

TIKANMA SARILIĞINDA ENDOTOKSEMİ Derleme

Yücel Arıtış*

Özet: Endotoksemi, tıkanma sarılıklı hastalarda morbidite ve mortalitenin major bir sebebi olarak suçlanmıştır. Kolestatiste, safra tuzu akımının olmayışının, barsaklardan bakteriel endotoksinin portal absorpsiyonunu artırarak endotoksemi ve komplikasyonlarına predispozisyon yaratacağı fikri ileri sürülmüştür. Literatürün gözden geçirilmesinde; intestinal safra tuzu akımı eksikliğinin çeşitli teknikler kullanıldığında belirgin portal ve sistemik endotoksemi gelişimine yol açtığını göstermektedir. Bu veriler, obstruktif sarılıkta, endotokseminin patogenezinde alternatif mekanizmaların da işe karıştığını telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tıkanma sarılığı, Endotoksemi

Endotoxemia in Obstructive Jaundice

Summary: Endotoxemia has been incriminated as a major cause of morbidity and mortality in patients with obstructive jaundice. It has been postulated that absence of gastrointestinal bile flow in cholestasis enhances portal absorption of bacterial endotoxin from intestine, thereby predisposing the host to endotoxemia and its complications. According to this review, results from studies failed to demonstrate the development of significant portal or systemic endotoxemia associated with lack of flow of intestinal bile salt using different techniques. These data suggest alternative mechanisms in the pathogenesis of endotoxemia in obstructive jaundice.

Key Words: Obstructive jaundice, Endotoxemia.

Endotoksemi, tıkanma sarılıklı hastalarda postoperatif morbidite ve mortalitenin major bir sebebi olarak suçlanmaktadır(3). Gram negatif bakterilerin toksik litik ürünlerinin sistemik olarak mevcudiyeti, kolestatikli hastalarda görülen renal, hepatik, hemodinamik ve koagulasyonla ilgili bozuklukların patogenezinde önemli rol oynamaktadır(1,5). Daha önce yapılan çalışmalarda tıkanma sarılıklı hastalarda postoperatif endotoksemi insidensi % 50-75 olarak gösterilmiştir (3,18).

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü

Tıkanma sarılıklı hastalarda, endotoksemiye yol açan patojenik mekanizma hakkında çok az bilgi vardır. İntestinal kanalda oluşan bakteriel endotoksinin portal absorpsiyonunda artma (3,11), kolestatikte Kupffer hücre fonksiyonunda depresyon (4,6,8), bu komplikasyonun gelişiminde önemli faktörler olarak düşünülmüştür. Daha önceki çalışmalara dayanılarak, gastrointestinal kanala dökülen safra tuzlarının, bakteriel endotoksinin portal absorpsiyonuna karşı önemli bir immunolojik barrier oluşturdukları bildirilmiştir(3,5,11). Ancak bu konuda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar birbirine zıt sonuçlar vermişlerdir(7,16).

Roughneen ve ark'nın yaptıkları eksperimental çalışmada, gastrointestinal kanala safra akımının olmamasının, obstruktif sarılıktaki endotokseminin patogenezine olan etkisi araştırılmıştır(15).

Benign ve malign natürlü tıkanma sarılıklı hastalarda hücrel ve humoral immunité değişikleri ise grubumuz tarafından incelenmiştir(2).

Bu makalenin amacı konu ile ilgili yeni yayınları da gözden geçirerek, cerrahi kolestatikte gelişebilen endotoksemiye yol açan faktörleri açığa çıkarabilmektedir.

Tartışma

Obstruktif sarılıklı hastalarda renal, kardiovaskuler ve hepatik bozuklukta, ayrıca koagulasyonla ilgili değişiklerin patogenezinde major faktör olarak endotoksemi suçlanmıştır (1,3,5,18).

Daha önceki çalışmaların sonuçlarına göre gastrointestinal safra tuzu akımı, intestinal lümende oluşan bakteriel endotoksinin absorpsiyonunu inhibe eder, böylece bu çok zararlı toksinin portal sirkulasyondan içeri girmesi engellenmiş olur(3,11).

Koledoğun obstruktif lezyonlarında safra tuzu akımının olmaması, bakteriel lipopolisakkaridlerin intestinal trakt'tan splanknik absorpsiyonuna yardımcı olur (3,6,8,11). Tıkanma sarılıklı hastalarda sistemik endotokseminin gelişmesinde, bakteriel endotoksinin portal absorpsiyonunun artması yanında buna Kupffer hücre fonksiyonundaki yetmezliğin de eşlik ettiği düşünülmektedir (4,6,8,10).

