

## Deneysel Obstruktif Sarılıkta Renal Patolojinin Gelişimi ve Mannitolün Profilaktik Etkisi

Nusret KORUN\*  
Mehmet TUĞRAL\*\*  
Burçin KUTLAY\*\*\*  
İsmet TAŞDELEN\*\*\*  
Ayhan KIZIL\*\*\*\*

### ÖZET

*Bu çalışmada deneysel koşullarda, sıçanların ana safra kanalları bağlamak suretiyle oluşturulan ekstrahepatik kolestazın böbrekleri ne denli etkileyerek akut renal yetmezliğe neden olduğunu biyokimyasal ve histopatolojik olarak göstermeye çalıştık. Bir hafta süreyle kolestaz uygulanan grupta, tıkanma sarılığının akut renal yetmezliğe zemin hazırladığını gördük. İkinci ve üçüncü hastalık gruplarında renal yetmezliğin laboratuvar bulgularında tedrici azalma, buna karşın karaciğerde biliyer siroza gidiş ve böbreklerde dejeneresans gözlemlendi. Bir başka gruba ise intraperitoneal % 10 Mannitol uygulanarak, renal yetmezliğe gidişteki koruyucu etkisi araştırıldı. Bulgular literatür verileriyle tartışıldı.*

### SUMMARY

#### The Manifestation of Renal Pathology by Experimental Obstructive Jaundice and The Prophylactic Effect of Mannitol

*In this study, we tried to investigate biochemically and histopathologically how extrahepatic cholestasis cause acute renal failure, by ligating the main biliary*

- 
- \* Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı.  
\*\* Araş. Gör. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı.  
\*\*\* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı.  
\*\*\*\* Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı.

*duct in the rats under experimental conditions. We detected that the group in which extrahepatic cholestasis was applied for one week, obstructive jaundice prepared a base for acute renal failure. In the group where ligation was kept for two weeks and three weeks, the laboratory findings of acute renal failure gradually regressed, but progression of biliary cirrhosis of the liver and degeneration on the kidneys were observed. In another group where % 10 Mannitol solution intraperitoneally given, the protective effect on the progression of renal failure was investigated. The findings were discussed with the literature.*

Ana safra kanalının mekanik bir nedenle tıkanmasıyla oluşan tıkanma sarılığı olgularında yapılan cerrahi girişimler sonrası böbrek komplikasyonlarının görülmesi eskiden beri bilinir. Bu olay birçok bilinmeyeni içerdiğinden çok çeşitli yorumlara neden olmaktadır.

İlk kez Heyd bu olgulara "Hepatorenal Sendrom" deyimini kullanmıştır<sup>1</sup>. Oysa birçok araştırmacı, deyimın oluşan patolojiyi tanımlamada yetersiz olduğu görüşündedir<sup>2,3</sup>.

Ekstrahepatik kolestazlı hastalarda akut renal yetmezlik gelişme sıklığı % 9-18 arasında değişmektedir<sup>2,3,4,5,6,7,8,9</sup>. Bu nedenle görülen mortalite % 25-80 arasında değişmekte ve tıkanma sarılıklı hastalarda post operatif ölümlerin % 50'sinden sorumlu tutulmaktadır<sup>2,4,7,10</sup>.

Çalışmamızda tıkanma sarılığının etken olduğu akut renal yetmezliğin gelişimini göstermeyi amaçladık. Deneysel modelimizde biyokimyasal ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişkileri saptamaya, ayrıca Mannitolün gelişen renal yetmezlik olayındaki profilaktik etkisini araştırmaya çalıştık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezinde, Swiss-Albino suşu beyaz sıçanlar kullanılarak yapılmıştır. Bu amaçla 54 denek kullanılmış, bunların 5 tanesi deney sırasında öldüğünden çalışmaya katılmamıştır. Amaca uygun 5 grup oluşturulmuştur.

**GRUP I:** Kontrol grubu. Biyokimyasal analiz için idrarları toplanan ve kanları alınan, histopatolojik inceleme için karaciğer ve böbrek biyopsileri yapılan 10 adet sıçandan oluşmuştur.

