

# Tıkanma Sarılığının Fizyopatolojik Sonuçları

## PHYSIOPATHOLOGIC RESULTS OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Erdem NALBANT\*, Yavuz KAYA\*\*, Eray KARA\*\*\*, Teoman COŞKUN\*\*\*\*

\* Arş.Gör.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

\*\*\* Uz.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

\*\*\*\*Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, MANİSA

### Özet

Tıkanma sarılığı birçok organı etkilemekte ve ciddi sorunlara yol açmaktadır. Karaciğer, barsak, böbrek, kardiovasküler ve immün sistem bunlar arasında en önemlileridir. Sarılık nedeniyle ortaya çıkan birtakım histopatolojik değişiklikler canlı organizmada çoklu sistem disfonksiyonuna ve hayatı tehdit edecek bir dizi komplikasyonlara yol açabilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda; tıkanma sarılığında ortaya çıkan septik komplikasyonlardan safranin barsağa akamamasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu yazı, tıkanma sarılığının sistemik etkilerini güncel bilgiler ışığında aktaran algoritmik bir yaklaşımı içermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tıkanma sarılığı,  
Çoklu-organ disfonksiyonu,  
Bakteriyel translokasyon

T Klin Gastroenterohepatoloji 2004, 15:54-58,

### Summary

Obstructive jaundice may effect multiorgan systems and cause serious alterations. Kidney, liver, intestine, cardiovascular and immune systems are the most severely affected organs or systems. Various histopathologic changes may lead multi-system disfunction and life-threatening series of complications in the living organism. Experimental and clinical researches have shown that the blockage of bile salts drainage into the intestinal lumen is the mainstay of septic complications in obstructive jaundice. This article, gives the algorithm of organ system alterations in obstructive jaundice with the current literature knowledge.

**Key Words:** Obstructive jaundice,  
Multisystem disfunction,  
Bacterial translocation

T Klin J Gastroenterohepatol 2004, 15:54-58

Tıkanma sarılığı birçok organ ve sistemi etkileyerek ciddi sorunlara yol açar. Etkilenen önemli organ ve sistemlerin başında karaciğer, barsak, böbrek, kardiovasküler ve immün sistem gelir. Tıkanma sarılığı nedeniyle ortaya çıkan birtakım histopatolojik değişiklikler canlı organizmada çoklu sistem disfonksiyonuna ve hayatı tehdit edecek bir dizi komplikasyonlara yol açabilir. Bu yazıda tıkanma sarılığının fizyopatolojik sonuçları güncel bilgiler ışığında incelenmiştir.

### Karaciğerdeki Fizyopatolojik Değişiklikler

Tıkanma sarılığında bilirubin, safra tuzlarının metabolizması ve enterohepatik sirkülasyonlarındaki değişikliklerine ek olarak karaciğerin diğer fonksiyonlarında da önemli değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir (1,2). Safra yolu tıkanmasında albumin, fibrinojen,

protrombin, haptoglobulin, transferrin, seruloplazmin ve faktör 5, 7, 9, 10 gibi koagülasyon faktörlerinin sentezi azalır (1,2). Barsakta safra bulunmadığı için lipidlerin %40'ı feçesle kaybedilir ve lipid kaybına bağlı metabolik bozukluklar ortaya çıkar (3). Yağların emilimi yeterli olmadığı için yağda eriyen A,D,E,K vitaminleri de yeterince emilemez. A, D, E vitaminleri vücutta depo edilebilmelerine rağmen K vitamini depo edilemez. Bu nedenle K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri (faktör 2,7,9,10) yeterince sentez edilemez ve ciddi koagülasyon bozuklukları meydana gelir (3). Sitokrom P-450 düz endoplazmik retikulum içerisinde yer alır. Karaciğerdeki aktivitesi oldukça yüksektir ve detoksifikasyon işleminde rol alır. Tıkanma ikteri oluşturulan ratların hepatosit

