

BILIARY OBSTRUCTION AND ITS INFLUENCE ON RENAL FUNCTION

Nikola Jankulovski¹ and Velimir Stojkovski²

¹Surgery Clinic, Medical faculty, Vodnjanska 17, MK-1000 Skopje

²Veterinary Faculty, Lazar pop Trajkov 5-7, MK-1000 Skopje

БИЛИЈАРНА ОПСТРУКЦИЈА И НЕЈЗИНОТО ВЛИЈАНИЕ ВРЗ БУБРЕЖНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ СТАОРЦИ

Никола Јанкуловски¹ и Велимир Стојковски²

¹Клиники за хируршки болести, Медицински факултет, Водњанска 17, МК-1000 Скопје

²Ветеринарен факултет, Лазар Поп Трајков 5-7, МК-1000 Скопје

INTRODUCTION

All the changes and consequences related to biliary stasis in extrahepatic biliary system are multisystemic and not well defined yet. There are many complications from the surgical operations in obstructive jaundice with still high rate of morbidity and mortality. Animal studies have shown that obstructive jaundice has unfavorable effect on cardiovascular, renal and immunological function (Carlos et al., 1987).

Duration of obstruction and correlation between immunological and biochemical changes in patients with obstructive jaundice has been evaluated by many authors., like Agaev and al., 1989, megison and al., 1991 and Watanapa 1996. Their common finding is that normalization of hepatocellular function, evaluated by functional hepatic tests, is followed by recovery of immunological function. Furthermore, all are conclusive in usefulness of internal biliary drainage for fast normalization of immunological and biochemical parameters.

Recently, experimental models are becoming more and more attractive for research of the relationship between obstructive jaundice and secondary effects on other vital organs like heart, kidney, brain. Here is very important to stress out that those results obtained on rats can be critically extrapolated on humans.

Fundamental pathophysiology of endotoxemia that is closely related to the obstruction of biliary salts in intestine with increase of bacterial flora and invasion of bacteria's and toxins in portal and systemic circulation, recently has been shown to be important in

ВОВЕД

Промените и последиците што настануваат заради стопиран проток на жолчка низ екстрахепатичните жолчни патишта во дигестивниот тракт се мултисистемски и се сèште недоволно проучени. Компликациите од оперативниот третман кај опструктивната жолтица се многубројни, а морбидитетот и морталитетот се уште релативно високи. Студиите на животни покажаа дека опструктивната жолтица има негативни ефекти врз кардиоваскуларната, реналната и имунолошката функција (Carlos и сар., 1987).

Времетраењето на опструкцијата и корелацијата помеѓу имунолошките и биохемиските промени кај пациентите со опструктивна жолтица ги испитувале повеќе автори како, Агаев и сар. (1989), Megison и сар. (1991) и Watanapa (1996). Нивна заедничка констатација е дека враќањето на хепатоцелуларната функција, мерена со функционалните црнодробни тестови, паралелно го следи опоравувањето на имуната функција и сите автори ја потенцираат корисноста на интерната билијарна дренажа во однос на најбрзото нормализирање на имунолошките и биохемиските параметри.

Во последно време се повеќе се актуелизира воведувањето на експерименталните модели во истражувањата во врска со опструктивната жолтица и еден дел од нив се однесуваат на испитувањето на секундарните ефекти врз

pathogenesis of the main homeostatic variations in cholestasis (immunodeficiency, impairment of coagulation and renal function).

It has been proven that one of mechanisms of impairment of renal function in experimental biliary obstruction is the presence of endotoxins in systemic circulation that is the cause of strong renal vasoconstriction (Roo, 1995).

On the other side, the endogen clearance of creatinin, like indicator of glomerular filtration is significantly decreased in rats with ligation of biliary tracts, compared with the values in falsely operated rats (Kramer, 1995). Also it has been shown that the kidney in animals with obstructive jaundice are more sensitive to ischemic-reperfusion type of lesion (Tajiri, 1997).