**GRUP II:** Ekstrahepatik kolestaz (1 haftalık) grubu. 10 adet sıçana 35 mg/kg intraperitoneal sodyum tiyopental anestezisi uygulanarak, orta hat kesisi ile koledok ligasyonu yapıldı. 6. günden itibaren 24 saatlik idrarları metabolik kafeslerde toplanıp, 7. gün öncelikle karaciğer ve böbrek biyopsileri yapıldıktan sonra kanları sağ atriumdan alınarak öldürüldüler.



**GRUP III:** Ekstrahepatik kolestaz (2 haftalık) grubu. II. gruptaki yöntemle koledokları bağlandıktan sonra 14. günden itibaren idrarları toplanıp, 15. gün karaciğer ve böbrek biyopsileri yapıp kanları alındı.

**GRUP IV:** Ekstrahepatik kolestaz (3 haftalık) grubu. Kolestaz yukarıdaki gibi sağlanıp, diğer işlemleri 21. ve 22. günlerde yapıldı.

**GRUP V:** Ekstrahepatik kolestaz (1 haftalık) + Mannitol grubu. 9 adet sıçana aynı şekilde koledok ligasyonu uygulandı. Ameliyattan bir saat sonra 5 cc, 24 saat sonra 10 cc, 48 saat sonra 15 cc intraperitoneal % 10 Mannitol solüsyonu enjekte edildi. 6. günden itibaren idrarları toplanıp, 7. gün öncelikle böbrek, karaciğer biyopsileri ve kanları alınarak öldürüldüler.

Tüm gruplarda alınan 24 saatlik idrar miktarı ölçüldü. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında idrar kreatinini Pikrat Metodu'na göre, idrar bilirubini ise güçlü asidik ortamda diazotize olan dikloranilin bilirubini bağlaması ile sonuç veren stikler kullanılarak çalışıldı. Kan örnekleri de aynı laboratuvarında, serum kreatinini Pikrat Metodu ile, üre ve bilirubin enzimatik yöntemler ile olmak üzere değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme için alınan örnekler, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Böbrek biyopsilerinde tübüler dilatasyon, vakuolizasyon, interstisyel ödem, hyalin damla birikimi interstisyel hücre infiltrasyonu, glomerüler değişiklikler, vasküler değişiklikler parametre olarak alınmıştır. Karaciğer biyopsilerinde ise hepatositlerde dejenerasyon, sinuzoidlerde ve periportal alanlarda dilatasyon, safra duktus proliferasyonu, fibrozis, fokal nekroz, periportal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve safra pigment birikimi alınmıştır. Bu değişiklikler (-)'den, (+ + +)'e kadar değerlendirilmiştir. (-) normali, (+) fokal alanlardaki, (+ +) yaygın alanlardaki, (+ + +) tüm sahalarındaki değişikliği göstermektedir.

İstatistiki değerlendirmede, sayısal değerler için student "t" testi, (-)'den (+ + +)'e kadar derecelendirilmiş parametreler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Alfa = 0.05, kritik U = 24 olarak alınmıştır<sup>33</sup>.

## BULGULAR

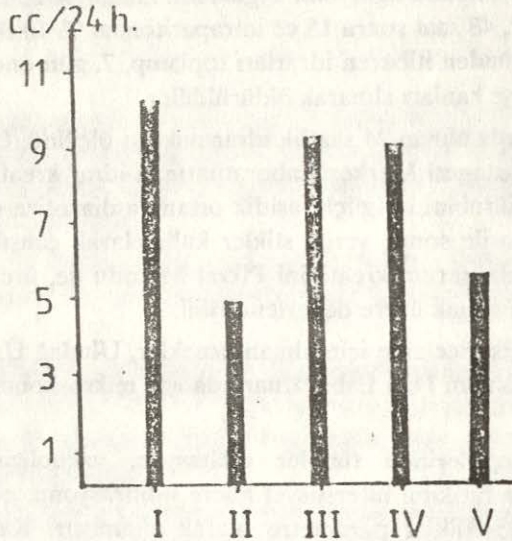
Araştırmamızın sonuçlarını iki grupta topladık;

- 1- Biyokimyasal bulgular,
- 2- Histopatolojik bulgular.

