

BÖLÜM 24

AKUT KOLANJİT

Fatih ACEHAN¹

GİRİŞ

Akut kolanjit, sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve sarılık ile karakterize, inflamatuvar ve enfektif bir hastalıktır. İlk olarak 19. yüzyılda Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır ve bulguları Charcot triadı olarak bilinir (1). Akut kolanjit, genellikle safra kanalı tıkanıklığı ve buna ikincil gelişen safra yolları enfeksiyonu olduğunda ortaya çıkar. Safra kanalı tıkanıklığının en yaygın nedeni koledokolitiazistir. Diğer ana nedenler ise malign hastalıklar, sklerozan kolanjit, benign darlıklar ve biliyer stent tıkanıklıklarıdır (2). Safra kesesi boynundaki taşların neden olduğu koledok obstrüksiyonu ile karakterize Mirizzi sendromu, safra kanalından safra geçişini engelleyen duodenal parapapiller divertikül ile karakterize Lemmel sendromu ve bazı paraziter enfestasyonlar gibi bazı nadir etiolojiler de vardır (3-5).

Akut kolanjit hayatı tehdit eden bir durum olabilir, bildirilen ölüm oranları %2,5 ile %65 arasında değişir (2). Bu hastalıkta erken tanı, sıvı resütasyonu, antibiyoterapi ve safra kanalının dekompresyonu çok önemlidir. Sistemik inflamasyon belirteçlerinde artış veya ateş, sarılık veya anormal karaciğer fonksiyon testleri, görüntüleme biliyer dilatasyon veya etiyojini kanıtının ortaya konması tanı kriterlerini oluşturur. Hastaların ilk triajında öncelikli tedavi seçeneklerini belirlemek için ciddiyet değerlendirmesi gereklidir. Bu nedenle, Tokyo 2018 kılavuzunda (TG18) ciddiyet kriterleri belirlenmiştir. TG18'e göre, hafif akut kolanjitli vakaların çoğu, antibiyoterapi ve sıvı resütasyonuna genellikle iyi yanıt verirken, orta dereceli akut kolanjitte erken biliyer drenaj gerekebilir. Şiddetli kolanjitte sistemik inflamasyon ve sepsise bağlı organ disfonksiyonu vardır ve bu hastaların hızla endoskopik veya perkütan safra drenajına ihtiyacı olur. Ciddi akut kolanjitte, erken biliyer drenajın hayat kurtarıcı

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, acehanf@gmail.com

olduğu bilinmektedir ve daha az mortalite ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2, 6, 7).

Biz bu derlemede, akut kolanjitin patogenezi, etyolojisini, klinik bulgularını, tanısını ve tedavisini kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçladık.

YÖNTEM

1877'den 2022'ye kadar, yani ilk olarak 1877'de Charcot tarafından yayınlanan makaleden başlayarak, akut kolanjit ile ilgili yayınlanan makaleler için PubMed veritabanı taraması yapıldı. Anahtar kelime arama başlıkları, "acute", "ascending" ve "cholangitis" kelimelerini ve bunların bir kombinasyonunu içeriyordu. Bu literatür taramasında makalelerin bir listesi elde edilmiş ve makaleler özenle seçilmiştir. Tam metin açıklamaları olan makalelerin seçilmesine özen gösterilmiştir. Ardından, akut kolanjitin patogenezi, klinik özellikleri, tanısı, tedavisi ve prognozu hakkında kapsamlı bir tartışma başlatılmıştır.

PATOGENEZ

Akut kolanjit, biliyer stazı olan bir hastada bakteriyel patojenlerin bu bölgeye toplanmasından kaynaklanır. Bu organizmalar tipik olarak duodenumdan yukarı doğru, yani safra yollarına doğru yükselir ve bu nedenle hastalık literatürde "ascending cholangitis" olarak da adlandırılır. Bununla beraber, nadiren bu mikroorganizmalar portal venden hematogen yolla yayılım gösterebilir (8). Bakterilerin safra yollarına girişini engelleyen en önemli mekanizma ise Oddi sfinkterinin fizyolojik fonksiyonudur. Oddi sfinkteri, duodenal reflü ve artan bakteriyel yayılıma karşı etkili bir mekanik bariyer görevi görür. Ek olarak, safra sıvısının sürekli olarak devam eden akıcı özelliği ile beraber safra içeriğinin antibakteriyel fonksiyonu, safranin sterilitesinin sürdürülmesinde etkindir. Salgısal immünglobulin A ve mukus da, muhtemelen mikroorganizmaların adezyonunu ve kolonizasyonunu engeller.

