

## BİLİYER OBSTRÜKSİYONUN FİZYOPATOLOJİSİ VE FAGOSİTİK FONKSİYONA ETKİSİ

### The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic function

Yücel Artaş<sup>1</sup>, Nusret Akyürek<sup>2</sup>

**Özet:** Tıkanma sarılıklı hastalarda septik komplikasyonlar ve multisistem yetmezliği sık olarak görülür. Ancak sarılıklı hastaların sepsise yatkın olmalarının kesin mekanizması açık değildir. Tıkanma sarılığında etkili fagositozun iki temel elemanında (kemotaksis ve intrasellüler killing) defekt görülmüştür. Aynı zamanda, safranin barsak lümeninden tam olarak sapsması endojen bakteriel florada değişikliklere, mukozal bütünlük kaybına ve endotoksin inaktivasyonunda azalmaya yol açar, sonuç olarak portal bakteriyemi, endotoksemi ve mezenterik lenf nodlarına translokasyonda artma meydana gelir. Karaciğer metabolik olarak yetersiz ve RES fonksiyonu normal olduğundan karaciğerin yükü artar. İntrabilyer bakterilerin hepatik klirensinde azalma kolanjit gelişimine neden olabilir. Portal bakteriyeminin RES'le yetersiz kontrolü, bakterilerin dağılmasına, daha sonra sistemik bakteriyemi oluşmasına ve bu organizmaların akciğerlerde toplanmasına neden olur ve buna bağlı olarak pulmoner disfonksiyon veya pnömoni meydana gelir.

**Anahtar Kelimeler:** Tıkanma sarılığı, Multisistem yetmezlik, Sepsis

**Summary:** Septic complications and multisystem deficits are frequently seen in patients with obstructive jaundice. The precise mechanisms for understanding the susceptibility of the jaundiced patients to sepsis are, however, not clear. Defects in two main elements of effective phagocytosis (chemotaxis and intracellular killing) have been demonstrated in obstructive jaundice. At the same time, complete diversion of bile from the gut lumen causes changes in the endogenous bacterial flora, loss of mucosal integrity and decreased endotoxin inactivation, resulting in portal bacteremia, endotoxemia and increased translocation to mesenteric lymph nodes. This increased load comes at a time when the liver is metabolically impaired and RES function is abnormal. Decreased hepatic clearance of intrabiliary bacteria may contribute to the development of cholangitis. Inadequate RES control of portal bacteremia results in "spill over" with subsequent systemic bacteremia and localization of organisms in the lungs where they may contribute to pulmonary dysfunction or pneumonia.

**Key Words:** Obstructive jaundice, Multisystem deficit, Sepsis

Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyona bağlı sarılıklı hastalarda postoperatif komplikasyon ve ölüm oranları yüksektir. Komplikasyonların çoğu infeksiyöz tabiattadır. Tıkanma sarılığında safra tuzlarının bilinen sitotoksitesi ve yüksek düzeydeki intrasellüler bilirubinin şüpheli toksitesi sistemik komplikasyonlarda mediyatör rol oynar. Son zamanlarda barsak florasında ve barsağın mukozal bütünlüğündeki değişikliklerin

ve makrofaj-immün sistem ilişkilerinin de bu komplikasyonlardan sorumlu olabileceği bildirilmiştir.

Bu derlemede mekanik biliyer obstrüksiyondaki major klinik komplikasyonların fizyopatolojisi gözden geçirilmektedir.

**Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonun sistemik komplikasyonları**

Tedavi edilmeyen obstrüktif sarılıklı kolanjit, koagülasyon defektleri ve biliyer fibrozisten siroza

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Genel Cerrahi, Prof. Dr.<sup>1</sup>, Y. Doç. Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 18 Ocak 1995

kadar giden karaciğer hasarı görülür(1,2). Preoperatif incelemelere, postoperatif bakımdaki ilerlemelere ve obstrüktif sarılığın cerrahi olarak ortadan kaldırılmasına rağmen mortalite oranı %10-25, major komplikasyon oranı %56 olarak devam etmektedir (2-4). Postoperatif komplikasyonların çoğu sepsis, renal yetmezlik ve pulmoner disfonksiyonla ilgilidir. Bunlara ek olarak yara iyileşmesinde gecikme ve eviserasyon sık olarak görülür(5).

