

TIKANMA SARILIĞI OLAN HASTALARDA PREOPERATİF VE POSTOPERATİF İMMUNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yücel Arıtaş*, İlhan Can**, Hüseyin Kılıç***, Zeki Yılmaz*, Nihat Bengisu*, Yaşar Yeşilkaya*

Özet: Safra yolları obstruksiyonu nedeniyle yapılan cerrahi işlemlerde morbidite ve mortalite oranları hala yüksektir. Bu çalışmada maligniteye bağlı safra yolları obstruksiyonlu 15 sarılıklı hasta ile, benign obstruktif sarılıklı diğer 15 hastada immünolojik durumlar preoperatif ve postoperatif 7. günlerde tayin edildi. Kolelithiasisli diğer 15 hasta ise kontrol grubu olarak alındı. T lenfosit sayımı ve PPD'ye karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla kontrol edilen hücresel immünite sarılıklı hastalarda hem preoperatif periodlarda hem de drenajdan sonra kuvvetli derecede depresyonlar gösterdi ($p<0.01$). İmmün sistemin humoral komponenti ise, B lenfosit sayımı ve tek radial immunodiffüzyon tekniği ile serum immunoglobulinlerin G, M ve A'nın kantitatif tayinleriyle incelendi. Kanserli hastalarda, preoperatif ve postoperatif periodlarda, serum immunoglobulin G seviyelerindeki azalma ile B hücre sayısındaki artma ($p<0.01$) sık görülen tutarlı değişikliklerdir. Bu malign hastaların %33'ünde yara infeksiyonu gelişmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tıkanma sarılığı, taşlı kolesistit, hücresel immünite, humoral immünite.

Preoperative and postoperative immunological changes in patients with obstructive jaundice.

Summary: Surgery for biliary tract obstruction is still associated with significant morbidity and mortality. In this study, fifteen jaundiced patients with malignant bile duct obstruction and fifteen other patients with benign obstructive jaundice were assessed for their immune status in preoperative and postoperative 7th days. Fifteen other patients with cholelithiasis were taken as a control group. Cell-mediated immunity tested by T-cell count and delayed type cutaneous hypersensitivity reactions to PPD, showed strong depressions in jaundiced patients in preoperative periods and after drainage ($p<0.01$). The humoral component of the immune system was judged by B-cell count and quantitative determinations of serum immunoglobulins G, M and A, by the single radial immunodiffusion technique. In cancer patients, common consistent changes were reduction of serum immunoglobulin G levels and elevation of B cell count in preoperative and postoperative periods. Wound infection developed in 33 percent of these malignant patients.

Key Words: Obstructive jaundice, cholelithiasis, cell-mediated immunity humoral immunity.

Sepsis, tıkanma sarılıklı hastalarda postoperatif morbidite ve mortalitenin major sebebidir (2,3). Bu infeksiyona yatkınlığın sebebi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, konakçı immünitesindeki azalma ile ilgili olabilir. Birçok deneysel çalışmada ve tıkanma sarılıklı olan hastalarda hücresel immünitenin azaldığı gösterilmiştir (5,10,12,13,16,18). Bu çalışmalarda kolestasis ve tıkanma sarılığının, sepsise eğilimi artırdıkları ve bunun nedeninin de, retikuloendotelial sistem fonksiyonlarının ve özellikle Kupffer hücresi fagositoz fonksiyonunun azalmasıyla ilgili olduğu bildirilmiştir (2,4,6,9,14).

