

Tıkanma Sarılığında Postoperatif Böbrek Fonksiyonları ve Dopamin, Mannitol, Laktulozun Etkisi: Klinik Prospektif Bir Çalışma

POSTOPERATIVE RENAL FUNCTION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND THE EFFECT OF DOPAMINE, MANNITOL AND LACTULOSE: A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY

Dr.Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ, Dr.Sezai YILMAZ, Dr.Cüneyt KAYAALP,
Dr.Ali DEMİRBAĞ, Dr.Musa AKOĞLU

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Amaç: Tıkanma sarılığı ile renal yetmezlik arasındaki ilişki iyi bir şekilde ortaya konulmasına karşın tedavi protokollerinde tam bir uyum yoktur. Bu çalışmada tıkanma sarılığı gelişmiş olgularda böbrek yetmezliğini önleyecek tedavi protokolleri araştırılmıştır.

Durum Değerlendirmesi: Bu klinik çalışmada Şubat 1996-Ekim 1997 tarihleri arasında TYİH GEC kliniğine tıkanma sarılığı nedeni ile yatırılan çalışma yöntemlerine uygun 40 olgu çalışma kapsamına alındı.

Yöntem: 1.grup kontrol, 2.grup mannitol, 3.grup dopamin, 4.grup laktuloz uygulanan olgulardan oluştu.

Çıkarımlar: Çalışmamızda akut böbrek yetmezliği gelişme insidansı %7.5, buna bağlı mortalite %33.4 idi. Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında diürez, kreatinin, kreatinin klirensi ve üre düzeyleri açısından farklılık saptanmadı.

Sonuç: Tıkanma sarılığında böbrek yetmezliği önemli bir sebep sonuç ilişkisi göstermektedir. Preoperatif, preoperatif ve postoperatif sıvı elektrolit düzenlemesinin bu problemin önlenmesinde altın standart olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tıkanma sarılığı, böbrek yetmezliği, mannitol, dopamin, laktuloz

SUMMARY

The association between renal dysfunction and obstructive jaundice is well established. Various pathogenic mechanisms and therapeutic strategies have been proposed but renal dysfunction remains a persistent problem in hepatobiliary practice. Forty patients were included in this prospective study between February 1996 and October 1997. There were 27 male and 13 female patients with a mean age 58 years. The major end point was renal failure. Secondary end points were the assessment of preoperative and postoperative renal functions. Forty patients were assigned in the four groups: (Control-Mannitol-Dopamine and Lactulose). There were no significant difference between the Mannitol, Dopamine and Lactulose compared with the control ($P>0.05$). The results suggest that management of fluid and electrolyte status, particularly accurate preoperative hydration will be the key point of preventing renal dysfunction in obstructive jaundice.

Keywords: Obstructive jaundice, renal function, renal failure, dopamine, mannitol, lactulose

Tıkanma sarılığında uygulanan cerrahi prosedürler yüksek oranda postoperatif renal bozukluk ile birlikte (1).

Tıkanma sarılığı biliyer sistem ve pankreas hastalıklarının bir bulgusudur. Uzamış sarılığın yol açabileceği problemler sepsis, yara iyileşmesinde gecikme, GI kanama, immünolojik yetmezlik, renal disfonksiyon olarak ortaya çıkmaktadır (2). 1911 yılında Clairmont ve Von Haberer'in tıkanma sarılığı nedeni ile cerrahi uygulanan olgularda akut böbrek yetmezliğinin en sık ölüm nedeni olduğunu bildirmelerinden beri geçen yıllarda bu konuda çok önemli gelişmeler ortaya konulamamıştır.

Sarılıklı olgularda cerrahi girişim sonrası renal disfonksiyon gelişme riski %60-75, akut böbrek yetmezliği gelişme insidansı ile %4 ile 18 oranında, ortalama %8 olarak bildirilmektedir (3). Sarıksız olgularda ise cerrahi girişim sonrası böbrek yetmezliği insidansı %1'in altındadır.

Obstrüktif sarılıkta böbrek yetmezliği fizyopatolojisi multifaktördür. Hipovolemi, endotoksemi, hiperbilürubinemi, koagülasyon bozuklukları, safra tuzları, hemodinamik ve vücut sıvı değişiklikleri, RES depresyonu, renal parankimde fibrin depolanması, vazokonstriktör prostoglandinlerin etkisi suçlanmaktadır (4).

