

Mekanik İkterli Hastalarda Anerji

ANERGY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dr. Hakan H. AVCI, Dr. Mehmet Altan KAYA,
Dr. Süleyman BOZKURT, Dr. Faik ÇELİK

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, 4. Cerrahi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Giriş: Mekanik ikterli hastalarda cerrahi girişim, artmış morbidite ve mortalitesi ile risklidir. Gecikmiş hücre aracılı immün yanıtta bozukluk olarak tarif edilen anerji, cerrahi hastalarında yüksek komplikasyon, sepsis oranı ve mortalite riski taşır. Anerji ile mekanik ikter ilişkisini bir prospektif nonrandomize çalışma ile değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Multitest tekniği Eylül 1997-1999 arasında 57 hastada kullanıldı. Antijenler ön kolun volar yüzlerine enjekte edildi ve sonuçlar 48 saat sonra değerlendirildi. Hastalar immünkompetan, nisbi anerjik ve anerjik olarak gruplandırıldı.

Sonuçlar: Preoperatif olarak kontrol grubunda iki hasta nisbi olarak anerjikti. Çalışma grubunda 14 hasta nisbi anerjik, 18 hasta anerjikti. Postoperatif değerlendirmede 12 hasta immünkompetandı. 8 hasta nisbi anerjik ve 12 hasta anerjikti.

Değerlendirme: Yaşlılık, malignite, sepsis, protein enerji malnütrisyonu, travma ve cerrahi operasyonlar gecikmiş hücre aracılı immüniteyi baskılayan faktörlerdir. Preoperatif olarak anerjik olup, postoperatif anerjik kalan hastalarda prognoz, anerjinin düzeldiği hastalara göre daha kötüdür.

Anahtar kelimeler: anerji, mekanik ikter, cerrahi

SUMMARY

Background: Surgery in patients with obstructive jaundice carries high risk with its severe morbidity and mortality. Anergy described as impairment in delayed cell mediated immune response carries high complication and sepsis rate, and mortality risk in surgical patients. The relationship of anergy and obstructive jaundice is assessed in a prospective nonrandomized study.

Method: Between September 1997- 1999 Multitest technique is used in 57 patients. Antigens are injected in the volar face of forearm and results assessed 48 hours later. Patients are grouped as immunocompetant, relatively anergic and anergic.

Results: Preoperatively two patients were relatively anergic in the control group. In the study group 14 patients were relatively anergic and 18 were anergic. In the postoperative assessment 12 patients were immunocompetant, 8 were relatively anergic and 12 were anergic.

Conclusion: Being aged, malignancy, sepsis, protein- energy malnutrition, trauma and surgical operations are factors supressing the delayed cell mediated immunity. Patients whom anergic preoperatively and remaining anergic postoperatively has worse prognosis, complications and mortality, in comparison to patients whom anergy is better.

Key words: anergy, obstructive jaundice, surgery

GİRİŞ

Tanısal yöntemler, perioperatif ve postoperatif bakımdaki gelişmelere rağmen mekanik ikterli hastalarda yüksek morbidite ve mortalite oranları

vardır. Hiperbilirübineminin ciddiyeti, beslenme durumu, alta yatan malignite ve ileri yaş bu artmış komplikasyon oranları ile ilgili faktörlerdendir. Sarılıklı hastalarda saptanan risk faktörleri anemi, hiperbilirübinemi, hipoalbuminemi ve üremiyi içe-

rir. Ancak komplikasyonların azaltılması için harcanan çabalar bu hastalarda başarısız kalmaktadır.^[1,2] Mekanik ikterde nedensel bağlantılar halen tam kurulamamış olsa dahi immün süpresyon yüksek komplikasyon oranlarına neden olabilir.^[1]

Erken ve/ veya gecikmiş hücre aracılı immün yanıtta bozukluk veya spesifik antijenlere azalmış reaktivite olarak tarif edilen anerji, postoperatif sepsis ve septik komplikasyonların artmasında birbirinden bağımsız çeşitli çalışmalarda bir faktör olarak belirtilmiştir.^[1,3,4] Bazı çalışmalarda anerjinin cerrahi hastalarda artmış komplikasyon, sepsis ve ölüm riski ile beraber olduğu bildirilmiştir.^[5,6,7,8]