Derin sarılığı olan hastalarda postoperatif renal yetmezlik insidansı çok yüksektir(6-9). Postoperatif kreatinin klirensindeki azalma, preoperatif serum bilirubin değerleriyle yakından ilgilidir. Bu mekanizmayı izah eden olaylar şunlardır: Hemodinamik değişiklikler ve şoka karşı hassasiyetin artması, anoksi, bilirubin ve safra asitlerinin direkt toksik etkileri, Ig A ve IgG ihtiva eden immün komplekslerin toplanması ve sistemik toksinlerde artma(4,7,8,10-12). Tıkanma sarılığına eşlik eden hemodinamik değişiklikler, posthemorajik hipotansiyon ve dolayısıyla akut tübüler nekroza yol açabilir(9,13). Sarılıklı hayvanlar iskemik renal injuriye çok hassastırlar(11). Atrial natriüretik peptidin artmasına bağlı olarak az içme ve az yeme sonucu volüm depleasyonu oluşur(12). Köpeklerde koledok'un vena kava'ya anastomozuyla elektron dens materyalin böbreklerde glomerüler bazal membran bölgesinde ve Bowman alanında toplandığı tespit edilmiştir(6). Bu materyal ışık mikroskobunda sarımsı pigment şeklinde dikkati çeker. Bilirubin ve diğer safra pigmentleri direkt toksik etki gösterirler veya anoksi+hipotansiyonun renal etkilerini artırır(9). Biliyer obstrüksiyonlu insan ve hayvanlarda sistemik endotoksemi görülür, bunu sebebi portal venöz kandan endotoksin klirensinin azalması veya gastrointestinal trakta endotoksin absorpsiyonunda artmadır(8,14). Eksojen safra tuzlarının(Na deoxycholate) oral olarak verilmesiyle renal fonksiyonlarda olan gelişme, safra tuzlarının intraluminal endotoksini bağlama ve inaktive etme özelliği ile izah edilebilir(7).

Obstrüktif sarılıklı hastalarda kardiovasküler instabilite ve hipotansiyon + şok'a predispozisyon bildirilmiştir(9). Norepinefrin ve Angiotensin II'ye cevap iyi değildir ve sistemik vazodilatasyon

vardır(15). Koledoko-kaval anastomoz yapıldığında sol ventriküler ejeksiyon safhası kısalmış, buna bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonunda belirgin bir azalma tespit edilmiştir(16). Buna ek olarak izole rat kalp modelinde safra asitleri miyokardiyal kontraktiletiyi azaltmaktadır(16).

Özellikle maligniteye bağlı sarılıklarda, tıkanma sarılığının uzun sürmesi halinde iştahsızlık ve kilo kaybı görülmektedir. Az sıvı alma sonucu ve safra tuzlarının diüretik etkisiyle kilo kaybı olur(12). Ratlarda safra kanalı ligasyonundan sonra serum albumini ve hematokriti düşer ve düşük devam eder, ancak bu değişiklikler internal biliyer drenajla tersine çevrilebilir(17). İnsanlarda uzun süreli obstrüktif sarılıklarda düşük albumin ve hematokrit seviyeleriyle sıklıkla karşılaşılır(10). Anemi bilirubine bağlı hemolizle ilgilidir(16).