## BİYOKİMYASAL BULGULAR

İdrar miktarı: Kontrol grubuna göre II. ve V. gruplarda anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır (p/0.01). II. ve V. grupların III. ve IV. gruplarla yapılan karşılaştırmasında da anlamlı bir farklılık söz konusudur (p/0.01) (Şekil: 1).

### İDRAR MİKTARI



Şekil: 1  
İdrar Miktarı (cc/24 saat)

	I	II	III	IV	V
I		p < 0.01	p > 0.05	p > 0.05	p < 0.01
II			p < 0.01	p < 0.01	p > 0.05
III				p > 0.05	p < 0.01
IV					p < 0.01

### İstatistiksel Karşılaştırma

$$t_{0.05_{17}} = 2.898$$

$$t_{0.01_{18}} = 2.861$$

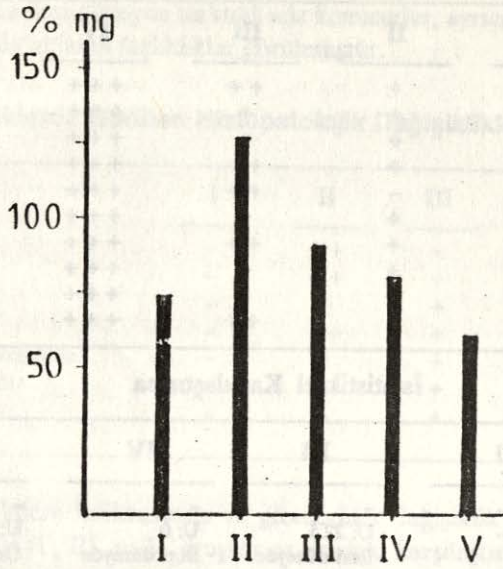
$$t_{0.05_{17}} = 2.110$$

$$t_{0.05_{18}} = 2.101$$

İdrar kreatinini: Kontrol grubuna göre II. ve III. gruplarda anlamlı farklılık vardır (p/0.01). II. grupla diğer gruplar arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır (p/0.01). IV. ve V. grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir (p/0.05) (Şekil: 2).



## İDRAR KREATİNİNİ



Şekil: 2  
İdrar Kreatinini (% mg)

	I	II	III	IV	V
I		p < 0.01	p < 0.01	p > 0.05	p > 0.01
II			p < 0.01	p < 0.01	p < 0.01
III				p > 0.05	p < 0.01
IV					p > 0.05

### İstatistiksel Karşılaştırma

$$t_{0.05_{17}} = 2.898$$

$$t_{0.01_{18}} = 2.861$$

$$t_{0.05_{17}} = 2.110$$

$$t_{0.05_{18}} = 2.101$$

İdrar bilirubini: Her grupta birbiriyle yapılan karşılaştırmada U testine göre kademeli bir artış saptanmıştır (Tablo: I).

Kanda üre: Kolestaz süresi uzadıkça üre değerinde bir artış gözlenmiştir. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada II. grup (p/0.05), III., IV. ve V. gruplarda anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır (p/0.01). II. ve V. gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanamamıştır (p\0.05) (Şekil: 3).

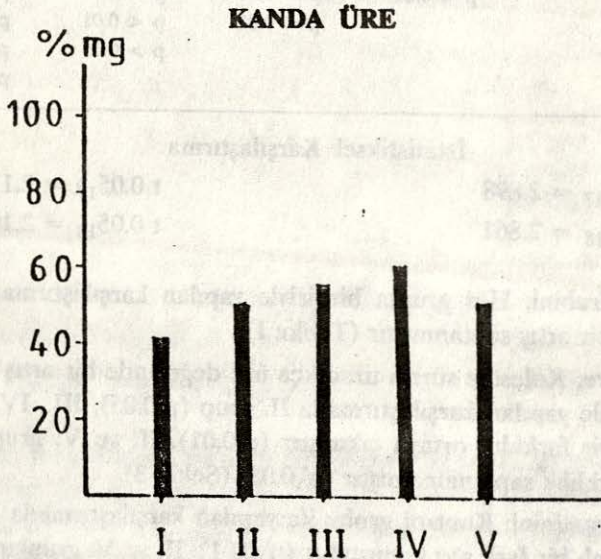
Serum kreatinini: Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada II., III. ve V. gruplarda anlamlı bir fark söz konusudur (p\0.01). II. ve V. grupların III. grupla yapılan karşılaştırmada da anlamlı farklılık vardır (p/0.01) (Şekil: 4).