Laktuloz, Mannitol, Dopamin, safra tuzları bu problemi çözmek için tek tek bazı çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak Laktuloz, Mannitol, Dopamin ve kontrol grubunu içeren bir çalışma olmaması nedeni ile klinik prospektif bir çalışma yaptık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tıkanma sarılığı nedeni ile cerrahi girişim uygulanan 40 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların 27'si erkek (%67), 13'ü bayan (%33) olup yaş dağılımı 44 ile 71 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması 58 olarak bulundu. Serum bilürubin değeri 5 mgr/dL'in üstünde olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada 4 grup oluşturuldu:

Kontrol Grubu (n:10 olgu): Olgulara cerrahiden önceki 3 gün 3 lt %5 dekstroz ve 1 mgr/kg furosemid uygulandı.

Dopamin Grubu (n:10 olgu): Kontrol grubundaki tedavi + anestezi indüksiyonu sırasında 5 mgr/kg Dopamin uygulandı.

Cerrahiden sonra 48 saat devam edildi.

Mannitol Grubu (n:10 olgu): Kontrol grubundaki tedavi + 75 mgr Mannitol anestezi den 1 saat önce IV verildi. Postoperatif 2 gün devam etti.

Laktuloz Grubu (n: 10 olgu): Kontrol grubundaki tedavi + 30 ml Duphalac cerrahiden 3 gün önce 6 saatte bir uygulandı.

Tüm olgulara cerrahiden 1 gün önce postoperatif 1. ve 5. günlerde serum bilürubinleri, üre, elektrolitler, serum ve kreatinin ve kreatinin klirensine bakıldı.

24 saatlik idrar 800-ml'nin altında ise oligüri, 400 ml'nin altında ve aynı zamanda serum üre, kreatininde artış olması akut böbrek yetmezliği olarak tanımlandı. Tüm olgulara operasyon öncesi idrar sondası takıldı.

Renal ve karaciğer hastalığı olanlar, son 6 haftada genel anestezi almış olanlar, preoperatif perkutan veya endoskopik biliyer drenaj yapılanlar çalışma dışı bırakıldı.

Gruplar arasında kreatinin klirensi, kreatinin, üre düzeyi, 24 saatlik idrar miktarı yönünden aritmetik ortalama, standart deviasyonlar belirlendi.

Bu parametreler açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olup olmadığı Kruskal-Wallis Varyans analizi ile tespit edildi.

Grupların preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 5.gün bu parametreler açısından istatistiksel açıdan fark olup olmadığının ortaya konulması için Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi uygulandı.

SONUÇLAR

Tıkanma sarılığının etyolojik nedenleri ve hasta bilgileri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. 6 olgu kaybedildi (%15). Hepsi kanserli olgulardı. 3 olguda akut böbrek yetmezliği ortaya çıktı (%7.5) 1 olgu kontrol grubunda, 1 olgu Mannitol, 1 olgu Laktuloz grubunda idi. 3 olgudan 1'i kaybedildi (%33.3). 5 olgu renal bozukluk (oligüri ve kreatinin klirensininin 70 ml/dk'nin altında olması) ortaya çıktı (%12.5).

Bu parametrelerin dönemlere göre aritmetik ortalaması ve standart sapması, tüm gruplarda bu parametreler açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile tespit edildi (Tablo 3).

Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi ile gruplarda preoperatif (0), postoperatif 1 gün (1)

TABLO 1: TIKANMA SARILIĞI NEDENLERİ

	Kontrol (10)	Dopamin(10)	Mannitol(10)	Laktuloz(10)
Pankreas Kanseri	3	2	2	3
Koledokolitiazis	2	3	3	3
Benign Biliyer Darlık	2	2	2	2
Kolanjio Karsinom	2	2	2	2
Safra Kesesi Kanseri	1	1	1	-

ve postoperatif 5. gündeki (5) değerler arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

A: Kontrol grubunda diürez açısından

0-1 gün Z:-2.49 p:0.012 (p < 0.05)*

0-5 gün Z:-2.59 p:0.009 (p < 0.05)*

1-5 gün Z:-2.70 p:0.069 (p < 0.05)*

Kontrol grubunda kreatinin açısından

0-1 gün Z:-2.49 p:0.01 (p < 0.05)*

0-5 gün Z:-2.20 p:0.002 (p < 0.05)*

1-5 gün Z:-0.53 p:0.59 (p > 0.05)