The experiments in rats with two-week obstruction of biliary tracts, have shown the sensitivity for endotoxins and its influence on impairment of renal function. Also, an increased accumulation of fibrinogen in the kidneys has been shown (Dawiskiba 1996).

Many experimental results in experimental animals and in patients with obstructive jaundice, already treated with biliary salts, have shown maintenance of normal blood pressure, improvement of splanchnic blood flow and already complete prevention of impairment of renal blood flow (Houdijk, 1998).

For these reasons, in our study the effect of biliary obstruction on renal function in rats evaluated by enzymatic activity and concentration of metabolites will be of special interest.

MATERIAL AND METHODS

In these experiment, were used 19 male rats, from family of Wistar, with body mass of 130-180 grams, kept in standard conditions for laboratory animals and fed ad librum.

Animals were classified in two experimental groups:

1. control group (falsely operated), (n=10);
2. group with ligation of the main biliary tract (bile duct ligation- BDL), (n=9)

The surgical procedure in the animals was performed after light anesthesia with ether narcosis with laparotomy, preparation of the main biliary tract and its ligation.

After day 14th, blood was taken in all animals for analysis, and in the serum the following parameters were evaluated: alkali phosphatase (ALKP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), creatinin (CREA) and urea (UREA). The analysis was made on the Automatic biochemical Analyzer Vitros DT 60-II (Johnson & Johnson).

The results were statistically evaluated with the Student t-test, where as significant were considered the

функцијата на виталните органи (бурези, срце, мозок). Од друга страна испитувањата вршени на стаорци, со оглед на тоа што стаорецот и човекот се цицачи добиените резултати можат критички да се екстраполираат во хуманата популација и да дадат свој придонес во разрешувањето на споменатите состојби.

Фундаменталната патофизиологија на ендотоксемијата која е цврсто поврзана со запирањето на протокот на билијарните соли во цревата со зголемување на бактеријалната флора и навлегување на бактерии и токсини во порталната и системската циркулација, во поново време е прикажана во патогенезата на главните хомеостатски промени кај холестазата (имунодефициенција, нарушување во когулацијата и реналната функција).

Докажано е дека еден од механизмите на нарушување на реналната функција кај експерименталната билијарна опструкција е присуството на ендотоксини во системската циркулација кои предизвикуваат јака ренална вазоконстрикција (Roo, 1995).

Од друга страна, ендогениот клиренс на креатининот, како показател за гломеруларната филтрација е сигнификантно намален кај стаорци со лигација на жолчните водови, во споредба со вредностите кај лажно оперираните стаорци (Kramer, 1995). Исто така констатирано е дека бубрезите кај животните со опструктивна жолтица се почувствителни на лезија од типот на исхемија-реперфузија (Tajiri, 1997).

Во испитувањата кај стаорците со двонеделна опструкција на жолчните водови, е докажана чувствителноста кон ендотоксини нивното влијание врз нарушувања на бубрежната функција. Притоа, е докажана и зголемена акумулација на фибриноген во бубрезите (Dawiskiba, 1996).

Бројни експериментални резултати покажуваат дека, кај експериментални животни и пациенти со опструктивна жолтица, орално третиран со жолчни соли, доаѓа до одржување на нормалниот крвен притисок, подобрување на спланхичниот крвен проток и скоро комплетна превенција на нарушувањето на реналниот крвен проток (Houdijk, 1998).

Токму затоа, од посебен интерес во нашето истражување ќе биде ефектот на билијарната опструкција врз бубрежната функција кај стаорци, следена преку ензимската активност и концентрацијата на метаболитите.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во експериментот беа употребени 19

values with $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of our study of the influence of biliary obstruction on renal function showed changes in all the evaluated parameters.

We registered a highly significant increase of 138,7 % ($p < 0.001$) on the activity of ALKP in rats with BDL, compared with the control group (from 155 21 U/L to 370 52 U/L).