Sarılıklı hastalarda, yara açılması ve herni insidansı yüksektir(5). Sarılıklı hayvanlarda, yara iyileşmesinin erken safhalarında fibroblast ve makrofaj infiltrasyonunda azalma olur(5). Gastrik sütür hatlarının iyileşmesinde angiogenesis gecikir. Yara hidroksiprolin düzeyleri kontrol grubundan farklı değildir(5). Safra asitlerinin ve serbest bilirubinin sitotoksik etkilerinin yetersiz yara iyileşmesi üzerine tesiri olup olmadığı bilinmemektedir(18).Sarılıklı ratlarda oral taurocholate abdominal duvar yarasının patlama gücünü belirgin olarak artırmaktadır(5).

Karakteristik koagülasyon bozuklukları görülür. Bilindiği üzere Vit K; Faktör II, VII, IX ve X 'un sentezi için esansiyel bir kofaktördür, barsaktan absorpsiyonu için safra tuzlarına ihtiyaç gösterir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde hipofibrinogenemia siktir (19). Hiperfibrinolisis (plasminojen aktivatörlerinin kötü temizlenmesine bağlı) sık olarak dissemine intravasküler koagülasyonla birlikte(20). Splenomegali veya DIC'e sekonder olarak trombositopeni gelişebilir. Zaman içerisinde, siroz ve karaciğer yetmezliği sonucu, karaciğerde imal edilen pıhtılaşma faktörlerinin seviyesi düşer ve koagülopati K vitamini tatbikine refrakter bir hal alır(3).

Safra kesesi ve koledok, taş yoksa normalde sterildir(3). Koledokolitik yazıste pozitif kültür

insidansı %75-90'dır(3,21). Biliyer obstrüksiyon ve bakteriel proliferasyon kolanjite neden olur. Kolanjit, hafif seyreden assendan kolanjit şeklinde olabileceği gibi akut süpüratif kolanjit şeklinde de kendini gösterebilir. Biliyer obstrüksiyonun cerrahi veya girişimsel radyolojik tekniklerle ortadan kaldırılmaması halinde süpüratif kolanjite mortalite oranı %100'dür. Cerrahiye rağmen mortalite %20-50'dir(1,3). En sık görülen organizmler başta E.coli olmak üzere enteriktir. Klebsiella, psödomonas ve enterokok'lar da sık görülen bakterilerdir(22,23). Süpüratif kolanjite mortalite oranının yüksek görülmesinin sebebi genellikle sistemik bakteriyemi görülmesindedir (10). Safra yollarında basınç altında bulunan maddeler hem hematogen yolla(hepatik sinüzoid yolu), hem de karaciğerdeki lenf alanları ile(daha sonra duktus torasikusa ulaşacaktır) sirkülasyona ulaşacaktır(24). Lenfatik alanlara girip düşük intrabilyer basınçta da gerçekleşir. Safra yolları obstrüksiyonunun ortadan kaldırılmasına ve uygun antibiyotiklere rağmen komplikasyonlar sıktır. Bir seride proksimal ekstrahepatik safra yollarında taş dışı lezyonlara bağlı obstrüksiyon nedeniyle ameliyat geçiren hastaların %72'sinde postoperatif septik komplikasyonlar gelişmiştir(1). Bunların %31'i sepsisin ortadan kaldırılabilmesi için ilave operatif girişime ihtiyaç göstermişlerdir. Ölümünün çoğu malign hastalarda görülmektedir (1,3).

Tıkanma sarılığının cerrahi olarak ortadan kaldırılmasına rağmen kolanjit olmasa dahi mortalite oranları yüksektir. Bildirilen mortalite oranları %8-20'dir(1). Operatif mortalitenin artmasıyla korele edilebilecek faktörler ortaya konulmaya çalışılmıştır. Elektif cerrahide; yaşlılık, malign tümör mevcudiyeti, uzun süren hastalık nedeniyle oluşan anoreksi ve malnutrisyon mortaliteyi artırmaktadır. Total bilirubin düzeyinin %20 mg'ın üstünde olması yine mortaliteyi artırmaktadır(1). Diğer risk faktörleri, düşük hematokrit ve düşük preoperatif serum albumin düzeyleridir. Pankreas kanserli hastalarda anormal glukoz tolerans testi mortalitenin habercisidir. Preoperatif olarak biliyer drenaj ve nutrisyonel defisitlerin ortadan kaldırılmasıyla karaciğerin fonksiyonel kapasitesi düzeltilmeye çalışılır. Preoperatif biliyer dekompresyon morbidite ve mortalite oranını düşürmektedir (25). Buna mukabil bu teknik invazivdir ve bilirubin