Kontrol grubunda kreatinin klirensi açısından

0-1 gün Z:-1.93 p:0.06 (p < 0.05)*

0-5 gün Z:-2.65 p:0.008 (p < 0.05)*

1-5 gün Z:-1.83 p:0.066 (p < 0.05)*

Kontrol grubunda üre açısından

0-1 gün Z:-2.44 p:0.01 (p < 0.05)*

0-5 gün Z:-2.12 p:0.04 (p < 0.05)*

1-5 gün Z:-1.98 p:0.03 (p < 0.05)*

B: Dopamin grubunda diürez açısından

0-1 gün Z:-1.630 p:0.102 (p > 0.05)

0-5 gün Z:-2.803 p:0.05 (p < 0.05)

1-5 gün Z:-1.717 p:0.085 (p > 0.05)

Dopamin grubunda kreatinin açısından

0-1 gün Z:-2.366 p:0.018 (p > 0.05)

0-5 gün Z:-2.3105 p:0.029 (p < 0.05)

1-5 gün Z:-0.591 p:0.554 (p > 0.05)

Dopamin grubunda kreatinin klirensi açısından

0-1 gün Z:-2.140 p:0.032 (p < 0.05)

0-5 gün Z:-2.70 p:0.006 (p < 0.05)

1-5 gün Z:-2.66 p:0.007 (p < 0.05)

Dopamin grubunda üre açısından

0-1 gün Z:-1.954 p:0.06 (p > 0.05)

0-5 gün Z:-2.38 p:0.02 (p > 0.05)*

1-5 gün Z:-2.24 p:0.02 (p < 0.05)*

C: Mannitol grubunda diürez açısından

0-1 gün Z:-2.24 p:0.02 (p < 0.05)*

0-5 gün Z:-1.18 p:0.91 (p > 0.05)

1-5 gün Z:-2.31 p:0.02 (p < 0.05)*

Mannitol grubunda kreatinin açısından

0-1 gün Z:-2.52 p:0.011 (p < 0.05)*

0-5 gün Z:-2.66 p:0.077 (p < 0.05)*

1-5 gün Z:-1.85 p:0.063 (p > 0.05)

Mannitol grubunda kreatinin klirensi açısından

0-1 gün Z:-2.66 p:0.07 (p > 0.05)*

0-5 gün Z:-2.80 p:0.04 (p < 0.05)*

1-5 gün Z:-2.8 p:0.048 (p < 0.05)*

Mannitol grubunda üre açısından

0-1 gün Z:-2.5 p:0.01 (p < 0.05)*

0-5 gün Z:-2.66 p:0.007 (p < 0.05)*

1-5 gün Z:-0.83 p:0.401 (p > 0.05)

D: Laktuloz grubunda diürez açısından günler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Laktuloz grubunda kreatinin açısından preoperatif ve postoperatif 1. gün ve 5. gün arasında anlamlı fark bulundu.

Laktuloz grubunda kreatinin klirensi açısından preoperatif ve postoperatif 1.gün 5.gün arasında, postoperatif 1. gün ve 5.gün arasında anlamlı fark bulundu.

Laktuloz grubunda üre açısından preoperatif ve postoperatif 1. ve 5. günler arasında, postoperatif 1. ve 5. günler arasında anlamlı fark bulundu (p < 0.05).

TABLO 2: HASTA BİLGİLERİ

Ortalama Değerleri	(10) Kontrol	(10) Dopamin	(10) Mannitol	(10) Laktuloz
Yaş	56	60	65	62
Cins (E-K)	8/4	8/4	6/3	5/2
Bilirubin (mgr/dl)	9.2	10.3	10.7	9.9
Kreatinin	1.2	1.1	1.1	1.2
Kreatinin Klirensi	75	70	72	75
Sarılık Süresi	9	12	10	11
Diürez	1440	1200	1400	1150
Diabet	1	1	1	2
Albumin	3.1	3.2	3.5	3
Üre	42	39	35	41
Sodyum	140	146	144	138

TARTIŞMA

1991 yılında Clairmont ve Von Haberer tıkanma sarılığı nedeni ile cerrahi girişim yapılan olgularda akut böbrek yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğunu morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olduğunu bildirdiler. Geçen uzun süre içinde hem fizyopatoloji, hem de tedavi stratejileri gelişmesine karşın postoperatif renal disfonksiyon ve böbrek yetmezliği riski devam etmektedir (1,2).