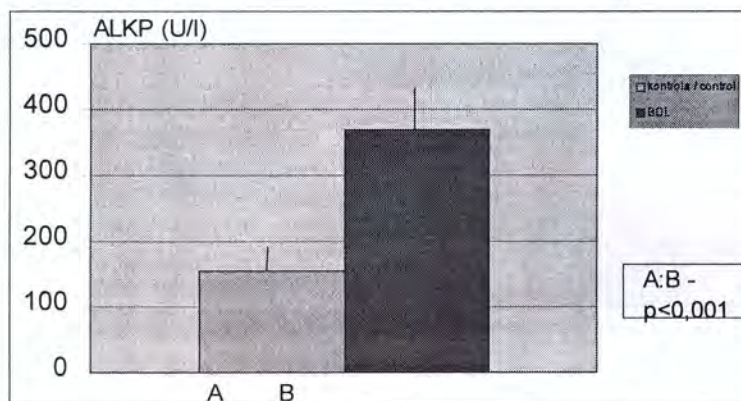


Fig. 1. Influence of biliary obstruction on the activity of serum ALKP in BDL rats.

Сл. 1. Влијание на билијарната опструкција врз активноста на серумската ALKP кај BDL стаорци.

As for the results of GGT, it should be mentioned that with the available technique we were not able to detect the values in the control group with the respect of their small concentrations, that was not the case with the BDKL group where we received values of 16 4,1 U/L, that was statistically significant.

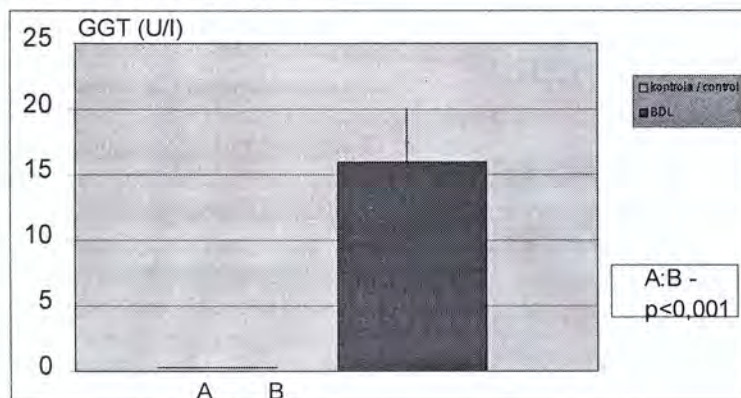


Fig. 2. Influence of biliary obstruction on the activity on serum GGT in BDL rats.

Сл. 2. Влијание на билијарната опструкција врз активноста на серумската GGT кај BDL стаорци.

стаорци од машки пол од сојот Wistar, со телесна маса од 130 - 180 g, чувани во стандардни услови за лабораториски животни и хранети ad libitum. Животните беа поделени на две експериментални групи:

1. контролна група (лажно оперирана), (n=10)
2. група со лигација на главен жолчен вод (bile duct ligation - BDL), (n=9)

Хируршката процедура кај животните беше вршена така што по воведување то во лесна етерска наркоза беше правена лапаротомија, препарирање на главниот жолчен вод и негово лигирање.

По 14. ден кај сите животни беше земена крв за анализа и во издвоениот серум беа определувани следните параметри: алкална фосфатаза (ALKP), гама-глутамил транспептидаза (GGT), креатинин (CREA) и уреа (UREA). Анализите беа извршени на автоматскиот биохемиски анализатор Vitros DT 60-II (Johnson & Johnson).

Добиените резултати статистички беа анализирани со Student-овиот t-тест, при што како сигнификантни беа земени сите вредности каде што p беше помало од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ СО ДИСКУСИЈА

Резултатите од испитувањата на влијанието на билијарната опструкција врз функцијата на бубрезите, покажуваат дека доаѓа до промени во сите испитувани параметри. Имено, констатирано е високосигнификантно покачување од 138,7% ($p < 0.001$) на активноста на ALKP кај стаорците со BDL во споредба со контролната група и тоа од 155 ± 21 U/L кај контролата, на 370 ± 52 U/L кај групата со лигација (сл. 1).