**Tablo 1.** Biliyer obstrüksiyonda fizyopatolojik değişiklikler

Karaciğer:	Protein sentezi azalır Koagülasyon faktörlerinin sentezi azalır Hepatosit mikrozomal P450 azalır Karbonhidrat metabolizması bozulur Portal venöz basınç artar. Total hepatik kan akımı azalır Kolanjiovenöz ve kolanjiolenfatik reflü olur Kolanjit olur
Barsak	Lümen içi safra tuzları azalır Lümen içi IG-A azalır Bakteriyel translokasyon artar K vit emilimi azalır
Kardiovasküler sistem	Hiperdinamik sirkülasyon Kan volümü azalır Norepinefrin ve Anjiotensin II'ye yanıt azalır Myokardial kontraktilite azalır Sistemik vazodilatasyon
Renal	Glomerul bazal membranında immün kompleks ve depozit birikimi İskemiye olan duyarlılıkta artış
Sistemik kan	Bilirubin artar Safra tuzları artar Koagülasyon faktörleri azalır Kolesterol, trigliserid, lipoprotein-X artar Hiperfibrinolizis Endotoksemi

mikrozomlarından izole edilen sitokrom P-450 mikrozomal aktivitesinde azalma bildirilmektedir (4).

Karbonhidrat metabolizmasında glikojen depolanması, galaktoz ve fruktozun glukozaya çevrilmesi, glikoneogenezis ve karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddenin oluşum mekanizması bozulur. Portal kan akımının artmasına karşın karaciğerin total kan akımı azalır (5). Safra kesesi ve koledok normalde steril olarak kabul edilir. Koledokolitiaziste %75-90 kültür pozitifliği vardır (6). Tıkanma sarılığı olan hastalarda bakteriyel proliferasyon sonrasında süpüratif kolanjit olur. Süpüratif kolanjit bakteriyeminin sık olması nedeni ile yüksek oranda mortal seyreder (7). Süpüratif kolanjitte en sık rastlanan ajan *E. coli* dir (8). Bunun yanı sıra; *klebsiella*, *psödomonas*, *enterokoklar* da sıklıkla sorumlu ajanlardır. *Bacteriodes* ve *clostridium* gibi anaeroblar daha az sıklıktadır (8). Safra yollarında basıncın yükselmesi lenfatik ve venöz sistemde reflüye neden olur. Buna “ kolanjiovenöz reflü ” adı verilir. Huang ve ark. 1969 yılında yaptıkları

çalışmada, safra yollarındaki basıncı 250 mmH<sub>2</sub>O'ya çıkararak lenfatik ve venöz reflünün oluştuğunu göstermişlerdir (5). Lygidakis ve Burummelkamp, safra yolu basıncının artışı ile kolanjitin şiddet ve mortalitesi arasında önemli oranda pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (5).

### İmmün Sistemdeki Değişiklikler

Retiküloendotelial sistem (RES) immün sistemin önemli bir parçasıdır (9). RES ve diğer immün sistem hücreleri ortak bir pluripotent hücreden köken alırlar. RES'in en önemli üyesi olan makrofajlar myeloid kök hücreden, lenfositler ise lenfoid pregenitör hücrelerden köken alırlar. Primer hepatoselüler hastalıklar ve tıkanma sarılığında non-spesifik konak savunma mekanizmalarına ek olarak immün sistemin belirgin bir şekilde baskılandığı görülür. Ancak bu baskılanmanın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Greve ve arkadaşları, sistemik endotokseminin direkt etkisi ile hücresele immünitede baskılanma olduğunu belirtmişlerdir (10). Deitch ve arkadaşları, bakteriyel translokasyonun sekonder etkisi sonucunda T-hücre yanıtında azalma bildirmişlerdir (11). Tıkanma sarılıklı hastalarda allogreft ömrünün uzadığına dair çalışmalar bildirilmiştir. Pinto ve Kaplun, İsviçre beyaz farelerinde ortak safra yolunun bağlanması immün sistemde meydana getirdiği fizyopatolojik değişiklikleri araştırmışlar ve hücre aracılı immünite baskılandığında deri greft ömrünün arttığını göstermişlerdir (12).