seviyelerinin düşmesi beklendiği için preoperatif bir gecikmeye de neden olur. Son zamanlarda nonoperatif biliyer dekompresyon metodlarının komplikasyonlarının belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir(25). Günümüzde nonoperatif biliyer drenaj malign obstrüksiyonlu bazı seçilmiş vakaların paliyatif tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Biliyer obstrüksiyonda görülen fizyolojik değişiklikler, toplu halde Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Biliyer obstrüksiyonda fizyolojik değişiklikler

**KARACİĞER:**

- \* Protein sentezinde azalma
- \* Koagülasyon faktörlerinin sentezinde azalma
- \* Hepatosit mikrosomal P-450'de azalma
- \* Portal venöz basınçta artma
- \* Total hepatik kan akımında azalma
- \* Kolanjit
- \* Kolanjio-venöz ve kolanjio-lenfatik reflüde artma

**BARSAK:**

- \* İntraluminal safra tuzlarında azalma
- \* İntraluminal IgA'da azalma
- \* Mukozal bütünlükte azalma
- \* Bakteri sayısında aşırı artma, florada değişiklik
- \* Bakteriel translokasyonda artma
- \* Portal venöz kanda bakteri ve endotoksin
- \* K vitamini absorpsiyonunda azalma

**KARDİOVASKÜLER SİSTEM:**

- \* Hipodinamik sirkülasyon
- \* Kan volümünde azalma
- \* Myokardial kontraktilitede azalma
- \* Norepinefrin ve Angiotensin II'ye cevapta azalma
- \* Sistemik vazodilatasyon

**RENAL:**

- \* Pigment ve immün komplekslerin glomerüler ve bazal membranda toplanması
- \* İskemiye duyarlılıkta artma

**SİSTEMİK KAN:**

- \* Bilirubinde artma
- \* Safra tuzlarında artma
- \* İmmünglobulin A'da artma
- \* Koagülasyon faktörlerinde azalma
- \* Hiperfibrinolis
- \* Kolesterol, trigliserid ve lipoprotein X'te artma
- \* Endotoksemi

**DİĞERLERİ:**

- \* Yara iyileşmesinde azalma

### Fagositik fonksiyon ve RES

İntravenöz olarak injekte edilen koloidal boyalar veya India boyası karaciğer, dalak ve kemik iliğinin özellikle venöz sinüzoidlerini çevreleyen hücrelerinde toplanır(26). Aschoff ilk defa bu mezenkimal kaynaklı fagositlere genel olarak RES ismini vermiştir(26). Normalde injekte edilen partikülataın %70-80'i karaciğer tarafından temizlenir. Karaciğer ve dalak birlikte total klirensin %85-95'ini sağlar(27). Hepatik sinüzoidleri saran fagositik hücrelere Kupffer hücreleri denir. Komşu endotelial hücrelere göre daha büyük, daha oval nükleusludur. Sitoplazmasında amorf debris veya demir bulunduran multiple fagositik vakuollerden oluşur.

Biliyer obstrüksiyonda RES açısından iki önemli oluşum bakteriler ve endotoksindir. Normal kişilerde de her ikisi portal ven kanında tespit edilmiştir. Normal şartlarda bu maddeler yeterli hepatik klirens nedeniyle sistemik dolaşımında tespit edilemez. Portal venöz kandaki endotoksinin, gastrointestinal kanal lümeninden translokasyonla geldiği kabul edilmektedir. Köpeklerde portal bakteriyemi normaldir, sirotik insanlarda da tespit edilebilmektedir(14,28).