Bakteriler, genellikle bariyer fonksiyonlar devre dışı kaldığında safra yollarına invaze olabilirler. Bu durumun özellikle, endoskopik sfinkterotomi, koledok cerrahisi veya biliyer stent sonrası ortaya çıkması muhtemeldir. Akut kolanjit sıklıkla endoskopik veya perkütan manipülasyondan sonra, yetersiz biliyer drenaj veya biliyer stent tıkanıklığına ikincil olarak gelişir. Biliyer obstrüksiyon, safra yollarında basınç artışına neden olarak patojen ve toksinlerin portal sirkülasyondan biliyer sisteme geçişine neden olur (2). Artan

basınç bununla beraber karaciğer makrofajları, safra akışı ve immünglobulin A üretimi de dahil birçok savunma mekanizmasını bozarak mikroorganizmaların biliyer sistemden kana geçişine ve devamında septisemiye neden olabilir (8). Ayrıca, az sayıda bakteri Oddi sfinkterinden kendiliğinden geçebilir. Taş veya stent gibi yabancı bir cismin varlığı, bakteri kolonizasyonu için bir yuva görevi görebilir. Hastalardan, tıkanma olmaksızın alınan safra sıvısı sterildir veya sterile yakındır (9), aksine safra yollarında taş olan hastaların yaklaşık %70'inde safra sıvısında bakteriye rastlanmıştır (9, 10). Koledok taşı olan hastalarda, safra kesesi veya sistik kanalda safra taşı olan hastalara göre safra sıvısı kültür pozitifliği olasılığı daha yüksektir (9).

Akut kolanjitli vakaların %90'ından fazlasında, safra sıvısı kültüründe gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin karışık şekilde üremesi gözlemlenir. En yaygın izole edilen bakteriler kolonik kökenlidir (11). *Escherichia coli*, safra sıvısından izole edilen başlıca gram negatif bakteridir, bunu *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri takip eder. En yaygın gram pozitif bakteriler ise *Enterococcus* türleridir. *Bacteroides* ve *Clostridia* gibi anaeroblar genellikle karışık bir enfeksiyonun parçası olarak bulunur, ancak bunların sıklığının standart kültür teknikleriyle olduğundan daha düşük gözlemlenmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Anaerobik etkenler, tekrarlayan enfeksiyonlardan veya safra yolları ameliyatlarından sonra daha çok ön plana çıkabilirler.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Safra kanalı stentleri olmayan akut kolanjitli hastalarda biliyer tıkanmanın en yaygın sebepleri safra taşı, benign ve malign darlıklardır (2). Malign darlık, genellikle periampuller bölgenin tümörlerinde ortaya çıkar. Benign biliyer darlıklar konjenital, enfeksiyonu takiben ve inflamatuvar olabilir. Akut kolanjit ayrıca özellikle stent yerleştirilmesini takiben olmak üzere endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi sonrası veya striktüre biliyer-enterik anastomoz varlığında gelişebilir. Nadiren, safra yolları cerrahisi geçiren hastalarda koledok distali yiyecek veya artıklarla tıkanabilir (Sump sendromu) (12).

Akut kolanjite yol açan diğer nadir obstrüksiyon nedenleri arasında duodenal periampuller divertikül (Lemmel sendromu), akut pankreatite sekonder inflamasyon ve safra kesesinin sistik kanalında veya boynunda gömülü bir taş (Mirizzi sendromu) nedeniyle safra kanalının dıştan basısı yer alır. Biliyer obstrüksiyonun kanal içi nedenleri arasında *Ascaris* gibi parazitler de yer alabilir.