**Tablo: I - İdrar Bilirubini**

	I	II	III	IV	V
1	-	+	++	+++	++
2	-	+	+	+++	+
3	-	+	+	+++	+
4	-	+	++	+++	++
5	-	-	++	+++	++
6	-	+	+	+++	+
7	-	+	++	+++	+
8	-	+	+	+++	+
9	-	+	+	+++	+
10	-	+	++	+++	

**İstatistiksel Karşılaştırma**

	II	III	IV	V
I	-	-	-	-
II	-	U: 22.5 İleri düzeyde farklılık var.	U: 0 İleri düzeyde farklılık var.	U: 27 Önemli farklılık yoktur.
III	-	-	U: 2.5 İleri düzeyde farklılık var.	U: 37.5 Önemli farklılık yoktur.
IV	-	-	-	U: 3 İleri düzeyde farklılık var.



Şekil: 3  
Kanda Üre (% mg)



III. grupların diğer gruplarla karşılaştırılmasında ileri düzeyde farklılık vardır. Hyalin damlanın görüldüğü II., III., IV. ve V. gruplar ile kontrol grubu karşılaştırılmasında ileri düzeyde farklılık söz konusudur, ayrıca II. grup ile diğer gruplar arasında da anlamlı farklılıklar görülmüştür.

**Tablo: II - Böbreklerde Görülen Histopatolojik Değişiklikler**

	I	II	III	IV	V
Tübüler dilatasyon	-	++	+	-	-
Vakualizasyon	-	++	+	-	-
İntertisiyel ödem	-	++	+	-	-
Hyalin damla	-	++	+	+	+
İntertisiyel hücre infiltrasyonu	-	+	+	-	++
Glomerüler değişiklikler	-	+	+	-	++
Vasküler değişiklikler	-	-	+	+	-

İntertisiyel hücre infiltrasyonu ve glomerüler değişiklik parametrelerinin de kontrol grubu ile II., III. ve V. gruplar arasındaki karşılaştırmasında ileri düzeyde farklılık vardır.

Vasküler değişikliklerde ise kontrol grubu ile III. ve IV. gruplar arasında anlamlı bir fark vardır.

Karaciğer dejeneresansı gösteren parametrelerin U testine göre karşılaştırılmaları (Tablo: III): Hepatositlerde dejeneresans, sinüzoidlerde dilatasyon, periportal alanlarda dilatasyon, safra duktus proliferasyonu, fibrozis gibi parametrelerde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ileri düzeyde farklılık söz konusudur. Fokal nekroz kontrol grubu ile sadece IV. grup arasında anlam kazanmıştır. Periportal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve safra pigment birikimi parametrelerinde kontrol ile III. ve IV. gruplar arasında farklılık söz konusudur.

**Tablo: III - Karaciğerde Görülen Histopatolojik Değişiklikler**

	I	II	III	IV	V
Hepatositlerde degenerasyon	-	+	+	+	+
Sinüzoidlerde dilatasyon	-	+	+	+	+
Periportal alanlarda dilatasyon	-	+	+	+	+
Safra duktus proliferasyonu	-	+	++	++	+
Fibrozis	-	+	++	++	+
Fokal nekroz	-	-	-	+	-
Periportal alanlarda mononükleer iltihabi h. infiltrasyonu	-	-	+	+	-
Safra pigment birikimi	-	-	+	+	-



## TARTIŞMA

Tıkanma sarılıklı hastalarda gelişen akut renal yetmezliğin sıklığı çeşitli yazarlar tarafından % 6-18 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir<sup>2.3.4.7.8.9</sup>. Kahng tıkanma sarılıklı hastaların ameliyatlarından sonra akut renal yetmezliğin görülme sıklığını % 9 olarak bildirmektedir. Yine aynı raporda renal yetmezlik gelişen hastalarda % 76'ya varan mortalite bildirilmektedir<sup>11</sup>.