Çalışmamızda mekanik ikter ve anerji ilişkisini, uygulanan tedavi sonrası değişimi ve bunun morbidite, mortalite ve prognoz ile bağlantılarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1997-1999 tarihleri arasında 32 hastada prospektif nonrandomize, kontrollü bir çalışma yürütüldü. Hastane Yerel Etik Kurul kararı alındı. Hastalar yapılacak işlemler konusunda bilgilendirildi ve yazılı izin alındı. Hastaların yaş sınırları 53-90 (ortalama yaş 65.4, median 62) arasında idi. Hastalardan 20'sinde pankreas başı tümörü, 12'sinde ise kolesisto-koledokolithiasis mevcuttu, kontrol grubu 25 hastadan oluşuyordu. Hastaların preoperatif ve postoperatif kilo, AST, ALT, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin değerleri, albümin, hemoglobin, hematokrit ve lökosit düzeyleri incelendi. Yandaş tümörü olan ve son 6 ay içinde operasyon, radyoterapi veya kemoterapi öyküsü olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Postoperatif

komplikasyonlar, özellikle intraabdominal apse, anastomoz kaçakları, yara enfeksiyonları, akciğer ve üriner sistem enfeksiyonları yönünden hastalar takip edildi.

Hücre aracılı immüniteyi değerlendirmek için Multitest tekniği (Multitest CMI Merieux Institute, Miami, Florida, ABD) kullanıldı. Bu yöntemle hastalara tek ponksiyon ile yedi antijen ve gliserin kontrol olarak verildi. Testte her biri 0.03 ml dozlar içinde 550 000 Merieux ünite/ml tetanus, 1 100 000 Merieux ünite/ml difteri, 2000 Merieux ünite/ml grup C streptokok, 300 000 ünite/ml tüberkülin, 2000 Merieux ünite/ml candida, 150 Merieux ünite/ml trikophyton, 150 Merieux ünite/ml proteus mirabilis antijenleri mevcut olup kontrol total hacmin %70'i ağırlıkta gliserol solüsyonundan oluşmaktadır. Antijenler ön kolun volar yüzlerine enjekte edildi ve 48 saat sonra kontrol edildi. En büyük ve en küçük çapların ortalaması >2 mm olduğu zaman yanıt pozitif kabul edildi. Yedi antijenin ortalama yanıtlarının toplamı her hastanın skorunu oluşturmaktadır. Multitest tekniği ile hastalar immün sistemi sağlam (>10 mm erkeklerde ve >5 mm kadınlarda), nisbi anerjik (2-10 mm erkeklerde ve 2-5 mm kadınlarda) ve anerjik (negatif yanıt veya <2 mm) olarak gruplandırıldı. Preoperatif ve postoperatif anerji değerleri karşılaştırıldı. İstatistiki değerlendirmede paired t test kullanıldı.

SONUÇLAR

İki yıllık bir sürede 32 ikterli hasta ve kontrol grubu olarak 25 hasta ile bir prospektif çalışma yürütüldü. Kontrol grubu inguinal herni ve guatr gi-

Tablo 1. Hastaların immünite durumu, komplikasyon ve mortalite oranları

Preop	Postop	n	Benign	Malign	Komplikasyon	Exitus
NA→	NA	6	0	6	1	0
NA→	S	8	6	2	1	0
A →	A	12	2	10	7	5
A →	NA	2	0	2	1	0
A →	S	4	4	0	1	0
Toplam		32	12	20	11	5

NA: nisbi anerjik; A: anerjik; S: sağlam

Preoperatif	Postoperatif	N	Komplikasyon
A →	A	1	Intraabdominal kolleksiyon-drenaj-iyileşme
		1	Pulmoner enfeksiyon-iyileşme
		3	Sepsis-exitus
		2	Solunum yetmezliği-exitus
A →	NA	1	Yara enfeksiyonu
A →	S	1	Stres ülserleri-GI kanama-iyileşme
NA →	NA	1	Yara enfeksiyonu
NA →	S	1	Yara enfeksiyonu
NA: nisbi anejrik; A: anejrik; S: sağlam			

bi selim nonikterik hastalarından oluşuyordu. Kontrol grubunda preoperatif iki kişi nisbi anejrik diğerleri ise sağlam idi, postoperatif bu hastaların immünite durumunda değişiklik saptanmadı. Preoperatif incelemede 14 hastanın nisbi anejrik, 18 hastanın ise anejrik olduğu görüldü. Nisbi anejrik hastaların 6'sında primer patoloji koledok taşı, 8'inde ise periampuller tümör, anejrik hastaların ise 6'sında koledok taşı, 12'sinde ise periampuller tümördü. Postoperatif değerlendirmede ise 12 hastada immün sistemin sağlam olduğu, 8 hastada nisbi anejri, 12 hastada ise anejri olduğu görüldü. Hastaların anejri düzeyi ve komplikasyonlar ara-

sındaki ilişki Tablo 1'de, komplikasyonların dağılımı Tablo 2'de ve biyokimyasal sonuçların değerlendirilmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Mekanik ikterli hastalardaki cerrahi girişimler, böbrek yetmezliği, gastrointestinal hemoraji, koagülasyon bozuklukları, yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon sıklığında artış gibi komplikasyonlarla birlikte olup artmış morbiditesi ve mortalitesi ile yüksek riskli işlemlerdir.^[7,8,9,10] Gecikmiş hücre aracılı immün yanıtta bozukluk olarak