KLİNİK BULGULAR

Akut kolanjitin klasik bulguları ateş, karın ağrısı ve sarılıktır (Charcot triadı) (1), ancak akut kolanjitli hastaların sadece yüzde 50 ila 75'inde her üç bulgu da bulunur (13). Akut kolanjitin en sık görülen semptomları, hastaların yaklaşık yüzde 80'inde görülen ateş ve karın ağrısı iken, sarılık hastaların yüzde 60 ila 70 gibi daha az bir kısmında görülür (14). Ateş, karın ağrısı ve sarılığa ek olarak, şiddetli (süpüratif) kolanjiti olan hastalarda hipotansiyon ve mental durum değişiklikleri görülebilir (Reynolds pentadı). Akut kolanjitli hastalar ayrıca bakteriyemi ilişkili sepsis ve çoklu organ yetmezliği bulguları ile başvuru-rabilir.

TANISAL TESTLER

Ateş, karın ağrısı ve sarılığı olan hastalarda akut kolanjitten şüphelenilmelidir. Akut kolanjit tanısı, hastanın klinik durumu ile görüntüleme ve laboratuvar bulgularının kombine olarak değerlendirilmesi ile konulur.

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Hastalara tanisal olarak sıklıkla abdominal ultrason, batin bilgisayarlı tomografisi (BT), batin Manyetik rezonans görüntüleme veya endoskopik ultrason (EUS) tetkiklerinden biri veya birkaçı uygulanır.

Abdominal ultrasonda akut kolanjiti düşündürülen özellikler, biliyer dilatasyon veya altta yatan etiyojinin kanıtını içerir. Abdominal ultrasonun biliyer genişleme ve koledok taşları için özgüllüğü yüksektir, ancak dilate safra yolları ve safra tıkanıklığının saptanması için duyarlılığı yeterli bulunmamıştır (15-17). Ultrason, kritik hastalarda yatak başında uygulanabilen noninvaziv bir test olma avantajına sahiptir. Bununla birlikte, yapan kişiye bağlıdır ve safra kanallarında sadece küçük taşlar mevcut olduğunda veya safra kanalının henüz genişlemeye zamanı olmadığı hiperakut durumlarda negatif olabilir.

BT görüntüleme, safra kanalı dilatasyonunu belirlemede yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve biliyer stenozu (ör., biliyer karsinom, pankreas kanseri veya sklerozan kolanjit) tanımlayabilir, ancak geleneksel BT'nin safra kanalı taşları için duyarlılığı düşüktür (18-21). Radyasyona maruz kalınması ve abdominal ultrason ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir maliyete sahip olması, BT taramasının dezavantajlarıdır. Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRG/MRCP), abdominal ultrason veya BT

yapılmış olmasına rağmen tanı net olmadığında görüntüleme için kullanılır. MRCP, kontrast kullanmadan safra kanalını net bir şekilde tanımlayabilir ve BT ve abdominal ultrason ile karşılaştırıldığında biliyer obstrüksiyonun nedenini belirlemede tanısız doğruluğu daha yüksektir (22).

EUS, MRCP çekilemeyen ve terapötik yaklaşım gerektirebilecek hastalarda olası koledok taşlarını saptamak amacıyla uygulanabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Tanıyı belirlemek ve ciddiyeti derecelendirmek için laboratuvar değerlendirmesi, tam kan sayımını, elektrolitleri, kapsamlı metabolik paneli, protrombin zamanını (PT) ve INR'yi içerir. Doğurganlık çağındaki tüm kadınlara gebelik testi yapılmalıdır. Bakteriyemiden şüphelenilen tüm hastalardan kan kültürü alınmalıdır. Ayrıca ERCP işlemi sırasında çıkarılan safra veya stentlerden de kültür alınabilir (23).

Kolanjitli hastada yapılan laboratuvar testlerinde nötrofil oranının belirgin baskın olduğu lökositoz ve buna eşlik eden karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artma gözlemlenir (14). Bununla birlikte, aminotransferazların belirgin şekilde yükselebildiği (>1000 IU/L) ciddi hepatosit ölümü de görülebilir (24). Bu laboratuvar paterni karaciğerde mikroapse gelişiminin habercisi olabilir.