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanı

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

Bu prospektif araştırma, benign ve malign etyolojili tıkanma sarılığı olan hastalarda preoperatif dönemde ve safra drenajını takiben postoperatif 7. günde hücrenel ve humoral immunitedeki değişiklikleri tayin etmek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma anabilim dalımıza 1 Ocak 1987 ile 1 Ocak 1989 tarihleri arasında başvuran 15 benign etyolojili tıkanma sarılıklı hasta ile 15 malign natürlü tıkanma sarılığı olan hasta ve kontrol grubu olarak da 15 kronik taşı kolesistitli hasta üzerinde yapıldı. Malign tümöre bağlı tıkanma sarılığı olan hastaların 12'sinde pankreas başı kanseri, 3'ünde ise Klatskin tümörü vardı. Benign tıkanma sarılığı olan hastaların ise 13'ünde koledokolithiasis, birinde ödematöz pankreatit, birinde ise koledokojunostomi anastomoz darlığına bağlı tıkanma sarılığı vardı.

Sarılıklı hastalara preoperatif ve postoperatif antibiyotik tedavisi uygulandı. Hastalardan, ameliyattan bir gün önce ve 7 gün sonra immunolojik çalışmalarla, total protein ve bilirubin tayini yönünden periferik kan örnekleri alındı. Hastaların hepsinde genel anestezi ajanı olarak etrane kullanıldı.

Her üç gruptaki hastaların tamamında hücrenel immunité T lenfosit sayımı ve PPD hipersensitivite testleriyle, humoral immunité ise B lenfosit sayımı ve serum immunoglobulin düzeylerinin tesbitiyle tayin edildi.

Sirkulasyondaki lenfositler periferik kan smear'lerinde incelenirken, lenfosit sayımlarıyla T ve B hücre fraksiyonlarının tayini, daha önce bildirilen yöntemle(1) klinik immunoloji laboratuvarında yapıldı. Buradaki yöntemde elde edilen lenfosit çökteltisi ile koyun eritrositleri karşılaştırıldığında dört ve daha fazla eritrositi bağlayan lenfositler rozet formasyonu olarak değerlendirildi ve T lenfosit yüzdesi en az 300 lenfosit sayılarak hesaplandı. B hücre popülasyonu ise, lenfosit çökteltisinin üzerine, insan globulinlerine karşı koyulardan hazırlanmış florescein isothiocyanate ile işaretlenmiş antiserumun tatbiki ile incelendi. Bu teknikte ultraviyole floresan mikroskobu kullanılmış olup, ultraviyole ışığı altında bütün hücreler sayılarak, en az dört floresan veren lenfosit yüzdesi hesaplanarak B lenfosit yüzdesi tesbit edildi. Serum immunoglobulinlerinin (Ig G, Ig M ve Ig A) kantitatif tayinleri ise tek radial immunodiffuzyon tekniği ile yapıldı.

Gecikmiş tipte deri hipersensitivite testi için PPD kullanıldı. Bu antijen (0.1 cc) intradermal olarak injekte edildi ve 48 saat sonra o bölgenin muayenesi yapıldı. İnjektion alanında en azından 10 mm çapında bir indurasyon deri testinin pozitif olduğunu gösterdi. Bu test sadece preoperatif dönemde uygulandı.

Operasyon esnasında, koledokotomi yapılan sarılıklı hastaların koledokundan aerob mikroorganizma kültürü için safra numunesi alındı. Hastalar postoperatif yara infeksiyonu yönünden takip edildi. Tüm tıkanma sarılıklı hastalara çeşitli tiplerde drenaj yöntemleri uygulandı.

Sonuçlar, ortalama \pm Sx (Standart hata) olarak verildi. İstatistikî analizlerde student t testi kullanıldı.

Bulgular

Benign ve malign tıkanma sarılığı olan hastalar ile taşlı kolesistitli hastaların preoperatif ve postoperatif T lenfosit yüzde değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. Benign ve malign natürlü tıkanma sarılıklı hastalarda preoperatif T lenfosit sayıları sırasıyla %41.4 ve %39.53 olup, bu değerler kontrol grubu olarak kabul edilen taşlı kolesistitli hastalarda tesbit edilen % 58.06 değerine göre düşüktür. Bu sonuçlar, tıkanma sarılıklı hastaların preoperatif T hücre sayılarında belirgin bir defresyon olduğunu göstermektedir ($p<0.01$) (Tablo I). Tıkanma sarılıklı hastalar arasında preoperatif T lenfosit yüzdeleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo I). Postoperatif dönemde tıkanma sarılıklı hastaların T lenfosit yüzdeleri, kontrol grubuna göre hala düşüktür ($p<0.01$). Yine bu dönemde benign ve malign nitelikli tıkanma sarılığı olan hastaların % T lenfosit değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre malign hastalardaki T lenfosit depresyonu daha belirgindir.