Eksperimental çalışmalarda, safra tuzlarının endotoksininin molekül kompleksi üzerine direkt deterjan etkisi gösterilmiş ise de bu bulgu in vitro olarak doğrulanmamıştır(15).

Bu sonuçlardan hareketle, tıkanma sarılıklı hastalarda postoperatif endotoksemiye önlemek için preoperatif olarak safra tuzlarının oral olarak verilmesi önerilmiştir. Ancak elde edilen sonuçlar arasında zıtlıklar vardır (3,7,16). Kolestatik sarılıklı hastalarda postoperatif renal fonksiyon bozukluğuna engel olma yönünden safra tuzlarının tedavi edici etkisini doğrulayan başka yazarlar da vardır (3,7,11). Buna mukabil kontrollü klinik çalışmalarda, preoperatif safra asit tedavisinin, preoperatif, perioperatif veya postoperatif endotoksemi ve postoperatif renal yetmezlik insidensini azaltmadığını gösteren araştırmalar da vardır (16).

Bu birbirine zıt raporlar karşısında konuya açıklık getirebilmek için Roughneen ve ark'da deneysel bir çalışma yapmışlardır(15). Burada bakteriel endotoksini tayin için konvansiyonel tekniklere ilaveten yeni kantitatif kromojenik yöntemler de kullanılmıştır. Dişi sıçanlar iki gruba ayrılarak, bir grupta koledok bağlanırken, diğer grupta sham (taklit) operasyon yapılmıştır. Serum total bilirubini, serum safra asidi ve intestinal safra asit konsantrasyonları 7,14 ve 21. postoperatif günlerde tayin edilmiştir. Aynı günlerde yukarıda belirtilen yöntemlerle endotoksin tayinleri yapılmıştır. Tıkanma sarılıklı hayvanlarda, serum bilirubin ve safra asitleri konsantrasyonları artarken, 7.14. ve 21.günlerde intestinal safra asit seviyeleri düşmüştür. Burada koledoğu bağlı olan hayvanlarda portal veya sistemik bir endotoksemi gelişmediği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre gastrointestinal kanal safra tuzlarının eksikliğinin intestinal olarak oluşan endotoksinin portal obstruksiyonunu artırdığı yolundaki görüşler reddedilmekte ve tıkanma sarılıklarında endotokseminin patogenezini açıklamak için alternatif mekanizmalar üzerinde çalışma yapma gereği vurgulanmaktadır(15).

Enterik patogenlere karşı, lokal ve sistemik defans mekanizmalarında yetmezlik hususu önemlidir(8,17). Klinik ve deneysel çalışmalar, Kupffer hücre fonksiyonundaki yetmezliği göstermiştir (4,6).Ekstrahepatik kolestatikte, sirkulasyondaki bakteriel patogenlerin eliminasyonunda Kupffer hücre yetmezliği kritik bir faktör olarak gözükmektedir(6,8).

Tıkanma sarılıklarında ayrıca spesifik ve nonspesifik selüler immun mekanizmada derin bir supresyon olduğu bildirilmiştir (2,10,13,14). Bu sonuçlara göre, tıkanma sarılıklarında enterobakterial enfeksiyona karşı lokal ve sistemik defans mekanizmalarında ve immun sistemde yetmezlik olmaktadır.

Grubumuz tarafından yapılan çalışmada (2) maligniteye bağlı safra yolları obstruksiyonlu 15 sarılıklı hasta ile, benign obstruktif sarılıklı diğer 15 hastada immunolojik durumlar preoperatif ve operatif safra drenajından 7 gün sonra tayin edilmiştir. Araştırmamızda T lenfosit sayısı ve PPD'ye karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla kontrol edilen hücresel immunité sarılıklı hastalarda hem preoperatif periodlarda hem de drenajdan sonra kuvvetli derecede depresyonlar gösterdi (2). İmmun sistemin humoral komponenti ise B lenfosit sayısı ve tek radial immunodiffüzyon tekniği ile serum immunoglobulinlerinden G,M ve A'nın kantitatif tayinleriyle incelendi. Kanseri hastalarda preoperatif ve postoperatif periodlarda, serum immunoglobulin G seviyelerinde azalma ile B hücre sayısındaki artma sık görülen tutarlı değişiklikler olarak gözlemlendi(2).