TANI

Akut kolanjit tanısı, TG18 diagnostik kriterlerine göre aşağıda sayılan üç bulguya dayanır:

1. Sistemik inflamasyonun kanıtı;
 - ateş ve/veya titreme veya
 - inflamatuvar yanıtın laboratuvar kanıtı (lökositoz, C-reaktif protein veya diğer akut faz reaktanlarında artış).
2. Kolestazın kanıtı;
 - bilirubin ≥ 2 mg/dL veya
 - anormal karaciğer enzimleri (yüksek alkalik fosfataz, gama-glutamil transpeptidaz, alanin aminotransferaz veya aspartat aminotransferaz, normalin üst sınırının >1,5 katı).
3. Görüntüleme biliyer genişleme veya altta yatan nedenin kanıtı
 - darlık veya

- taş veya
- stent varlığı.

Sayılan bu üç bulgudan ikisinin varlığında şüpheli kolanjit, üçünün varlığında ise kesin kolanjit tanısı konulur (21).

CİDDİYET SINIFLAMASI

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, TG18 ciddiyet kriterlerine göre yapılır (21). TG18 ciddiyet kriterlerine göre ciddiyet sınıflaması aşağıdaki gibidir:

- -Şiddetli (süpüratif) akut kolanjit, hastada aşağıdaki organlardan/sistemlerden en az birinde işlev bozukluğunun varlığı olarak kabul edilir:
 - kardiyovasküler disfonksiyon; dopamin ≥ 5 mikrogram/kg/dk veya herhangi bir dozda norepinefrin gerektiren hipotansiyon
 - nörolojik işlev bozukluğu; bilinç bozukluğu
 - solunum fonksiyon bozukluğu; PaO₂/FiO₂ oranı < 300
 - böbrek fonksiyon bozukluğu; oligüri, serum kreatinin $> 2,0$ mg/dl
 - hepatik disfonksiyon; INR $> 1,5$
 - hematolojik işlev bozukluğu; trombosit sayısı $< 100.000/mm^3$
- Orta derecede akut kolanjit, hastada aşağıdakilerden herhangi ikisinin varlığında kabul edilir:
 - anormal beyaz küre sayısı ($> 12.000/mm^3$, $< 4.000/mm^3$)
 - ateş $\geq 39^\circ C$ ($102,2^\circ F$)
 - yaş (≥ 75 yıl)
 - hiperbilirubinemi (total bilirubin ≥ 5 mg/dl)
 - hipoalbuminemi (normalin alt limitinin %70'inden daha düşük)
- Hafif akut kolanjit ise, hasta orta veya şiddetli kolanjit kriterlerini karşılamadığı durumlarda kabul edilir.

TEDAVİ YÖNETİMİ

Başlangıç Tedavisi

Akut kolanjit teşhisi konan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Şiddetine bağlı olarak akut kolanjitli hastalar, intravenöz hidrasyon ve ilişkili elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve ağrı kontrolü için analjezikleri gerektirir. Ek olarak, hastaların organ disfonksiyonu ve septik şok için yakından izlenmesi gerekir. Akut kolanjit hastasının yönetiminde, yeterli hidrasyonun sağlanmasının ardından, antibiyotik ve biliyer drenaj uygulamaları yer alır.

Akut kolanjit tedavisinin temel bileşenlerinden biri, antibiyoterapidir. Bu nedenle başvuruda akut kolanjit şüphesi olan her hastaya intravenöz antibiyoterapi uygulanmalıdır. Genel olarak tedavi protokolleri, karın içi enfeksiyonlar için ampirik rejimler, yani enterik streptokoklara, koliformlara ve anaeroblara karşı aktiviteye sahip antimikrobialeri içerir. Antibiyotik seçiminde, enfeksiyonun toplum kaynaklı mı yoksa sağlık bakım hizmeti kaynaklı mı olduğu ve ayrıca, dirençli bakterilerle enfeksiyon için bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Buna göre düşük-orta riskli ve toplum kökenli enfeksiyonlarda genellikle 3.kuşak sefalosporin veya 2.-3.kuşak kinolon ile beraber metronidazol tedavisi uygun görünürken, yüksek riskli ve sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlarda tek başına karbapenem veya antipsödomonal penisilin grubu antibiyotikler uygun görünmektedir (25). Tercih edilen antibiyoterapi ardından, kültür sonuçlarına göre tekrar düzenlenmelidir. Antibiyotiklerin süresi kaynak kontrolüne ve hastanın klinik durumuna göre değişir (11, 25). Enfeksiyon kaynağının kontrolünden sonra antibiyoterapi genellikle beş gün daha sürdürülür.