Tablo I. Benign ve malign nitelikli tıkanma sarılığı olan hastalar ile taşlı kolesistitli hastaların preoperatif ve postoperatif % T lenfosit değerleri

Taşlı Vaka No n=15	Kolesistitli Hastalar		Benign Tıkanma S. Olan Hastalar		Malign Tıkanma S. Olan Hastalar	
	Preop %	Postop %	Preop %	Postop %	Preop %	Postop %
1	60	56	44	48	42	44
2	59	62	41	46	38	40
3	61	64	43	46	41	38
4	52	54	42	45	36	40
5	55	54	39	37	47	42
6	62	64	40	42	38	36
7	57	53	46	48	40	49
8	59	58	40	39	38	42
9	52	56	42	44	41	43
10	60	56	46	48	41	46
11	60	64	38	44	38	40
12	55	52	38	44	40	38
13	62	59	44	40	35	38
14	53	56	38	43	42	40
15	64	62	40	44	36	40
X	58.06	58	41.4	43.87	39.53	41.07
Sx	0.99	1.09	0.71	0.85	0.79	0.88
		t=0.04 p>0.05		t=2.23 p<0.05		t=1.31 p<0.05

Bu sonuçlarla PPD deri testleri arasında iyi bir korrelasyon vardır. Malign tümörlü hastaların 14'ünde, benign tıkanma sarılıklı hastaların 7'sinde PPD testi negatif iken, kontrol grubunu oluşturan 15 hastadan sadece 2'sinde PPD negatif bulunmuştur ($p<0.01$).

B lenfosit değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Preoperatif dönemde benign ve malign tıkanma sarılıklı hastalarda B lenfositler sırasıyla % 28.87 ve %30.47 iken, bu değer taşlı kolesistitli hastalarda %23.33'tür. Bu sonuçlara göre her iki tıkanma sarılıklı hasta grubunda preoperatif B lenfosit sayısı kontrol grubundan daha yüksektir ($p<0.01$) (Tablo II). Postoperatif dönemde ise malign tümöre bağlı tıkanma sarılıklı olan hastalarda % B lenfosit oranı kontrol grubuna göre hala yüksek seviyededir ($p<0.01$) (Tablo II).

Tablo II. Benign ve malign nitelikli tıkanma sarılıklı olan hastalar ile taşlı kolesistitli hastaların preoperatif ve postoperatif % B lenfosit değerleri

Vaka No n=15	Taşlı Kolesistitli Hastalar		Benign Tıkanma S. Olan Hastalar		Malign Tıkanma S. Olan Hastalar	
	Preop %	Postop %	Preop %	Postop %	Preop %	Postop %
1	23	25	28	24	28	30
2	24	20	30	25	32	30
3	19	16	25	22	29	32
4	28	26	30	25	34	30
5	25	27	30	32	24	27
6	20	23	30	27	32	34
7	23	27	25	21	30	21
8	21	24	30	31	32	30
9	28	23	28	30	28	26
10	24	26	25	23	29	24
11	20	18	32	26	32	30
12	25	27	32	26	30	32
13	20	24	26	29	35	32
14	28	24	32	26	28	30
15	22	24	30	26	34	30
\bar{X}	23.33	23.6	28.87	26.2	30.47	29.2
$S\bar{x}$	0.79	0.85	0.66	0.82	0.76	0.87
		t=0.23 p>0.05		t=9.89 p<0.01		t=1.33 p>0.05

Her vaka ayrı ayrı değerlendirildiğinde T ve B lenfosit sayıları toplamı %100'ün altındadır. Aradaki fark cinsi tayin edilemeyen hücrelere (null cells) aittir.