Dawson'un üzerinde çalıştığı deneysel çalışmalar göstermiştir ki böbrek arterine geçici klemp konulmasıyla oluşturulan renal anoksi, sarılıklı sıçanlarda sarılıksız sıçanlara oranla daha fazla hasar oluşturmaktadır<sup>3.12</sup>. Sarılıklı deney hayvan böbreğinin niçin iskemiye daha hassas olduğu konusunda Cattell, Williams, Baum ve arkadaşları konjuge bilirubinleri, Steward ve Cantaron safra tuzlarını, Frank, Aoyagi ve Lowenstein vazodilatatörleri, Bloom ve arkadaşları azalmış bulunan renal kortikal kan akımını, yine aynı araştırmacıların tıkanma sarılığında alfa adrenerjiklerin etkilerine karşı artan duyarlılığı sorumlu tuttıkları bildirilmektedir<sup>4.13.14.15.16.17</sup>.

Kinugasa, Better, Acarlı ve arkadaşları araştırmalarında tıkanma sarılıklı olgularda gelişen akut renal yetmezliğin etyopatogenezinde endotoksinlerin rol aldığı ve bu komplikasyondan korunmada etkin yöntemin oral safra tuzu verilmesi olduğunu bildirmişlerdir<sup>18.19.20</sup>. Pain ve Kebudi ve arkadaşları oral laktulozun, Gubern de Mannitolün tıkanma sarılıklı hastalarda akut renal yetmezliği önlemede etkili olduğu görüşündedirler<sup>5.10.21</sup>.

Böbrek hemodinamiği, ekstrarenal ve intrarenal faktörler ile değişmektedir. Böbreğin beslenmesi ise, birim zamanda, böbrekten geçen kan miktarı ile ilgilidir, bu da fonksiyonuyla paralel gider. Burada önemli olan, a renalisteki basınç değil, böbrek perfüzyonudur<sup>22</sup>.

Böbrek kan akımının % 90'lık bölümü korteksten, gerisi medulladan geçer. Bu farklılık, idrarın tübüler fonksiyonunun işlerliği üzerindeki karşıt akım (counter-current) mekanizmasının çalışması için sabit tutulmaya çalışılır. Hipovolemide kortikal kanın büyük bölümü medullaya kaymakta ve bu sistem bozulmaktadır<sup>22.23</sup>.

Epstein ve arkadaşları xenon 133 kullanarak, siroz ve kolestazlı hastaların böbrek kortekslerindeki kanlanmanın azaldığını göstermişler, keza anjiyografik tetkiklerde de aktif bir vazokonstrüksiyon sonucu gelişen bir böbrek iskemisinin fonksiyonları ileri derecede bozduğunu vurgulamışlardır<sup>24</sup>. Better, Yarger ve arkadaşları sıçanlarda kolestaz esnasında ortalama glomerüler filtrasyon hızında normale oranla büyük ölçüdeki düşmeyi göstermişlerdir<sup>17.25</sup>.

Çağlar, Gillenwater'in glomeruler filtrasyonundaki ve böbrek kan akımındaki azalmayı bakteriyel endotoksinin intrarenal zerkleriyle gösterdiğini bildirmektedir. Warde sıçanlarda kolestazın varlığında endotoksinlerden temizlenmeyi geciktirdiğini ve tek intravenöz endotoksin enjeksiyonu ile akut renal yetmezlik olabileceğini ileri sürmektedir<sup>26</sup>. Nörojenik vazokonstrüksiyon sonucu, katekola-



	I	II	III	IV	V
I		$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$
II			$p > 0.05$	$p < 0.01$	$p > 0.05$
III				$p > 0.05$	$p > 0.05$
IV					$p < 0.05$