Antibiyoterapinin yanında, akut kolanjit tedavisinin köşe taşlarından birini de biliyer drenaj uygulaması oluşturur. Akut kolanjitli hastaların yüzde 70 ila 80'i tedaviye ilk olarak antibiyoterapi ile yanıt verirken, genellikle hafif ve orta derecede kolanjiti olan hastalarda 24-48 saat içinde safra drenajı uygun görülmüştür (2, 26, 27). Ancak 24 saat boyunca konservatif tedaviye yanıt vermeyen hafif ve orta dereceli kolanjitli hastalar ile şiddetli (süpüratif) kolanjitli hastalar, acil (genellikle 24 saat içinde) biliyer dekompresyon gerektirir.

Biliyer drenaj prosedürleri arasında ERCP, perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ile drenaj ve cerrahi drenaj uygulamaları vardır. ERCP aracılığıyla taş çıkarma ve/veya stent yerleştirme (tıkanıklığın nedenine bağlı olarak) ile endoskopik sfinkterotomi, akut kolanjitte safra drenajı sağlamak için tercih edilen ilk tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, bazen ERCP teknik olarak mümkün değildir veya biliyer drenaj oluşturmada başarısız olur. Bu gibi durumlarda, safra drenajı genellikle EUS aracılı safra drenajı ile sağlanabilir. PTK veya cerrahi biliyer dekompresyon nadiren yapılır ve endoskopik drenajın başarısız olduğu veya teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda kullanılır.

Ortak safra kanalı taşları, endoskopik drenaj ile sfinkterotomi sonrası hastaların yüzde 90 ila 95'inde başarıyla çıkarılabilir. Endoskopik drenaj, cerrahi dekompresyona kıyasla önemli ölçüde daha düşük genel mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilidir (28-31). Biliyer drenaj için ERCP'ye bir alternatif,

ERCP komplikasyonları açısından yüksek risk altında olan ve değişen cerrahi anatomi veya obstrüksiyon nedeniyle ERCP'nin başarısız olduğu veya mümkün olmadığı hastalarda biliyer drenajın EUS kılavuzluğunda kolanjiyopankreatografi ile stent yerleştirilerek sağlanmasıdır.

Perkütan transhepatik safra drenajı, endoskopik drenaj imkanı bulunamadığında veya yetersiz olduğunda gerçekleştirilir (örneğin, Roux-en-Y anastomozu veya Whipple rezeksiyonu veya duodenal daralma). PTK, dilate intrahepatik safra yollarına kılavuz yardımıyla bir iğnenin yerleştirilmesini içerir. PTK, enfekte safranin drenajı, taşların çıkarılması, benign veya malign biliyer darlıkların dilatasyonunu veya darlık boyunca stent yerleştirilmesi dahil birçok terapötik yaklaşıma izin verir. Ancak perkütan transhepatik biliyer drenaj, dilate bir biliyer sistem gerektirir ve ERCP ile karşılaştırıldığında daha invazivdir. Akut kolanjitte biliyer drenaj için son çare cerrahi drenajdır ve diğer safra drenaj yöntemlerinin uygulanamadığı veya başarısız olduğu hastalar için söz konusu olabilir.

Altta Yatan Nedenin Tedavisi

Antimikrobiyal tedavi ve safra drenajına ek olarak, nüksü önlemek için altta yatan nedenin yönetimi önemlidir. Safra taşı olan hastalarda akut kolanjit düzeldikten sonra elektif kolesistektomi yapılması ileride safra kolik ataklarının ve safra taşı komplikasyonlarının önlenmesi için önerilir, çünkü sfinkterotomi yapıldıktan sonra bile tekrarlayan akut kolanjit oranları yüksektir (32). Bununla beraber, tekrarlayan piyojenik kolanjiti olan hastalarda, mümkün olduğu kadar çok taşı çıkarmak için düzenli endoskopik gözetim ve/veya cerrahi müdahale gerekebilir.