Што се однесува до испитувањата на GGT, треба да се напомене дека со техниката со која што располагаваме не бевме во можност да ги детектираме вредностите кај контролната група со оглед на нивните мали концентрации, што не беше случај со BDL групата кај која што добивме вредност од 16 ± 4,1 U/L, за што е евидентно дека станува збор за сигнификантна промена (сл. 2).

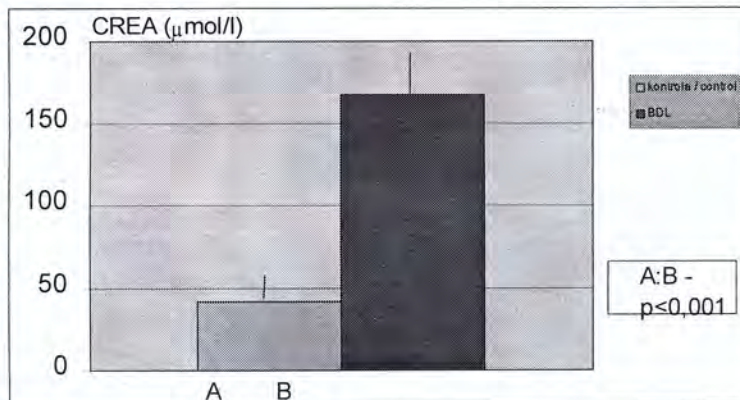
Покрај испитувањата на активноста на ензимите, во експериментот беа мерени и кон-

Besides the examinations of the activity of enzymes in our experience, we evaluated the concentrations of metabolites, as an important indicator of renal function.

We registered that the concentration of creatinin in the serum of BDL rats has increased for 297,6% ($p < 0.001$), compared with the control group, (from $42 \pm 5,1$ mmol/L to 167 ± 25 mmol/L in the BDL group) (Fig.3).

Fig. 3. Influence of biliary obstruction on the activity of creatinin in BDL rats.

Сл. 3. Влијание на билијарната опструкција врз концентрацијата на креатинин кај BDL стаорци



Our results shown that the measurements of the concentrations of serum urea in BDL rats, changes similarly as creatinin in the way of its increase. Concentration of serum urea in control group is $6,4 \pm 0,7$ mmol/L and in the BDL rats is $15,5 \pm 2,0$ mmol/L which shows increase of 142,2% ($p < 0,001$); Fig 4.

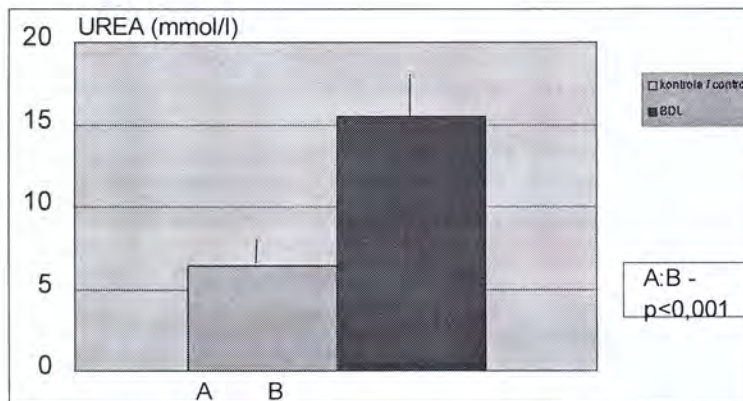


Fig 4. Influence of biliary obstruction of the activity of urea in BDL rats

Сл. 4. Влијание на билијарната опструкција врз концентрацијата на уреа кај BDL стаорци.