### İstatistiksel Karşılaştırma

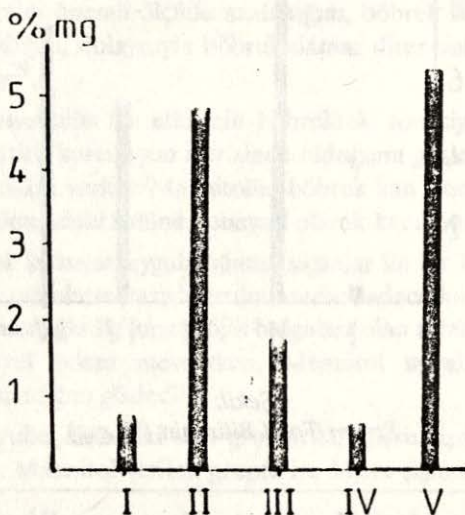
$$t_{0.05_{17}} = 2.898$$

$$t_{0.05_{17}} = 2.110$$

$$t_{0.01_{18}} = 2.861$$

$$t_{0.05_{18}} = 2.101$$

### SERUM KREATİNİNİ



Şekil: 4  
Serum Kreatinini (% mg)

	I	II	III	IV	V
I		$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.01$
II			$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p > 0.05$
III				$p < 0.01$	$p < 0.01$
IV					$p < 0.01$

### İstatistiksel Karşılaştırma

$$t_{0.05_{17}} = 2.898$$

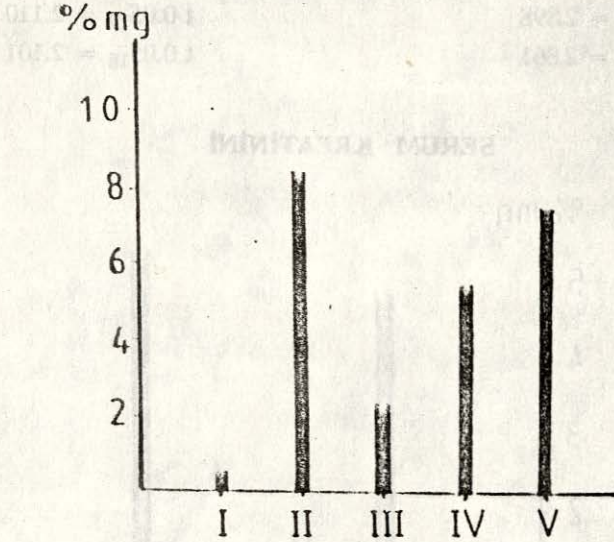
$$t_{0.05_{17}} = 2.110$$

$$t_{0.01_{18}} = 2.861$$

$$t_{0.05_{18}} = 2.101$$

Serum total bilirubin: Total bilirubinün ilk bir haftalık kolestazın akut döneminde yükseldiği gözlenmiş, fakat kolestaza bağlı daha sonraki günlerde tedrici azalmasına karşın, üçüncü haftada yükselmeye devam etmiştir. Yapılan istatistiki karşılaştırmada, kontrol grubuna göre tüm gruplarda anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p/0.01) (Şekil: 5).

### SERUM TOTAL BİLİRUBİN



Şekil: 5  
Serum Total Bilirubin (% mg)

	I	II	III	IV	V
I		p < 0.01	p < 0.01	p < 0.01	p < 0.01
II			p < 0.01	p < 0.01	p > 0.05
III				p < 0.01	p < 0.01
IV					p < 0.05

### İstatistiksel Karşılaştırma

$$t_{0.05,17} = 2.898$$

$$t_{0.01,18} = 2.861$$

$$t_{0.05,17} = 2.110$$

$$t_{0.05,18} = 2.101$$

### HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Böbrek dejeneresansı gösteren parametrelerin U testine göre karşılaştırması (Tablo: II): Tübüler dilatasyon, vakuolizasyon ve interstisyel ödem II. ve



minlerin deşarjına bağlı gelişen olaylardan endotoksinin sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bu olaylar zinciri sonucunda, böbrek damar direnç artması oluşmakta, olayın devamıyla da, başta endotel şişmesi ile sonlanan morfolojik değişmeler sonucu, direncin yüksek kalışı devam etmekte ve akut renal yetmezlik ortaya çıkmaktadır<sup>26,27</sup>.

Çalışmamızda özellikle II. grup (1 haftalık kolestaz) deneklerde histopatolojik lezyonların bunu destekler tarzda değişime uğradığını kan üre, keratinin değerlerinin ortalamasının anlamlı şekilde arttığını saptadık.

