Ohdan H, Oshiro H, Yamamoto Y et al. Bacteriological investigation of bile in patients with cholelithiasis, *Surg Today* 1993;23(5):390-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00309495> PMID:8324331
18. Petakovic G, Korica M, Gavrilovic S. Bacteriologic examination of gallbladder contents, *Med Pregl* 2002;55(5-6):225-8. <http://dx.doi.org/10.2298/MPNS0206225P> PMID:12170867
19. Salmanzade Ş, Yönm Ö, Bayraktar Y. Safra taşı hastalığı, *Hacettepe Tıp Derg* 2006;37(2):65-71.
20. Sattar I, Aziz A, Rasul S, Mehmood Z, Khan A. Frequency of infection in cholelithiasis, *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(1):48-50. PMID:17204221
21. Sayek İ. Biliyer sepsis: Fizyopatoloji ve tedavi ilkeleri, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):46-7.
22. Shivaprakasha S, Harish R, Dinesh KR, Karim PM. Aerobic bacterial isolates from choledochal bile at a tertiary hospital, *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49(3):464-7. PMID:17001925
23. Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment, *Drugs* 1999;57(1): 81-91. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199957010-00007> PMID:9951953