The relationship between renal insufficiency and obstructive jaundice is well known. There are two precipitating factors in the development of renal insufficiency in obstructive jaundice, such as cholangitis and operation.

Postoperative renal insufficiency in unicteric individuals is rare and in patients subjected to surgical intervention

центрациите на метаболитите, како битен показател за состојбата на бубрежите.

Притоа, констатиравме дека концентрацијата на креатининот во серумот кај BDL стаорците се покачува за 297,6% ($p < 0,001$) во споредба со контролната група животни, и тоа од $42 \pm 5,1$ μmol/l кај контролата на 167 ± 25 μmol/l кај групата со BDL (Сл. 3.).

Резултатите покажуваат, дека и мерењата

на концентрацијата на уреа во серумот кај BDL стаорци се менува слично како и креатининот, имено доаѓа до нејзино сигнификантно покачување. Така, концентрацијата на уреа кај контролната група изнесува $6,4 \pm 0,7$ mmol/l, додека таа кај BDL

стаорците е $15,5 \pm 2,0$ mmol/l, односно е покачена за 142,2% ($p < 0,001$; Сл. 4).

Поврзаноста меѓу реналната инсуфициенција и опструктивната жолтица е добро позната. Постојат два важни преципитирачки фактори во развитокот на реналната инсуфициенција кај опструктивната жолтица, тоа се холангитис и операција.

Постоперативна ренална инсуфициенција кај неиктерични индивидуи е ретка и кај пациентите подложени на хируршка интервенција заради билијарна опструкција статистички е незначителен бројот на оние кои умреле заради ренална инсуфициенција.

Како и да е, според литературните податоци (Pain и сор., 1985), 60-70% од пациентите со опструктивна жолтица развиваат пад во вредностите

на гломеруларната филтрација по операцијата, како и покачување на креатининот и уреата во серумот, што впрочем се потврди и во нашето истражување.

До слични резултати дошле и Carlos и сор. (1987), кои укажуваат дека опструктивната жолтица име негативни ефекти врз бубрежната функција.

Инаку, според Kramer (1995), до промени во метаболизмот на креатининот проследено со покачување на уринарниот волумен, кај стаорци со BDL, доаѓа како резултат на зголемување на

for biliary obstruction, there is nonsignificant relation of mortality due to renal insufficiency.

However, from the literature data, (Pain and al, 1985) 60-70% of patients with obstructive jaundice develop a decrease in the values of glomerular filtration after operation and increase of creatinine and urea in serum, which was also shown in our study.

Similar results were shown by Carlos and al, (1987) pointing that obstructive jaundice has negative effects on renal function.

On the other hand, Kramer (1995) showed that changes in the metabolism of creatinin followed by increase in urinary volume in rats with BDL, is the result of increase of synthesis of thromboxane. Various factors are implicated in development of renal insufficiency in obstructive jaundice, which include hypovolemia and hypotension, biliary salts and bilirubin.

Besides the development of diagnostic techniques and perioperative and postoperative care, patients with obstructive jaundice have high morbidity and mortality after invasive diagnostic and therapeutic procedures, and also have complications where renal insufficiency is the most common one.

Besides all, we would like to mention that for complete justification of our results, more extensive research is needed, including the fact that mechanisms of increase of specific enzymes and metabolites are complex process in which various factors are included (Watanapa, 1996).

CONCLUSION

Our research on the influence of obstructive jaundice on renal function in rats with ligation of the main biliary tract can result with the following:

1. The ligation of the main biliary tract in rats leads to significant increase of the values of hepatic enzymes in serum (ALKP and GGT) and metabolites (creatinine and urea);
2. Increase of enzyme activity after two week ligation of the main biliary tract are significantly higher comparing with the changes in metabolites;

At the end of this study, we can conclude that in the pathophysiological mechanisms of renal insufficiency in obstructive jaundice, various factors are included, that are complexly interrelated.

синтезата на тромбоксанот.