Benign biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda, koledok yaralanmaları sonucu endoskopik tedavi veya cerrahi onarım gerekebilir. Malign darlığı olan hastalarda ise, tedavi tipik olarak endoskopik safra drenajı sırasında stent yerleştirilmesidir. Seçilen prosedür tipi, hastanın yaşam beklentisine ve stent tıkanma olasılığına bağlı olacaktır.

PROGNOZ

Akut kolanjit için bildirilen ölüm oranları oldukça farklı olup, yüzde 2 ila 65 arasında değişmektedir (2). 1970 ve 1980'lerde tedavi edilen şiddetli kolanjitli hastalar üzerinde yapılan araştırmalar, yüzde 50'yi aşan ölüm oranlarını ortaya koymaktadır (33, 34). Tedavideki ilerlemelerle birlikte, daha yakın tarihli çalış-

malarda kolanjit için ölüm oranları daha düşük gösterilmektedir (31, 35-39). Bununla birlikte, son zamanlarda bir miktar azalmakla beraber, şiddetli akut kolanjiti olan hastalarda ölüm oranları halen yüksek kalmaktadır (29, 40).

SONUÇ

Akut kolanjit, safra yollarının bakteriyel enfeksiyonu olup, ciddiyetine göre morbidite ve mortalite oranları yüksek olabilen ciddi bir hastalıktır. Bu hastalığın tanısının hızla konulması ve gerekli tedavi yönetiminin en kısa sürede başlanması hayati önem taşır. Tedavisinin iki temel bileşeni antibiyoterapi ve biliyer drenajdır. Her akut kolanjitli hastaya tanı konulmasının hemen ardından antibiyoterapi başlanması gerekirken, biliyer drenaj uygulamasının zamanı hastalık şiddetine göre klinisyen tarafından belirlenir. Her ne kadar korulan bir klinik durum olsa da, akut kolanjit son zamanlarda erken tanı, hızlı triaj ve uygun hasta yönetimi sayesinde mortalite oranları oldukça azalmış bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Charcot M. De la fievre hepatique symptomatique-Comparison avec la fievre uroseptique. *Lecons sur les maladies du foie des voies biliars et des reins*. 1877.
2. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2007;14(1):15-26.
3. McSherry C. The Mirizzi syndrome: suggested classification and surgical therapy. *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 1982;1:219-225.
4. Lemmel G. Die klinische bedeutung der duodenaldivertikel. *Digestion* 1934;56(1-2):59-70.
5. Lim JH. Liver flukes: the malady neglected. *Korean Journal of Radiology*. 2011;12(3):269-279.
6. Shah SL, Carr-Locke D. ERCP for acute cholangitis: timing is everything. *Gastrointestinal endoscopy*. 2020;91(4):761-762.
7. Iqbal U, Khara HS, Hu Y, et al. Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2020;91(4):753-760. e754.
8. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Digestive Diseases and Sciences*. 1992;37(5):689-696. doi.org/10.1007/BF01296423.
9. Csendes A, Becerra M, Burdiles P, et al. Bacteriological studies of bile from the gallbladder in patients with carcinoma of the gallbladder, cholelithiasis, common bile duct stones and no gallstones disease. *European Journal of Surgery*. 1994;160(6-7):363-367.
10. Ohdan H, Oshiro H, Yamamoto Y, et al. Bacteriological investigation of bile in patients with cholelithiasis. *Surgery Today*. 1993;23(5):390-395. doi.org/10.1007/BF00309495.
11. van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, et al. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19(2):279-286. doi.org/10.1093/clinids/19.2.279.
12. Huijbregtse K, Carr-Locke DL, Cremer M, et al. Biliary stent occlusion--a problem solved with self-expanding metal stents? European Wallstent Study Group. *Endoscopy*. 1992;24(5):391-394. doi.org/10.1055/s-2007-1010505.