Tablo 3. Pre- ve postoperatif biyokimya sonuçlarının değerlendirilmesi

	Preoperatif	Postoperatif	P value	Normal sınırlar
ALT (IU)	126	66.9	0.0645 (ns)	0-46
AST (IU)	127	86.9	0.298 (ns)	0-46
ALP (IU)	613.2	308.7	0.0604 (ns)	64-306
GGT (IU)	231.6	105	0.0727 (ns)	6-43
Total Bil. (mg/dl)	15.3	6.9	<0.0001 (s)	0.1-1.5
Direk Bil. (mg/dl)	10.1	3.5	<0.0001 (s)	0.0-0.4
Albumin (g/dl)	3.36	2.99	0.3793 (ns)	3.5-5.5
Hemoglobin (g/dl)	11.14	10.96	0.1280 (ns)	E14-18 K12-16
Hematokrit (%)	33.3	32.2	0.5878 (ns)	E42-52 K37-47
Lökosit sayımı (x 10 ³ /mm)	10486	11571	0.2560 (ns)	4.8-10.8
s: anlamlı, ns: anlamlı değil				

tarif edilen anerji postoperatif sepsis ve septik komplikasyonların artmasında birbirinden bağımsız çeşitli çalışmalarda bir faktör olarak belirtilmiştir,^{6,7,11,12,13,14} ancak tersi iddialar da mevcuttur. Ausobsky ve arkadaşları çalışmalarında anerji ve postoperatif sepsis arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir.¹¹⁵ Hücre aracılı immüniteyi baskılayıcı faktörler arasında ileri yaş, malignite, sepsis, protein-enerji malnütrisyonu, travma ve cerrahi operasyonlar iyi bilinen nedenlerdendir.¹¹⁵ Mekanik ikterde immün süpresyon mekanizması bilinmemektedir ve tahminen multifaktöriyeldir. Deneysel ve klinik çalışmalar sistemik endotoksemi oluştuğunu göstermiştir. Endotoksinlerin sarılıklı hastalarda görülen komplikasyonların çoğundan sorumlu olduğu bilinmektedir.¹³¹

M. Cainzos ve arkadaşları çalışmalarında 119 sarılıklı hastada 3 yıllık bir inceleme neticesinde anerji ve postoperatif sepsis arasında bir ilişki olduğunu ve preoperatif nisbi anerji veya anerji olan hastalarda artmış postoperatif sepsis olduğunu göstermişlerdir.¹⁶¹ Safra yolu taşı olan hastalar üzerindeki bir çalışmada da 7 olası faktörü (ileri yaş, hipoalbuminemi, lökositoz, azalmış hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit, siroz ve hiperbilirubinemi) incelemiş, ileri yaş, hipoalbuminemi veya lökositoz ile anerji arasında bir ilişki saptamamışlardır. 12 g/dl altı hemoglobin ve <% 35 hematokrit değerlerinin akut kolesistitli hastalarda anerji veya nisbi anerji ile ilgili olduğunu saptamışlardır. Koledokolithiasisli hastalarda serum bilirubin değeri ile anerji arasında da bir ilişki olduğunu saptamışlardır.¹⁶¹ Biz tüm hastalarda preoperatif bilirubin değerlerinin postoperatif dönemde anlamlı bir şekilde düştüğünü gözledik, anerji düzeyi ile bir korelasyon araştırılmamıştır. Araştırmacılar diğer bir çalışmada da 12 mg/dl ortalama bilirubin değerini anerji veya nisbi anerji gelişmesinde eşik değer olarak saptamış, anerji ile benign veya malign etioloji arasında bağlantı olmadığı kanaatine ulaşmıştır.¹¹⁶¹ Çalışmamızda biz preoperatif ve postoperatif anerji durumu ile postoperatif septik komplikasyonların ilişkisini inceledik ve biyokimyasal değerlerdeki değişimleri değerlendirdik. Preoperatif olarak anerjik olan ve postoperatif anerjik kalan hastalarda prognozun bir düzelmeye olan hastalara göre daha kötü olduğunu gözledik. Komplikasyonlar daha fazla idi ve tüm mortalite bu hasta grubunda idi (Tablo 1). Preoperatif olarak anerjik veya nisbi anerjik olup anerjinin postoperatif olarak düzelmeye

hastalarda yara enfeksiyonu gibi minör komplikasyonlar daha fazlaydı (Tablo 2). Erken laboratuvar sonuçlarının incelemesinde (postoperatif 9. gün) total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinde anlamlı değişiklikler ve ALT, GGT ve ALP düzeylerinde kısmi değişiklikler saptadık (Tablo 3). Bu sonuçlar mekanik ikterin gerilemesine bağlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

Moesgaard ve arkadaşları 750 hastayı değerlendirmiş ve biliyer, gastroduodenal ve kolorektal cerrahide anerjik hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar ve yara enfeksiyonlarının daha fazla olduğu sonucuna ulaşmıştır. Kısa ve uzun süreli antibiyotik profilaksisini karşılaştırmış ve kısa süreli profilaksinin yeterli olduğu sonucuna ulaşmışlardır.¹⁷¹ Biz çalışmamızda bu yönden bir değerlendirilmede bulunmadık.