Bu konuda yapılmış çalışmalar ile ilgili seriler mortalite ve böbrek yetmezliği gelişme riski Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tıkanma sarılığı olgularında postoperatif böbrek disfonksiyonu gelişme riski yüksek olup

%60-75 olguda postoperatif glomerüler filtrasyon oranında düşmeler saptanmaktadır (3,4).

Tıkanma sarılığında renal problemlerin gelişmesine yol açan sebepler multi faktördür. Endotoksemi bunların içinde önemli bir yer tutmaktadır.

Endotoksinlerin sitokinleri aktive ettiği bilinmektedir. Sitokinler ise böbreğe direkt toksik etki göstermekte ve renal hemodinamiyi bozmaktadır. İntrarenal nötrofil sentezini arttırmakta ve renal vasküler yatakta spazm oluşturmaktadır (5,6).

Postoperatif renal bozukluğun önemli bir nedeni de hiperbilürubinemidir. Bilürubin renal tubuler hücrelerde toksik etki göstermekte, mitokondriyal oksidasyonu bozmaktadır (7).

TABLO 3: PARAMETRELER AÇISINDAN İSTATİSTİKSEL DAĞILIM

Parametreler	Preoperatif 1. Gün (KW)				Postoperatif 1. Gün (KW)				Postoperatif 5. Gün (KW)			
	AO	SS	X ²	P:	AO	SS	X ²	P	AO	SS	X ²	P
Kreatinin Klirensi	73.2	6.73	3.89	(P>0.05)	78.6	4.32	11.8	(P<0.05)*	83.7	6.8	19.7	(P<0.05)*
Kreatinin	1.18	0.22	1.039	(P>0.05)	1.02	0.16	2.36	(P>0.05)	0.97	0.13	4.86	(P>0.05)
Üre	39.3	9.03	10.7	(P<0.05)*	34.3	7.72	6.06	(P>0.05)*	29.9	5.11	6.35	(P>0.05)*
24 saatlik diürez	1278	226	11.02	(P<0.05)*	1236	274	18.72	(P<0.05)*	1269	255	20	(P<0.05)*

Kruskal-Wallis varyans analizine göre X²: Ki-Kare

A.O: Aritmetik Ortalama SS: Standart Sapma

TABLO 4: TIKANMA SARILIĞINDA MORTALİTE VE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ RİSKİ

Kaynaklar	Yıl	Sayı	Mortalite Oranı	Akut Böbrek Yetmezliği İnsidansı (%)	Böbrek Yetmezliğine Bağlı Mortalite Oranı (%)
Dawson	1965	103	27	7	100
Allison	1979	24	25	17	75
Pitt	1981	155	8	18	32
Dixon	1983	373	9	4	62
Blamey	1983	89	24	12	20
Gundry	1984	50	12	8	18
Pain	1991	102	14	3	0
Govil	1993	32	3	6	50
Parks	1994	23	0	0	-
Serimiz	1997	40	15	7.5	34
Total		935			

Tıkanma sarılığında ortaya çıkan endotoksemi renovasküler fibrin depositlerin artmasına yol açmakta, bu fibrin depositleri böbrek yetmezliğine yol açmaktadır (8).

Vazodilatör etki gösteren prostoglandinlerin özellikle PGE2'nin eksperimental çalışmalarda renal disfonksiyonu önleyici etki gösterdiği belirtilmektedir. Bu nedenle prostoglandin sentezini ihhabe eden anti-inflamatuar ilaçların sarılıklı olgularda akut böbrek yetmezliğini ortaya çıkaran önemli bir sebep olduğu bildirilmekte ve kesinlikle kullanılmaması belirtilmektedir (9).

Tıkanma sarılığında belki de en önemli ve üzerinde durulması gereken nokta hemodinamik ve vücut sıvı değişiklikleridir. Topuzlu ve Stahl ilk kez yapılan deneysel bir çalışmada köpekledesafra infüzyonunun takiben hipovolemi ve renal yetmezlik ortaya çıktığını, natriürezis geliştiğini gösterdiler (10). Bu çok önemli çalışmanın sonucunda Gillet koledok ligasyonu yapılan deneklerde plazma volümünde %15'lik

düşüş ortaya çıktığını gösterdi (11). Tıkanma sarılığında plazmaya atrial natriüretik peptik (ANP) denilen bir humoral mediatörün salındığı belirtilmektedir. ANP natriürezise yol açmakta, susama mekanizmasını inhibe etmekte, periferel vazodilatasyona yol açmakta, aldosteron, rezin ve antidiüretik hormon düzeyini artırmaktadır (12,13).