Her üç gruptaki serum İmmunoglobulin düzeylerinin ortalamaları Tablo III'de gösterilmiştir. Buna göre preoperatif dönemde malign tıkanma sarılıklı hastalarda Ig G düzeyleri (1300.4 mg/dl), benign tıkanma sarılıklı hastalardan (1840.2 mg/dl) ve kontrol grubundan (2116 mg/dl) daha düşüktür ($p<0.01$). Postoperatif dönemde ise malign vakalardaki Ig G düşüklüğü sadece kontrol grubuna göre anlamlıdır ($p<0.01$). Cerrahiden sonra her üç gruptaki Ig M ve Ig A düzeyleri yükselmekle birlikte bu yükselmeler anlamlı olmadığı gibi ($p>0.05$) gruplar arasında da preoperatif ve postoperatif dönemlerde istatistiki anlamda fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo III. İmmunoglobulinlerin preoperatif ve postoperatif ortalama değerleri (mg/dl)

Ig	Taşlı Kolesistitli Hastalar		Benign Tıkanma S. olan Hastalar		Malign Tıkanma S. olan Hastalar	
	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop
Ig G	2116±170	2182.6±104	1840±168	1748±220	1300.4±104	1447±155
		t=3.15 p>0.05		t=0.33 p>0.05		t=0.78 p>0.05
IgM	237.2±23	245.2±17	217.6±23	245±32	176.4±19	194±18
		t=0.28 p>0.05		t=0.71 p>0.05		t=0.67 p>0.05
IgA	350.2±25	357±25	310±17.9	321±31	279.9±28	297±31
		t=0.21 p>0.05		t=0.31 p>0.05		t=0.40 p>0.05

Malign tümöre bağlı tıkanma sarılığı olan hastalarda preoperatif total bilirubin ortalaması 19.31±2.33 mg/dl iken, drenajdan sonra postoperatif 7. günde 8.64±1.03 mg/dl'e düşmüştür. Benign tıkanma sarılığı olan hastalarda ise total bilirubin ortalaması 6.49±1.11 mg/dl iken, postoperatif 7. günde 2.9±0.66 mg/dl'e düştü ($p<0.01$). Kontrol grubu hastalarda ise bilirubin normal düzeylerdedir.

Malign tümöre bağlı tıkanma sarılığı olan hastalarda preoperatif total protein seviyesi (6.37±0.20 g/dl) hem benign tıkanma sarılıklı hastalardan (6.46±0.22 g/dl) hem de kontrol grubundan (6.99±0.16 g/dl) daha düşüktür ($p<0.01$).

Kontrol grubu hastalarda yara infeksiyonu gelişmezken, malign tümöre bağlı tıkanma sarılığı olan hastaların 5'inde (%33) ($p<0.01$), benign tıkanma sarılığı olan hastaların 2'sinde (%13) ($p>0.05$) postoperatif yara infeksiyonu gelişmiştir. Yara infeksiyonu ile safra kültürlerinin pozitif olması arasında bir ilişki yoktur.

Tartışma

Kolestasisin konakçı immunitesi üzerine etkisi çok az bilinmektedir (2,3,16). Bununla birlikte tıkanma sarılığı olan hastalarda hücrel immunitenin deprese olduğu gösterilmiştir (5,10,12,18).

Roughneen ve ark'nın yaptıkları deneysel çalışmada, ratlarda koledok ligasyonundan 21 gün sonra gelişen tıkanma sarılığında ve bunun tedavisi için yapılan internal bilier drenajdan sonra lenfosit fonksiyonları incelenmiştir. Bu çalışmaya göre gelişen kolestasis, tek başına hücrel immunitede azalmaya sebep olmaktadır. Bu T lenfosit fonksiyon bozukluğunun nedeni, karaciğer fonksiyonlarının bozulması ve barsaklara safra asitlerinin akması ile ilgilidir(16).