Gelişen akut renal yetmezliği önlemek için yazarlar ekstrasellüler kompartmanın ozmolalitesinin artırılmasının iskemi, hücre şişmesi, hücre yıkım kısır döngüsünü kıran en etkin mekanizma olarak görmekte ve Dawson'dan bu yana Mannitol kullanımı önerilmektedir<sup>5,12,28</sup>. Bilinen şudur ki, osmoz yoluyla plazma hacmi artarak böbrek kan akımını da arttırmaktadır. Lilien, Mannitol verilmesinin kan viskozitesini önemli ölçüde azalattığını, böbrek kan akımının % 36 oranında artırılabilirdiğini, dolayısıyla böbrek damar direncini % 32 oranında azalttığını göstermiştir<sup>29</sup>.

Oken, Mannitolün bu etkisinin böbrekteki fonksiyonel ve histolojik tüm değişmeler ile pozitif korelasyon içerisinde olduğunu göstermiştir<sup>30</sup>. Stahl da izotonik serumla birlikte verilen Mannitolün böbrek kan akımını arttırarak akut renal yetmezliği önlemedeki rolünü deneysel olarak kanıtlamıştır<sup>31</sup>.

Bir haftalık kolestaz uyguladığımız sıçanlar ile bir hafta kolestaz + Mannitol grubundaki sıçanların karşılaştırılmasında; sadece kolestaz uygulanan grupta akut renal yetmezliğin histopatolojik bulguları olan tübüler dilatasyon, vakuolizasyon, interstisyel ödem mevcutken, Mannitol uygulanan grupta bu gibi değişikliklerin olmadığını gözledik.

Kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda, hücre şişmesi olayı belirgin olarak dikkati çekti. Mannitol verilen grupta ise hücre şişmesinin olmadığını saptadık.

Sonuç olarak tıkanma sarılığı koşulları yaratıldığı zaman, akut renal yetmezliğin görülme olasılığının arttığı gözlemlendi. Bu olasılığın azaltılabilmesi için klinik uygulamada tıkanma sarılıklı hastaların ameliyatlarından önce, endotokseminin ortaya çıkardığı akut renal yetmezlikten korunmak için profilaktik olarak safra tuzu, oral laktuloz veya sistemli Mannitol uygulamaları yapılmalıdır. Ayrıca olayın asıl sebebini oluşturduğu düşünölen barsak bakterilerinin endotoksinleri olduğundan, bu hastaların ameliyat öncesi, barsak temizliği yapılmalı ve profilaktik antibiyoterapiye alınmaları literatür verilerine de dayanarak uygun olacaktır kanısı oluşmuştur.