Gram negatif patogenlerin sistemik sirkulasyona kaçması ve daha sonra proliferasyonu, sarılıklı hastalarda endotoksemiye ve ilgili komplikasyonları artırmaktadır(12). Kolestatik ratlarda, kontrol ratlara göre, eksperimental peritonite bağlı mortalite oranı artmaktadır(13). İmmun sistemdeki değişiklikler nedeniyle, endotoksinin eliminasyon kapasitesindeki düşme sonucu endotoksemi olmaktadır (14,15).

Tedavide Polimixin B, endotoksin antagonisti ve safra tuzları kullanılmış ancak zıt sonuçlar elde edilmiştir (5,9,16). Kolestatik sarılıklı hastalarda, endotoksemi gelişmesinde temel mekanizma immun fonksiyon bozukluğu olduğuna göre, RES, nötrofil ve lenfositlerdeki fonksiyon bozukluğunu tersine çevirmede ve bu hastalarda gelişecek endotoksemi ve diğer komplikasyon oranlarını azaltmada koledok dreanjı etkili bir yöntemdir (2,14).

Roughnen ve ark. koledok ligasyonu uygulanan ratlarda internal bilier drenajdan bir ay sonra T lenfosit fonksiyonlarının kısmen düzeldiğini bildirmişlerdir(14). Grubumuzun yaptığı araştırmada ise benign natürlü tıkanma sarılıklarında drenajdan bir hafta sonra T lenfosit sayımında artış gözlenmiştir (2).

Sonuç olarak, ekstrahepatik kolestasis, tek başına hücrel immunitede azalmaya sebep olabilmektedir. Bu T lenfosit fonksiyon bozukluğunun nedeni, karaciğer fonksiyonlarının bozulması ve barsaklara safra asitlerinin akması ile ilgilidir. Birbirleriyle ilişkili olan bu değişik faktörler bir araya gelerek endotoksemiye yol açabilmektedir.

Kaynaklar

1. Allison MEM, Prentice CRM, Kennedy AC, Blumgart LH: Renal function and other factors in obstructive jaundice. *Br J Surg* 66:392-397,1979.
2. Aritaş Y, Can İ, Kılıç H, ve ark: Tıkanma sarılığı olan hastalarda preoperatif ve postoperatif immunolojik değişiklikler.*Erciyes Tıp Dergisi* 12:36-43,1990
3. Bailey ME,: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice.*Br J Surg* 63:774-778,1976.
4. Bradfield JWB: Control of spillover: The importance of Kupffer cell function in clinical medicine. *Lancet* II:883-886,1974.
5. Cahill CJ: Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice. The role of bile salts.*Br J Surg* 70:590-595,1983.
6. Drivas G, James O, Wardle N: Study of reticuloendothelial phagocytic capacity in patients with cholestasis. *Br Med J* I: 1568-1569,1976.
7. Evans HJR, Torreabla V, Hudd C, et al: The effect of preoperative bile salt administration on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 69:706-708,1982.
8. Holman JM, Ridders LF: Biliary obstruction and host defense failure. *J Surg Res* 32:208-213,1982.
9. Ingoldby CJ. The value of polymixin B in edotoxemia due to experimental obstructive jaundice and mesenteric ischemia. *Br J Surg* 67:565-567,1980.
10. Katz S, Grosfield JL, Gross F, et al: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. *Ann Surg* 199:14-20,1984.

11. Koscar LT, Bertok L, Varteres V: Effect of bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats. *J Bacteriol* 100:220-223,1969.
12. Kuratsune H.: The relationship between endotoxin and the phagocytic activity of the reticuloendothelial system. *Hepatogastroenterology* 30:79-82,1983.
13. Pinto M, Kaplun A: Immune status in mice with experimental biliary obstruction. *Clin Immunol Immunopath* 16:396-405,1980.
14. Roughneen PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, et al: Impaired specific cellular immunity in extrahepatic cholestasis and its reversibility by internal biliary drainage. *J Surg Res* 41:113-125,1986.
15. Roughneen PT, Kumar SC, Pellis NR, Rowlands BJ: Endotoxemia and cholestasis. *Surg Gynecol Obstet* 167:205-210,1988.
16. Thompson JN, Cohen J, McConnell JS, et al: A randomized controlled trial of preoperative oral Ursodeoxycholic acid in obstructive jaundice. *Abstract Br J Surg* 72: 1027,1985.
17. Vane WD, Redich P, Weber T, et al: Impaired immune function in obstructive jaundice. *J Surg Res* 45:287-293,1988.
18. Wardle EN, Wright NA: Endotoxin and acute renal failure associated with obstructive jaundice. *Br Med J* 4:472-474,1970.