Endotoksin, bakterinin hepatik klirensini azaltır ve barsak lümeninden translokasyonu artırır. Safra tuzlarının endotoksinle bağlanması ve endotoksini inaktive etmesi, mekanik biliyer obstrüksiyonda ise barsakta safra tuzlarının bulunmaması, indirekt olarak endotoksinin V. porta'ya translokasyonunu artırır(29). Bundan başka, safranin barsakta bulunmaması, fazla miktarda endotoksin imal eden bakterilerin barsakta aşırı derecede çoğalmalarına neden olur, dolayısıyla hepatik yetmezlik halinde fazla miktarda endotoksin absorbe olur(19). Endotoksinle aktive kupffer hücreleri mikrovasküler trombosise yol açarlar, sirkülasyondaki endotoksinin sistemik etkisiyle renal ve pulmoner disfonksiyon meydana gelir, biliyer obstrüksiyonda mortalitenin artmasında bu da sorumludur(30). Endotoksin Kupffer hücresinin pinositozisini inhibe eder, belki bu basit bir aşırı yüklenmedir. Ancak, hassas kantitatif endotoksin tayinlerinde tıkanma sarılıklı ratlarda sistemik veya portal kanda yüksek endotoksin seviyelerinin

mevcudiyeti gösterilememiştir(28,29).

### Biliyer obstrüksiyonda fagositik fonksiyon

Obstrüktif sarılıkta RES fonksiyonu hakkında bilgi edinmek için non bakteriel partiküllü test maddeleri kullanılmıştır. Bunlardan biri de koloidal karbondur(1). Koloidal karbon klirensi tıkanma sarılığında itibaren 3 hafta süreyle yetersizdir(30). Bu sonuç klinikle de uyumludur. Biliyer obstrüksiyonlu insanlarda, karaciğer-dalak sintigrafilerinde radioizotopun karaciğer tarafından tutulması azalmıştır(5). İn vitro olarak da safra asitleri Kupffer hücresinin pinositozisini inhibe etmektedir(30).

Obstrüktif sarılıkta septik komplikasyonların görülmesi ve portal vende bakteriyeminin mevcudiyeti bakteri injeksiyonuyla yapılan klirens çalışmalarını enteresan hale getirmiştir(21,31). Katz'ın (31) yaptığı çalışmada kandan E. coli'nin klirensi, sarılıklı ve kontrol ratlarda bir fark göstermezken, sarılıklı ratlarda karaciğerde daha az lokalizasyon olurken, akciğerde daha fazla toplanma olmuştur. Canlı bakterilerin akciğere sekestrasyonu devamlı bir sepsis kaynağı oluştururken pulmoner disfonksiyona da yol açar(21,31).

Bir diğer çalışmada endotoksinin intraperitoneal tatbikiyle normal ratlarda hepatik RES fonksiyonları deprese olmaktadır(31). Biliyer obstrüksiyonda sirkülasyonda artan endotoksin düzeyleri RES disfonksiyonunu artırabilir(21). Cardosa ve ark'na (21) göre köpeklerde tıkanma sarılığını takiben safrada artan bakteri konsantrasyonu belkide kolanjitin sebebidir.

Subkutan bakteri inokülasyonunda PMN kemotaksisi, fagositoz ve intrasellüler kiling mekanizması çalışmaktadır(32). Bu kritik fonksiyonlardan kemotaksis ve fagositozis, tıkanma sarılıklı ratlarda deprese olmaktadır. Bakterilerin injeksiyonunda takriben %70-80 bakteri hepatik Kupffer hücreleri tarafından, geri kalanı ise dalak ve akciğer tarafından tutulmaktadır(23). Tıkanma sarılıklılarında organizmalar, solid RES organları arasında dağılım gösterirler. Radyoizotoplar kullanılarak

yapılan lokalizasyon çalışmalarında karaciğerde daha az aktivite saptanırken akciğer ve dalakta tutulum artmıştır(23). Bakteriyeminin devam etmesi halinde canlı organizmalar solid organlardan ayrılır, bu fagositozun etkisiz olduğunun bir delilidir. İntestinal bakterinin mezenterik lenf nodlarına translokasyonu koledok ligasyonunda artmıştır(14).