13. Saik RP, Greenburg AG, Farris JM, et al. Spectrum of cholangitis. *American Journal of Surgery*. 1975;130(2):143-150. doi.org/10.1016/0002-9610(75)90362-1.
14. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Current Gastroenterology Reports*. 2011;13(2):166-172. doi.org/10.1007/s11894-010-0171-7.
15. Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, et al. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *European Journal of Surgery*. 1993;159(1):23-29.
16. Lapis JL, Orlando RC, Mittelstaedt CA, et al. Ultrasonography in the diagnosis of obstructive jaundice. *Annals of Internal Medicine*. 1978;89(1):61-63. doi.org/10.7326/0003-4819-89-1-61.
17. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1996;44(4):450-455. doi.org/10.1016/s0016-5107(96)70098-6.
18. Anderson SW, Lucey BC, Varghese JC, et al. Accuracy of MDCT in the diagnosis of choledocholithiasis. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(1):174-180. doi.org/10.2214/AJR.05.0459.
19. Anderson SW, Rho E, Soto JA. Detection of biliary duct narrowing and choledocholithiasis: accuracy of portal venous phase multidetector CT. *Radiology*. 2008;247(2):418-427. doi.org/10.1148/radiol.2472070473.
20. Neitlich JD, Topazian M, Smith RC, et al. Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced helical CT and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology*. 1997;203(3):753-757. doi.org/10.1148/radiology.203.3.9169700.
21. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018;25(1):17-30. doi.org/10.1002/jhbp.512.
22. Singh A, Mann HS, Thukral CL, et al. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014;8(3):103-107. doi.org/10.7860/JCDR/2014/8149.4120.
23. Negm AA, Schott A, Vonberg RP, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;72(2):284-291. doi.org/10.1016/j.gie.2010.02.043.
24. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(4):925-960. doi.org/10.1016/j.mcna.2008.03.001.
25. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018;25(1):3-16. doi.org/10.1002/jhbp.518.
26. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, et al. Acute cholangitis--predictive factors for emergency ERCP. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1633-1637. doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01071.x.
27. Salek J, Livote E, Sideridis K, et al. Analysis of risk factors predictive of early mortality and urgent ERCP in acute cholangitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009;43(2):171-175. doi.org/10.1097/MCG.0b013e318157c62c.
28. Leese T, Neoptolemos JP, Baker AR, et al. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *British Journal of Surgery*. 1986;73(12):988-992. doi.org/10.1002/bjs.1800731214.
29. Lai EC, Tam PC, Paterson IA, et al. Emergency surgery for severe acute cholangitis. The high-risk patients. *Annals of Surgery* 1990;211(1):55-59. doi.org/10.1097/00000658-199001000-00009.

30. Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(24):1582-1586. doi.org/10.1056/NEJM199206113262401.
31. Chijiwa K, Kozaki N, Naito T, et al. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *American Journal of Surgery*. 1995;170(4):356-360. doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80303-1.
32. Committee ASoP, Maple JT, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy* 2010;71(1):1-9. doi.org/10.1016/j.gie.2009.09.041.
33. Andrew DJ, Johnson SE. Acute suppurative cholangitis, a medical and surgical emergency. A review of ten years experience emphasizing early recognition. *Am J Gastroenterol*. 1970;54(2):141-154.
34. Shimada H, Nakagawara G, Kobayashi M, et al. Pathogenesis and clinical features of acute cholangitis accompanied by shock. *Japanese Journal of Surgery*. 1984;14(4):269-277. doi.org/10.1007/BF02469641.
35. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, et al. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *British Journal of Surgery*. 1992;79(7):655-658. doi.org/10.1002/bjs.1800790720.
36. Himel HS, Lindsay T. Ascending cholangitis: surgery versus endoscopic or percutaneous drainage. *Surgery*. 1990;108(4):629-633; discussion 633-624.
37. Thompson JE, Jr., Pitt HA, Doty JE, et al. Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1990;171(4):275-282.
38. Tai DI, Shen FH, Liaw YF. Abnormal pre-drainage serum creatinine as a prognostic indicator in acute cholangitis. *Hepatogastroenterology*. 1992;39(1):47-50.
39. Thompson J, Bennion RS, Pitt HA. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surgery*. 1994;8(2):139-144; discussion 145. doi.org/10.1155/1994/73139.
40. Liu TJ. Acute biliary septic shock. *HPB Surgery*. 1990;2(3):177-183. doi.org/10.1155/1990/71059.