Mukozal immunitenin en önemli ögesi olan sIgA'nın temel kaynaklarından birisi safradır. sIgA bakterilerin enterositlere tutunmasını engeller ve endotoksinlerin parçalanmasını sağlar. Tıkanma sarılığında safranin ve sIgA'nın barsak lümenine akamaması bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye kolaylaştırmaktadır. Genel olarak bakteriyel translokasyonun gelişmesinde üç temel mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar; immün depresyon, barsak lümenindeki bakterilerin aşırı çoğalması ve barsağın mukozal bariyer fonksiyonunun bozulmasıdır (13). Tıkanma sarılığında bu üç mekanizma da aktif durumdadır. Kordzaya ve arkadaşları, tıkanma sarılığında

oluşturdukları ratların ince barsak epitel hücrelerinde subendotelial ödem geliştiğini, villusların tahrip olduğunu ve villus atrofisi geliştiğini göstermişlerdir (14). Subendotelial ödemin hücreler arası lenfatik aralıkta genişlemeye neden olduğu ve bu aralıktan bakterilerin ve endotoksinlerin geçişinin arttığı savunulmaktadır (14). Yapılan deneysel çalışmalarda, tıkanma sarılığı yapılan farelerde tümör nekroze edici faktör (TNF) ve çözünebilir TNF reseptörlerinin arttığı gösterilmiştir (15). TNF, aktive olmuş makrofajlar tarafından oluşturulur ve salınımı endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, diğer inflamasyon mediatörleri tarafından tetiklenir. Özellikle endotel hücreleri üzerinde, endotel aktivasyonu olarak adlandırılabilir bir dizi değişiklik ortaya çıkar;

-Endotel adezyon moleküllerinin sentezini, yeni sitokinlerin salgılanmasını sağlar.

-Nitrik oksit ve prostoglandin sentezini uyarır ve sistemik akut faz reaksiyonu oluşturur.

-Nötrofil aktivasyon ve agregasyonuna, mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin açığa çıkışına ve böylece doku hasarına sebep olur (16).

-Nitrik oksit sentezini uyararak septik şok oluşumunda önemli rol oynar (16).

Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  ve İnterlökin-6 (IL-6)'nın tıkanma sarılıklı hayvanlarda arttığı gösterilmiştir (17). IL-6, hepatositlerden akut faz reaktantlarının salgılanmasına yardımcı olur ve normal hematopoetik prekürsörler ile myelomonositik hücreler için farklılaştırıcı görev yapar, B hücrelerinin immünglobulin salınımı için kofaktör olarak rol oynar (9).

Karaciğer birçok metabolik fonksiyonunun yanı sıra RES'in önemli bir parçasıdır. Barsaklardan absorbe edilen toksinler karaciğerdeki Kupffer hücreleri tarafından yakalanır ve dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Tıkanma sarılığı sonrası cerrahi morbidite ve mortalitenin yüksek seyretmesinin en büyük nedeni sepsistir (18). Serumda bilirubin düzeylerinin artışına bağlı olarak karaciğerin RES fonksiyonları baskılanır. Barsaktan portal dolaşıma geçen endotoksinler tutulamaz ve

sistemik dolaşıma geçerler (19). Endotoksemi sonrasında immün sistemde baskılanma ve sepsis görülür.

### **Kardiovasküler Sistemdeki Değişiklikler**

Hem santral hem periferik mekanizmaların şoka eğilimdeki artıştan ve vasküler yanıt azalmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (20). Norepinefrin ve Anjiotensin-II'ye yanıt azalır ve sistemik vazodilatasyon ortaya çıkar. Ratlarda oluşturulan deneysel modellerde, safra asitlerinin myokardial kontraktiletiyi azalttığı gösterilmiştir (21). Azalmış albumin ve hematokrit düzeyleri uzun süreli tıkanma sarılığı olanlarda dikkat çekicidir. Aneminin nedeni olarak bilirubininin tetiklediği hemoliz düşünülmektedir (21).