Kolanjitin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Patolojik şartlarda her ne kadar safrada bakteri bulunur ise de karaciğerde hakiki bakteriel kolonizasyon son derecede nadirdir. Elektron mikroskopik çalışmalar hariç, İV bakteri injeksiyonunda karaciğer kültürlerinde üretilen bakterilerin kaynağının Kupffer hücresi, hepatik parankima, safra yolları veya hepatik sinüzoidlerden hangisinden olduğu açıkça anlaşılamaz. Kolanjitte infeksiyon girişi assendan, hematogen veya lenfatik yollardan olabilir. İnfeksiyonun assendan girişi gastrointestinal yoldan biliyer sisteme bakterilerin göçü ile olabilir. Eğer obstrüksiyon inkomplet veya intermittant ise

taş gibi yabancı cisim bulunması halinde bu mümkündür(14). Tanaka'nın (33) yaptığı çalışmalarda tıkanmış biliyer ağaç içine injekte edilen bakterilerin klirensinin yetersiz olması, safra içinde direkt bakteriyel kolonizasyon olduğu fikrini destekler. Çekal vene bakteri injeksiyonundan sonra tıkanmış biliyer ağaçta aynı organizmalar tespit edilmiştir. Kolanjitte portal bakteriyemi önemli bir kaynaktır. Kolanjitin kendisi de kan-safra bariyerini yıkarak bakteriyemiye neden olabilir. İntrabiliyer basıncın artmasına bağlı olarak kolanjio-venöz reflünün olduğu mikrokolanjiografi ile gösterilmiştir (22). Biliyer duktuliden pasaj direkt olarak disse mesafelerine ve sinüzoidlere olmaktadır. Daha düşük intrabiliyer basınçlarda dahi duktus torasikusa açılan lenfatikler aracılığıyla venöz sisteme geçiş olmaktadır(24). Çekal ligasyon ve delme işlemiyle peritonit oluşturulan tıkanma sarıklı ratlarda mortalite oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalarda internal biliyer drenaj mortalite oranını azaltırken, eksternal biliyer drenaj etkili olamamıştır(17).

#### KAYNAKLAR

1. Holman JM, Ridders LF, Moody F. Sepsis in the management of complicated biliary disorders. *Am J Surg* 1979; 138:809-814.
2. Zimmermann H, Reichen J, Zimmermann A, et al. Reversibility of secondary biliary fibrosis by biliodigestive anastomosis in the rat. *Gastroenterology* 1992; 103: 579-584.
3. Armstrong CP, Dixon JM, Taylor TV, Davies GC. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br J Surg* 1984; 71:234-237.
4. Bomzon A, Finberg JP, Tavbin D, et al. Bile salts, hypotension and obstructive jaundice. *Clin Sci* 1984; 67:177-180.
5. Armstrong CP, Dixon JM, Duffy SW. Wound healing in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1984;71:267-270.
6. Arhelger RB, Davis JT, Evers CG, et al. Experimental cholemia in dogs: Electron microscopy of glomerular lesions. *Arch Path* 1970; 89:355-60.
7. Cahill CJ, Pain JA, Bailey ME. Bile salts, endotoxin and renal function in obstructive jaundice. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:512-517.
8. Ding JW, Nassberger L, Anderson R, Benmarg S. Macrophage dysfunction and reduced metabolic response in experimental obstructive jaundice. *Eur J Surg* 1994; 160:437-442.
9. Green J, Beyar R, Bomzon L, et al. Jaundice, the circulation and the kidney. *Nephron* 1984; 37:145-49.
10. Arıtış Y, Can İ, Kılıç H, ve ark. Tıkanma sarılığı olan hastalarda preoperatif ve postoperatif immünolojik değişiklikler. *Erciyes Tıp Dergisi* 1990; 11:36-43.
11. Greve J, Maessen JG, Tiebosch T, et al. Prevention of postoperative complications in jaundiced rats: Internal biliary drainage versus oral lactulose. *Ann Surg* 1990; 212:221-26.
12. Valver J, Martinez-Rodenas F, Pereira JAM.