Pinto ve ark.'nın beyaz farelerde koledok bağladıktan sonra yaptıkları çalışmada, hücrel immunitede tesbit edilen depresyon, plasmada inhibitör bir faktörün ortaya çıkması sonucu oluşmaktadır(13). Bu görüşü destekleyen başka çalışmalar da vardır(6,15).

Hücrel immunitedeki bu depresyonu izah için başka mekanizmalar da ileri sürülmüştür. Bunlar arasında tümörün spesifik etkileri, tümör toksinleri ve serbest antijenler, genel düşüklük ve hastalığın terminal safhada bulunması gibi hususlar da vardır(7).

Çalışmamızdaki sonuçlar incelendiğinde, tümör dışı nedenlere bağlı tıkanma sarılıkları ile, malign tümöre bağlı tıkanma sarılığı olan hastalarda preoperatif dönemde T lenfosit yüzdeleri, kontrol grubuna göre istatistiki anlamda düşük bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda cerrahi işlemlerin hücrel immuniteyi postoperatif 1-8. günler arasında maksimal derecede deprese ettiği bildirilmektedir (1,9,11,17). Genel anestetik maddeler de erken postoperatif dönemde bu depresyonda önemli rol oynar (1-17).

Çalışmamızda postoperatif 7. günde kontrol grubunda T lenfosit yüzdeleri normal seviyelere dönmektedir. Bu dönemde benign tıkanma sarılığı olan hastalarda T lenfosit sayısı anlamlı bir şekilde artarken, malign tümöre bağlı tıkanma sarılıklarında drenaja rağmen artış anlamlı değildir. Bu bulgu gastrointestinal malign hastalıklarda hücrel immunitenin deprese olduğunu bildiren çalışmalarla desteklenmektedir(1,8).

Roughneen ve ark. koledok ligasyonu uygulanan ratlarda internal bilier drenajdan bir ay sonra T lenfosit fonksiyonlarının kısmen düzeldiğini bildirmişlerdir (16).

Çalışmamızda hücresele immünite ayrıca PPD deri testi ile değerlendirildi. Çeşitli araştırmalarda, hücresele immünitenin değerlendirilmesi için gecikmiş tipte deri aşırı duyarlılık reaksiyon testleri uygulanmıştır. Çalışmamızda da olduğu gibi deri testleri kolay tatbik edilir, yorumlanması ve T hücre fonksiyonunu göstermesi açısından yararlıdır(11). Araştırmamızdaki PPD sonuçları değerlendirildiğinde malign tümöre bağlı tıkanma sarılığı olanlarda % 94 oranında PPD testi negatif bulunurken, diğer tıkanma sarılıklarında bu oran % 47 olarak bulunmuştur.

Bilier obstruksiyonda, sepsis riskinin artmasının sebebi dalak ve karaciğer retikuloendotelial sistem hücrelerinin bakteri, endotoksin ve immün kompleksleri dolaşımdan yeterince uzaklaştırılmaması ile ilgilidir (4,14).

Rougheen ve ark. ratlarda koledok ligasyonundan sonra polimorfonükleer lökositlerle, pulmoner alveolar makroajaların fagositoz fonksiyonlarında depresyon olduğunu, buna bağlı olarak da postoperatif infeksiyon oranının yüksek görüldüğünü bildirmişlerdir (16).

Humoral immünite, immunoglobulin tayinleri ve B lenfosit yüzey işaretleyicileri (surface markers) ile tayin edilir. Çalışmamızda B hücrelerinin yüzeyel kısımlarındaki immunoglobulinler, floresan veren antiserum ile gösterilmiştir. Serimizde, preoperatif periyotta malign tümöre bağlı tıkanma sarılıklı hastalarda, kontrol grubuna göre Ig G seviyeleri düşük bulunmuş, drenajı takiben hafif yükselme kaydedilmekle birlikte yine de kontrol grubuna göre düşük kalmıştır. Bu bulgu üst gastrointestinal sistem kanserli hastalarda Ig G seviyelerinde önemli düşüşler olduğunu bildiren çalışmalarla desteklenmektedir (1,7,8).