### **Böbreklerdeki Değişiklikler**

Tıkanma sarılığında meydana gelen böbrek fonksiyon bozukluklarından endotokseminin sorumlu olduğu gösterilmiştir (22). Ancak buna aracılık eden mediyatörler tam olarak belirlenememiştir. Endotelin, hiyoluronik asit ve beta-N asetilhekzominidaz ( $\beta$ -NAH) üzerinde durulan ajanlardan bazılarıdır (22). Endotelin (ET) güçlü bir vazokonstriktördür. ET-A ve ET-B isimli 2 adet reseptörü karaciğerde gösterilmiştir. Hiyoluronik asit (HA) bağ dokusunda bulunur ve karaciğerdeki sinüzoidal endotelial hücrelerdeki hyalüronidaz ile metabolize edilir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında hyalüronidaz klirensindeki azalma serum HA düzeylerini artırır.  $\beta$ -NAH lizozomal bir enzimdir. Kupffer hücrelerindeki spesifik reseptörler tarafından tanınarak temizlenir. Kupffer hücresi hasarında bu enzimin serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (22).

Tıkanma sarılığında uygulanan cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesi tüm koruyucu tedbirlere, gelişmiş yoğun bakım desteğine rağmen yine de yüksek seyretmektedir. Mortalite oranı %10-25 ve major komplikasyon oranı %56 olarak bildirilmektedir (2). Postoperatif komplikasyonların çoğunu sepsis, renal yetmezlik ve pulmoner disfonksiyon oluşturur. Tıkanma sarılığında meydana gelen hemodinamik değişiklikler akut tubüler nekrozu (ATN) tetikleyebilir (1). Bilirubin ve diğer safra pigmentlerinin direkt toksik etki

yoluyla ya da hipoksi ve hipotansiyonun böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (1).

### Sistemik Kan Dolaşımındaki Değişiklikler

Klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar tıkanma sarılığindeki sistemik endotokseminin portal venöz kandan endotoksinlerin temizlenmesindeki azalma veya gastrointestinal sistem (GİS)'den endotoksinlerin emilimindeki artışın sorumlu olduğunu düşündürmektedir (1). Hipofibrinojenemi ciddi karaciğer bozukluklarında görülebilir (1). Hiperfibrinolizis ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) birlikteliği sıkır. Trombositopeni DİC ya da splenomegaliye sekonder olabilir. Serumda kolesterol, trigliserid (TG), lipoprotein-X miktarı yükselir, ancak bu yükselmeler hastanın kliniğine yansiyacak düzeyde değildir .

### Safra

Karaciğer tarafından sentezlenen ve barsağa aktarılan safra barsak lümeninde deterjan etkisi ile bakterilerin aşırı çoğalmasını engeller ve barsak florasının dengesini korur. Bu etki ortadan kalktığında bakteriler aşırı çoğalır portal dolaşıma geçerler (23). Ayrıca safranın barsak mukoza epiteli üzerine trofik etkileri olduğu bildirilmektedir (23). Bu etkiler, immün sistemin barsak florasındaki bakterilere karşı daha etkin koruma sağlamasına yardımcı olmaktadır. Safra akımının durması barsaklarda mukozal atrofiye neden olur ve bakterilerin önündeki mukozal bariyer ortadan kalkar. Bu olay bakteriyel translokasyonu kolaylaştırır. Deneysel ve klinik çalışmalarda, tıkanma sarılığında ortaya çıkan septik komplikasyonlardan safranın barsağa akamamasının sorumlu olduğu gösterilmiştir (14, 18).

### Sonuç

Tıkanma sarılığının mortalitesi günümüzde hala yüksek seyretmektedir. Mortalite oranı üzerinde birçok faktör etkili olmaktadır. Bunlar arasında malnutrisyon, ileri yaş, malignite varlığı, hematokrit ve albuminin düşük olması sayılabilir (1). Mortalitenin yüksek seyretmesinin nedenlerinden biri sistemik ve mukozal immünitede meydana gelen değişikliklerin bir çok patolojik değişikliği

tetiklemesi olabilir. Tıkanma sarılıklı hastalarda en çok etkilenen organ ve sistemler, karaciğer, barsak, böbrek, kardiovasküler ve immün sistemlerdir. Bu sistemlerde meydana gelen değişiklikler hastalığın seyrini etkiler. Karaciğer, barsak, böbrek, kardiovasküler ve immün sistemde meydana gelen değişiklikler azaltılabilirse hastalığın morbidite ve mortalitesinde azalma sağlanabilir.