- Rapid increase in plasma levels of atrial natriuretic peptide after common bile duct ligation in the rat. *Ann Surg* 1992; 216:555-560.
13. O'Neill P, Wait RB, Kahng KU. Obstructive jaundice and renal failure in the rat: The role of renal prostaglandins and the renin-angiotensin system. *Surgery* 1990; 108:356-360.
  14. Deitch EA, Sitting K, Li M, et al. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159:79-83.
  15. Gali D, Blendis LM, Bomzon A. Vascular reactivity in reversible experimental obstructive jaundice. *J Surg Res* 1987; 42:242-245.
  16. Green J, Beyar R, Sideman S, et al. The jaundiced hearth: A possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice. *Surgery* 1986; 100:15-19.
  17. Gouma DJ, Coelho JCU, Schlegel JF, et al. The effect of preoperative internal and external biliary drainage on mortality of jaundiced rats. *Arch Surg* 1987;122:731-735.
  18. Taube M, Elliot P, Ellis H. Toxicity of bilirubin and bilirubin diglucuronide to rat tissue culture fibroblasts. *Eur Surg Res* 1988; 20:190-194.
  19. Kocsar L, Bertok L, Verteresz V. effect of bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats. *J Bacteriol* 1969; 100:220-225.
  20. Maier RV, Hahnel GB. Potential for endotoxin-activated Kupffer's cell to induce microvascular thrombosis. *Arch Surg* 1984; 119:62-67.
  21. Cardoso V, Pimenta A, Carreiea da Fonseca J. The effect of cholestasis on hepatic clearance of bacteria. *World J Surg* 1982; 6:330-334.
  22. Kang HS, Lee Y, Park JH, et al. Microcholangiography: Normal microbiliary system and its alteration after extrahepatic bile duct obstruction. *Invest Radiol* 1989; 24:451-458.
  23. Scott-Conner CEH, Bernstein JM, Scher KS, Mack ME. The effect of biliary obstruction on a gram-negative bacteremic challenge. *Surgery* 1986; 99:679-684.
  24. Stewart L, Pellegrini CA, Way LW. Cholangiovenous reflux pathways as defined by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Am J Surg* 1988; 155:23-30.
  25. Mc Pherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF, et al. Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage. *Br J Surg* 1984; 71:371-374.
  26. Karnovsky ML. Metchnikoff in Messina-A century of studies in phagocytosis. *N Eng J Med* 1981;304:1178-1183.
  27. Saba T. Physiology and pathophysiology of the reticuloendothelial system. *Arch Int Med* 1970; 126:1031-1036.
  28. Nolan JP, Hare DK, Mc Devitt JJ, Ali V. In vitro studies of intestinal endotoxin absorption. *Gastroenterology* 1977; 72:434-437.
  29. Pain JA, Bailey ME. Prevention of endotoxemia in obstructive jaundice- A comparative study of bile salts. *HPB Surg* 1988; 1:21-25.
  30. Drivas G, James O, Wordle N. Study of reticuloendothelial phagocytic capacity in patients with cholestasis. *Br M J* 1976; 1:1568-1572.
  31. Katz S, Gross K, Plager D, et al. Adverse effect of endotoxin on hepatic bacterial clearance. *Gastroenterology* 1983; 84: 1378-1382.
  32. Andy OJ, Grogan JB, Griswold JA, Scott-Conner CEH. Peritoneal neutrophil chemotaxis is impaired in biliary obstruction. *Am Surg* 1992; 58:28-32.
  33. Tanaka N, Christensen P, Ryden S, et al. Biliary obstruction and susceptibility to biliary sepsis in rats. *Res Exp Med* 1985; 185:115-120.