Çalışmamızda malign tümörlü hastalarda preoperatif ve postoperatif Ig M ve A düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte bu düşme istatistiki olarak anlamlı değildir. Gurpreet ve ark.'nın üst gastrointestinal kanserli 38 hastada yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre Ig M ve Ig A'nın daha yüksek olduğu bildirilmiştir(7).

Sonuç olarak, benign ve malign natürlü tıkanma sarılıklarında immün sistemde meydana gelen esas değişiklik T hücre yüzdesinde görülen düşmedir. Bu bulgu PPD negatifliği ile paralellik göstermektedir. Malign tümörlü hastalarda B hücre sayısındaki artış ile Ig G seviyelerindeki düşme de önemli immünolojik bulgulardır.

Kaynaklar

1. Artaş Y, Sözüer EM, Şen M ve ark: Gastrointestinal malign tümörlü hastalıklarda preoperatif ve postoperatif immünolojik değişiklikler. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 4:29-32,1988
2. Armstrong CP, Dixon JM, Taylor TV, Davies GC: Surgical experience of deeply jaundiced patient with bile duct obstruction. *Br J Surg* 71:234--238,1984.
3. Blamey: SL, Fearon KCH, Gimour WH, et al: Prediction of risk in biliary surgery. *Br J Surg* 70:535-538,1983.
4. Bradfield JWB: Control of spillaver: The importance of Kupffer cell function in clinical medicine. *Lancet* II:883-886,1974.

5. Fortner JG, Kim D, Hopkins L, et al: Immunological function in patients with carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 150:215-217,1980.
6. Gianni L, Padova DF, Zuin M, Padola M: Bile acid induced inhibition of the lymphoproliferative response to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen: An invitro study. *Gastroenterol* 78:231-235,1980.
7. Gurpreet S, Das SN, Khanna NN: Immune status in advanced upper gastrointestinal cancer. *J Surg Oncol* 29:43-45,1985.
8. Gürcüoğlu İ, Arıtış Y, Özbal Y, Yeşilkaya Y: Kolon ve rektum adenokarsinomlarında hücresel ve humoral immunité değişiklikleri *Hacettepe Tıp Dergisi* 17:96-1103,1984.
9. Holman JM, Rikkers LF, Moody FG: Sepsis in the management of complicated biliary disorders. *Am J Surg* 138:809-813,1979.
10. Holman JM, Rikkers LF: Biliary obstruction and host defense failure. *J Surg Res* 32:208-213,1982.
11. Kinnert P, Mahiev M: Effect of surgical trauma on delayed type hypersensitivity. *J Surg Res* 34:227-230,1983.
12. Maggime G, De Giacomo C, Scotta MS, et al: Cell mediated immunity in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1:385-389,1982.
13. Pinto M, Kaplun A: Immune status in mice with experimental biliary obstruction. *Clin Immunol Immunopath* 16:396-399,1980.
14. Rogers DE: Host mechanisms which act to remove bacteria from the blood stream. *Bact Rev* 24:50-66,1960.
15. Rola-Pleszczynski M, Hensen SA, Vincent MM, Bellanti JA: Inhibitory effects of bilirubin on cellular immune responses in man. *J Pediatr* 86:690-693,1975.
16. Roughneen PT, Drath DB, Kulkarni AD, Rowlands BJ: Impaired nonspecific cellular immunity in experimental cholestasis. *Ann Surg* 206:578-581,1987.
17. Slade MS, Simmons RL, Yunis E: Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 78:363-372,1975.
18. Vane WD, Redich P, Weber T, et al: Impaired immune function in obstructive jaundice. *J Surg Res* 45:278-293,1988.