## KAYNAKLAR

1. HEYD, C.G.: The liver and its relations to chronic abdominal infection. Ann Surg. 79: 55-77, 1924.



2. WAITT, R. B., KAHNG, K. U.: Renal Failure Complicating Obstructive Jaundice. *Am. J. Surg.* 157: 256-263, 1989.
3. DAWSON, J. L.: The incidence of postoperative renal failure in obstructive jaundice. *Brit. J. Surg.* 52: 663-665, 1965.
4. ALLISON, M.E.M., PRENTICE, C.R.M., KENNEDY, A.C., BLUMGART, L. H.: Renal function and other factors in obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 66: 392-397, 1979.
5. GUBERN, J. M., SANCHO, J. J., SIMO, J., SERRA, A. S.: A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 103: 39-44, 1988.
6. EVANS, H. J. R., TORREALBA, V., HUDD, C., KNIGHT, M.: The effect of preoperative bile salt administration on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Br. J. Sur.* 69: 706-708, 1982.
7. DIXON, J. M., ARMSTRONG, C. P., DUFFY, S. W., DAVIES, G.C.: Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut.* 24: 845-852, 1983.
8. WITTENSTEIN, B. H., GIACCHINO, J.L., PICKLEMAN, J.R., GEIS, W. P., RAJAGOPALAN, A.E., HADCOCK, W.E., FREEARK, R.J.: Obstructive jaundice: The necessity for improved management. *Am. Surg.* 47: 116 - 120, 1981.
9. ARMSTRONG, C.P., DIXON, J.M., TAYLOR, T.V., DAVIES, G.C.: Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br. J. Surg.* 71: 234-238, 1984.
10. KEBUDİ, A., KURDOĞLU, M., ÖZGÜR, M., ERTEKİN, C., UYSAL, V., GÜRLER, N.: Deneysel ekstrahepatik kolestazda oluşan akut böbrek yetersizliği etyopatogenezi üzerine oral laktulozun etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 3: 30-34, 1989.
11. KAHNG, K. U., MONACO, D. O., SCHNABEL, F.R., WAIT, R.B.: Renal vascular reactivity in the bile duct ligated rat. *Surgery* 104: 250-256, 1988.
12. DAWSON, J. L.: Jaundice and anoxic renal damage: Protective effect of mannitol. *Br. Med. J.* 1: 810-811, 1964.
13. BAUM, M., STIRLING, G.A., DAWSON, J.L.: Further study in to obstructive jaundice and ischaemic renal damage. *Br. J. Surg.* 2: 229-231, 1969.
14. WILLIAMS, R. D., ELLIOTT, D. W., ZOLLINGER, R. M.: The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch. Surg.* 81: 334-340, 1960.
15. AOYAGI, T., LOWENSTEIN, L. M.: The effect of bile acids and renal ischemia on renal function. *J. Lab. Clin. Med.* 71: 686-692, 1968.
16. CATTELL, W.R., BIRNSTINGL, M.A.: Blood-volume and hypotension. *Br. J. Surg.* 54: 272-278, 1967.
17. BETTER, O. S., MASSRY, S. G.: Effect of chronic bile duct obstruction on renal handling of salt and water. *J. Clin. Invest.* 51: 402-411, 1972.
18. KINUGASA, T., UCHIDA, K., KADOWAKI, M., TAKASE, H., NOMURA, Y., SAITO, Y.: Effect of bile duct ligation on bile acid metabolism



- in rats. *J. Lipid. Res.* 22: 201-207, 1981.
19. ACARLI, K.S., ÖZACMAK, İ.D., UYSAL, V., KURTOĞLU, M., ÖZGÜR, M.: Deneysel ekstrahepatik kolestazda oluşan akut böbrek yetersizliği etyopatogenezi üzerine oral safra tuzlarının etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 4(3): 17-22, 1988.
  20. BETTER, O.S., GUSKIAN, V., GIEBISCH, G., GREEN, R.: The effect of sodium taurocholate on proximal tubular reabsorption in the rat kidney. *Clin. Sci.* 72: 139-141, 1987.
  21. PAIN, J. A., BAILEY, M.E.: Experimental and clinical study of lactulose in obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 73: 775-778, 1986.
  22. CAHILL, C.J.: Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice, the role of bile salts. *Br. J. Surg.* 70: 590-595, 1983.
  23. GUYTON, A. C.: Fiziyoloji (Kazancıgil, A.) 2, 1, Güven Kitapevi Yayınları, Ankara 1978, 77-95.
  24. EPSTEIN, M., BERK, D. P., HOLLENBERG, N.K., ADAMS, D.F.: Renal failure in the patient with cirrhosis. *Am. J. Med.* 49: 175-185, 1970.
  25. YARGER, W.E.: Intrarenal mechanism of salt retention after bile duct ligation in rats. *J. Clin. Invest.* 57: 408-418, 1976.
  26. WARDLE, E. N., WRIGHT, N. A.: Endotoxin and acute renal failure associated with obstructive jaundice. *Br. Med. J.* 4: 472-474, 1970.
  27. BAILEY, M. E.: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 63: 774-778, 1976.
  28. ÇAĞLAR, L.: Deneysel kolestazda oluşturulan akut böbrek yetersizliğinin incelenmesi ve bunun üzerine Mannitol'ün etkisi. (Uzmanlık Tezi), İst. Üniv. Tıp Fak. 1981.
  29. LILIEN, M. O., STEWART, G.J., MELLEER, B.: The mechanism of mannitol diuresis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 11: 221-226, 1969.
  30. OKEN, D. E.: Nosologic considerations in the nomenclature of akut renal failure. *Nephron* 8: 505-510, 1971.
  31. STAHL, W. M.: Effect of mannitol on the kidney. *N. Eng. J. Med.* 272: 381-386, 1965.

Yard. Doç. Dr. Nusret KORUN  
U.Ü. Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
BURSA