Различни фактори се имплицираат во развитокот на ренална инсуфициенција кај опструктивна жолтица и вклучуваат хиповолемија и хипотензија, жолчни соли и билирубин.

И покрај напредокот во дијагностичките техники и периперативната и постоперативната грижа, пациентите со опструктивна жолтица имаат висок морбидитет и морталитет по инвазивни дијагностички и терапевтски процедури, а се сретнуваат и компликации меѓу кои најчеста е реналната инсуфициенција.

Сепак, би сакале да напоменеме дека за комплетно објаснување на добиените резултати се потребни попродабочени испитувања, со оглед на фактот што механизмите на покачување на специфичните ензими и метаболити се комплексни процеси во кои се вклучени повеќе фактори (Watanapa, 1996).

ЗАКЛУЧОК

Од истражувањето на влијанието на опструктивната жолтица врз бубрежната функција кај стаорци со лигација на главниот жолчен вод може да се заклучи следното:

1. Лигирањето на главниот жолчен вод кај стаорец доведува до сигнификантно покачување на вредностите на црнодробните ензими во серумот (ALKP и GGT) и метаболити (креатинин и уреа);

2. Процентуалните покачувања на ензимската активност, по двонеделно подврзување на главниот жолчен канал, се значајно повисоки во споредба со промените кај метаболитите;

На крајот од овој труд може да се донесе општ заклучок дека според нашите резултати и светските истражувања, во патофизиолошките механизми на појавата на бубрежна инсуфициенција кај опструктивна жолтица се вклучени повеќе фактори кои што се меѓу себе комплексно поврзани.

REFERENCES

- Agaeu, B.A., Gadiev, S.I. and Gasanov, D.A. (1989) Immunologic reactivity of patients with obstructive jaundice of non-neoplastic etiology. *Khirurgiia (Mosk)*, **7**, 69-72.
- Carlos, A., Pellegrini, M.D., Piergiorgion Allegra, M.D., Frederic, S., Bongard, M.D., Lawrence, W. (1987) Risk of biliary surgery in patients with hyperbilirubinemia. *Biliary surgery and hyperbilirubinemia*, **154**: 111-117.
- Dawiskiba, J. (1996) The role of endotoxaemia in the development of renal disorders in experimental obstructive jaundice in rats. *HPB Surg.* **10(10)**: 7-10.
- Houdijk, A.P., van Lambalgen, A.A., Thijs, L.G., van Leeuwen, P.A. (1998) Gut endotoxin restriction improves postoperative hemodynamics in the bile duct-ligated rat. *Shock*, **9(4)**:282-8.
- Kramer, H.J., Schwarting, K., B"acker, A. (1995) Impaired renal function in obstructive jaundice: enhanced glomerular thromboxane synthesis and effects of thromboxane receptor blockade in bile duct-ligated rats. *Clin Sci (Colch)*, **88(1)**: 39-45.
- Megison, S.M., Dunn, C.W., Horton, J.W. and Chao, H. (1991) Effects of relief of biliary obstruction on mononuclear phagocyte system function and cell mediated immunity. *Br J Surg*, **78(5)**, 568-571.
- Pain, J.A., Cahill, C.J., Bailey, M.E. (1985) Perioperative complications in obstructive jaundice: therapeutic considerations. *Br J Surg*, **72**: 942-945.
- Poo, J.L., Estanes, A., Pedraza-Chaverr'i, J., Cruz, C., Uribe, M. (1995) Effects of ursodeoxycholic acid on hemodynamic and renal function abnormalities induced by obstructive jaundice in rats. *Ren Fail*, **17(1)**: 13-20.
- Tajiri, K., Miyakawa, H. Liu, J., Kamiyama, T., Marumo, F., Sato, C. (1997) Enhanced renal susceptibility to ischemia-reperfusion injury in the rat with obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology*, **44(15)**: 789-95.
- Watanapa, P. (1996) Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression. *Am J Surg*, **171(2)**, 230-234.
-