### KAYNAKLAR

1. Scott-Conner EH, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *Journal of Surgical Research* 1994; 57:316-36.
2. O'Connor, MJ. Mechanical biliary obstruction. *Am Surg*. 1985; 51:245.
3. Corriveau DM, and Fritsma GA. Hemostasis and thrombosis in the clinical laboratory. Philadelphia, PA: Lipincott, 1989: 169.
4. Vitale GC, Siow Y, Baker PR, and Cushieri A. Reversible bile acid changes in bile duct obstruction and its potential for hepatocellular injury. *J Hepatol* 1992; 140:151.
5. Benjamin IS, and Grupta S. Biliary tract obstruction—pathophysiology in: Blumgart LH, Fong Y. eds. *Surgery of the liver and biliary tract*, London; WB Saunders company, 2000; 138.
6. Lipset PA, and Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin North* 1990; 70:1297.
7. O'Connor MJ, Schwartz M, Mc Quarric DG, and Summer H. Acute bacterial cholangitis; an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg* 1982; 117:437.
8. Pitt H.A, and Cause N.F. Biliary sepsis and toxic cholangitis. In F.G Moody et al, eds. *Surgical Treatment of Digestive Disease*, Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1990; 332.
9. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Red cells and bleeding disorders. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. *Pathologic Basis of Disease*, 6. edition, Philadelphia; WB Saunders Company 1999: 603.
10. Benjamin IS, and Grupta S. Biliary tract obstruction—pathophysiology In: Blumgart LH, Fong Y. eds. *Surgery of the liver and biliary tract*, London; WB Saunders Company, 2000; 145.
11. Fraser IA, Krakowkas S, Ringler S, Carey LC, Ellison Ec. Lymphocyte function in obstructive jaundice. *The American Journal of Surgery* 1989; 157: 405-40.
12. Pinto M, and Kaplun A. Immune status in mice with experimental biliary obstruction. *Clin Immunol Immunopathol* 1980; 16:396.
13. Andersson R, Wang X, Ihse. In: The influence of abdominal sepsis on acute pancreatitis in rats; A study on mortality, permeability, arterial pressure and intestinal blood flow. *Pancreas*. 1995; 11:363-37.
14. Kordzoya DJ, Gderdzishvili VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: Role of mucosal lacteals. *Eur J Surg* 2000; 166:367-74.

15. Benjamin IS and Gupta S. Biliary tract obstruction–pathophysiology in: Blumgart LH, Fong Y. eds. Surgery of the liver and biliary tract, London; WB Saunders Company, 2000; 146.
16. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Red cells and bleeding disorders. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Pathologic Basis of Disease, 6. edition, Philadelphia; WB Saunders Company, 1999:73.
17. Moldawer LL. Anatomy and pathophysiology. In: Blumgart LH, Fong Y. eds. Surgery of the liver and biliary tract, 3. edition, London WB, Saunders Company, 2000: 180.
18. Kahng U, Kim Rosalyn J, Joel. Jaundice. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H. Maingot's Abdominal Opeations, 10. edition. Connecticut: Appleton and Lange. 1997; 315-35.
19. Sung TY, Shaffer EA, Olson ME, and Costerton JW. Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal venous system. Hepatology 1991; 14:313.
20. Gali D, Blends LM, and Bomzon A. Vascular reactivity in reversible experimental obstructive jaundice. J Surg Res 1987; 42:242.
21. Green J, Beyar R, Sideman S, Mordechovitz D, and Better OS. The "jaundiced heart"; A possible explantion for postoperative shock in obstructive jaundice. Surgery 1986; 100:15.
22. Saraç AM, Aktan AÖ, Moini H, Birsal S, Scapa E. Role of endothelin in obstruction jaundice. Digestive Disease and Sciences 1999; 44:356-63.
23. Avşar FM, Şahin M, Aydın SN, Özel İH, Saygun O, Hengirmen S ve ark. Tıkanma sarılığında oral L-glutamin, insülin ve laksatiflerin barsak mukozası ve bakteriyel translokasyona etkisi. Ankara Cerrahi Dergisi 2001; 9:9-15.

---

**Geliş Tarihi:** 25.03.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Erdem NALBANT  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi AD, MANİSA  
drnalbant@mynet.com