Tüm bu sebeplere karşın tıkanma sarılığında postoperatif renal yetmezlik sebebi hala kesin ortaya konulamamıştır. Renal yetmezlikten korunmak için değişik tedavi modelleri (laktuloz, mannitol, dopamin) tek tek çalışılmıştır. Ancak tüm bu modelleri karşılaştıran klinik bir çalışmanın olmaması nedeni ile böyle bir çalışmayı planladık.

Çalışmamızda mortalite %15, akut böbrek yetmezliği gelişme insidansı %75, renal bozukluk (disfonksiyon) gelişme insidansı %12.5, böbrek yetmezliğine bağlı mortalite %34 olarak bulundu.

Laktuloz sentetik bir dissakarid olup sıklıkla

TABLO 5:GRUPLARDAKİ TOTAL BİLURUBİN VE DİREKT DEĞERLERİNİN ARİTMETİK ORT. VE STANDART SAPMASI

	Kontrol		Mannitol		Laktuloz		Dopamin	
	Ort.	S.S	Ort.	S.S	Ort.	S.S.	Ort.	S.S
Total Bilirubin/mg/dl	10.09	0.92	11.24	1.08	12.01	1.11	11.14	1.40
Direk Bilirubin mg/dl	9.18	0.79	9.93	0.53	10.02	0.88	10.22	1.11

konstipasyon ve hepatik ensefalopatiden korunmak için kullanım alanı bulmaktadır. Laktuloz tıkanma sarılığında sistemik endotoksemiye azaltıcı ve önleyici etki göstermekte ve böbrek fonksiyonlarını koruyucu etki göstereceği belirtilmektedir (15,16,17). Çalışmamızda laktuloz grubunda diürez açısından preoperatif postoperatif 1. ve 5 günler arasında, postoperatif 1. gün ve 5. gün arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kreatinin açısından preoperatif dönemle, postoperatif 1. ve 5. günler arasında, kreatinin klirensi ve üre açısından tüm dönemler arasında anlamlı fark saptandı.

Mannitol basit bir şeker olup glomerüller filtrasyona uğrar. 4 nedenle böbreği koruyucu etki gösterebilir:

1. Tubuler sıvı akımını artırır.
2. Tubuler endotelial hücre şişmesini engeller.
3. Renal kan akımını artırır.
4. Etkili bir serbest oksijen radikal koruyucusudur (18,19).

İlk kez 1965 yılında Dowson (18) ve 1988 yılında Gubern (20) tıkanma sarılığı olgularında postoperatif renal fonksiyonlara Mannitolun etkisini incelediler. Belirgin bir fayda gösteremediler. Barry ve Malloy ise faydalı olduğunu çalışmalarında belirttiler (21). Klinik çalışmamızda mannitol etkili olarak bulundu. Kreatinin, kreatinin klirensi, diürez ve üre düzeylerinde preoperatif döneme göre mannitol uygulanması ile anlamlı fark ortaya çıktı.

Dopamin endojen bir katekolamin olup renal dozda böbrek damarlarında dilatasyona yol açmakta ve glomerüller filtrasyonu arttırmaktadır. Bu etkisini 2-5 mgr/kg/dk'da yapmaktadır. Şimdiye kadar tek bir çalışmada Parks obstrüktif sarılıkta renal fonksiyonlara etkisi bakımından Dopamini kullandı. Sadece %5 Dextroz ile hidrasyon sağlanan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Anlamlı bir fark bulunmadı (22). Klinik çalışmamızda dopamin uygulanması ile diürez açısından preoperatif ve postoperatif 5 gün oranında, kreatinin düzeyi açısından preoperatif dönem ile postoperatif 1. ve 5. günler arasında, üre açısından preoperatif ve postoperatif 5 gün arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü. Kreatinin klirensi açısından tüm dönemlerde anlamlı fark görüldü.