Bu hasta gruplarında sıvı-elektrolit dengesinin ve beslenme durumunun düzeltilmesinden sonra erken dönemde altta yatan patolojinin düzeltilmesi önerilmektedir.¹¹⁶¹ Bu sonuçlarla biz anerjik olup anerjik olarak ameliyat sonrası devam eden hastaların prognozlarının daha kötü olabileceği kanaatine ulaştık.

KAYNAKLAR

1. Kennedy JA, Kirk SJ, McCrory DC, Halliday MI, Barclay GR, Rowlands BJ. Modulation of immune function and weight loss by L- arginine in obstructive jaundice in the rat. *Br J Surg* 1994; 81, 1199- 1201.
2. Schwartz SI. Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (eds). *Principles of Surgery*. 7th ed. Mc Graw- Hill Companies, New York, 1999: 1437- 1467.
3. Regan MC, Keane RM, Little D, Bouchier- Hayes. Postoperative immunological function and jaundice. *Br J Surg* 1994; 81, 271- 273.
4. Taylor EJ (issue ed). *Dorland I, Newman WA (eds). In: Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 27th ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1988: 79.*
5. Diamond T, Parks RW. Perioperative Management of Obstructive Jaundice. *Br J Surg* 1997 ; 84, 147- 149.
6. Cainzos M, Poyel J, Puente JL. Anergy in patients with biliary lithiasis. *Br J Surg* 1989; 76, 169- 172.
7. Lacaine F, Fourtanier G, Fingerhut A, Hay J. Surgical mortality and morbidity in malignant obstructive jaundice. *Eur J Surg* 1995 ; 161, 729- 734.
8. Cainzos M, Potel J, Puente JL. Anergy in jaundiced patients. *Br J Surg* 1988; 75, 147- 149.
9. İnan M, Sayek I, Tel BC, Şahin- Erdemli I. Role of

- endotoxin and nitric oxide in the pathogenesis of renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1997; 84, 943-947.
10. Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1995; 82, 877- 884.
 11. Heimann TM, Aufses AH. Surgical complications and skin test reactivity in patients with inflamatory bowel disease. *Arch Surg* 1984; 119, 885- 887.
 12. Christou NV, Meakins JL. Delayed hypersensitivity in surgical patients: A mechanism for anergy. *Surgery* 1979; 86, 78- 86.
 13. Pietsch JB, Meakins JL, Mac Lean LD. The delayed hypersensitivity response: Application in clinical surgery. *Surgery* 1977; 82, 349- 355.
 14. Johnson WC, Ulrich F, Meguid MM, et al. Role of delayed hypersensitivity in predicting postoperative morbidity and mortality. *Am J Surg* 1979; 137, 536-542.
 15. Ausobsky JR, Bean P, Proctor J, Pollack AV. Delayed hypersensitivity response for the prediction of postoperative complications. *Br J Surg* 1982; 69, 346-348.
 16. Cainzos M, Alcalde JA, Potel J, Puente JL. Hyperbilirubinemia, jaundice and anergy. *Hepato-gastroenterology* 39: 330- 332.
 17. Moesgaard F, Lykkesgaard- Nielsen M. Preoperative cell- mediated immunity and duration of antibiotic prophylaxis in relation to postoperative infectious complications. *Acta Chir Scand* 1989, 155: 281-286.

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlaması:

Dr. Hakan Avcı, Dr. Mehmet Altan Kaya,
Dr. Faik Çelik

Verilerin elde edilmesi:

Dr. Hakan Avcı, Dr. Mehmet Altan Kaya

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Dr. Mehmet Altan Kaya, Dr. Faik Çelik,
Dr. Süleyman Bozkurt

Yazının kaleme alınması:

Dr. Mehmet Altan Kaya

İstatistiksel değerlendirme:

Dr. Mehmet Altan Kaya

YAZIŞMA ADRESİ

Mehmet Altan KAYA

Telli Kavak Sok. Mediha Hanım Apt. 18/17 81080

Erenköy, İstanbul

Telefon: 0216- 368 06 93

Faks: 0216- 566 40 45

e-posta: amkaya@hotmail.com