Çalışmamızda kontrol grubunda diürez açısından preoperatif dönem ile postoperatif 1. ve 5. günler arasında, postoperatif 1. ve 5. günler arasında anlamlı fark saptandı.

Kontrol grubunda kreatinin üre ve kreatinin

açısından preoperatif ve postoperatif dönemler arasında anlamlı farklar ortaya çıktı.

Sonuç olarak tıkanma sarılığında böbrek yetmezliği ve disfonksiyonu önemli bir problemdir. Laktuloz, Mannitol, Dopamin bu problemi önlemekte faydalı olmakla birlikte kontrol grubundaki olgularda da çok başarılı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Dolayısı ile preoperatif, peroperatif ve postoperatif çok iyi bir hidrasyon ve sıvı, elektrolit düzenlenmesinin bu problemi önlemede altın anahtar olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME: Perioperative complications in obstructive jaundice: Therapeutic considerations. *Br J Surg* 1985;72:942-5.
2. Allison MEM, Prentice CRM, Blumgart LH: Renal function and other factors in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1979;66:392-7.
3. BJ Fogarty, RW Parks: Renal dysfunction in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1995;82:884.
4. Dowson JL: Incidence of postoperative renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1965;52:663-5.
5. Bailey ME: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1976;63:774-8.
6. Diamond T, Rowlands BJ: Endotoxaemia in obstructive jaundice *HPB Surg* 1991;4:81-94.
7. Thompson JN, Edward WH, Blumgart LH: Renal impairment following biliary tract surgery *Br J Surg* 1987;74:843-7.
8. Sagar S, Shields R: Fibrinojen in the hepato-renal syndrome: An experimental study. *Br J Surg* 1980;67:562-4.
9. Kahng KU, Monoco DO, Wait RB: Renal vascular reactivity in the bile duct ligated rat. *Surgery* 1988;104:250-6.
10. Topuzlu C, Stahl MW: Effect of bile infusion on the dog kidney *N Engl J Med* 1966;274:760-3.
11. Gillet DJ: The effect of obstructive jaundice on the blood volume in rats. *J Surg Res* 1971;11:447-9.
12. Oms L, Martinez-Rodenas F, Valverde J, Jimenez W, Sitges-Serra A: Reduced water and sodium intakes associated with high levels of natriuretic factor following common bile duct ligation in the rabbit. *Br J Surg* 1990;77:752-5.
13. Valverde J, Martinez-Rodenas F, Pereira JA et al: Rapid increase in plasma levels of atrial natriuretic peptide after common bile duct ligation in the rabbit. *Ann Surg* 1992;216:554-9.
14. Pereira JA, Torregrosa MA, Martinez-Rodenas F et al: Increased cardiac endocrine activity after common bile duct ligation in the rabbit. Atrial endocrine cells in obstructive jaundice. *Ann Surg* 1994;219:73-8.
15. Pain JA, Bailey ME: Experimental and clinical

- study of lactulose in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1986;73:775-778.
16. Liehr H, Englisch C, Rasenack U: Lactulose, a drug with antiendotoxin effect. *Hepatogastroenterology* 1980;27:356-60.
17. Pain JA, Cahill CJ, Gilbert JM, Johnson CD, Trapnell JE, Bailey ME: Prevention of postoperative renal dysfunction patients with obstructive jaundice: A multicentre study of bile salts and lactulose. *Br J Surg* 1991;78:467-9.
18. Dawson JL: Post-operative renal function in obstructive jaundice: Effect of a mannitol diuresis. *BMJ* 1995;i:82-6.
19. Eliahou HE: Mannitol therapy in oliguria of acute on set. *BMJ* 1964;i:807-9.
20. Cubern JM, Sancho JJ, Simo J, Sitges-Serra A: Randomized trial on the effect of mannitol on postop-

- erative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 1988;103:39-44.
21. Barry KG, Malloy JP: Oliguric renal failure. Evaluation and therapy by the intravenous infusion of mannitol. *JAMA* 1962;179:510-13.
22. Parks RW, Diamond T, McCory DC, Johnston GW, Rowlands BJ: Prospective study of postoperative renal function in obstructive jaundice and the effect of periperative dopamine. *Br J Surg* 1994;81:437-9.

YAZIřMA ADRESİ:

Dr. Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ
Mavi řehir 85 Yapı Koop.No: 39,
06530 Ümitköy-Çayova,
Yenimahalle, ANKARA