

## ARTIKEL ASLI

**PENYULIT PASCA BEDAH IKTERUS OBSTRUKTIF LANJUT  
(Studi Kasus Penderita Di RSSA Dan Studi Eksperimental Pada Tikus)**

**COMPLICATION ON SURGICAL PATIENTS WITH LATE EXTRAHEPATIC  
OBSTRUCTIVE JAUNDICE  
(Case Study in RSSA and Experimental Study on Rats)**

M. Soemarko

Bag. Bedah FK Unibraw / RS Saiful Anwar Malang

**ABSTRACT**

*Late extrahepatic obstructive jaundice patients undergoing internal biliary drainage have increased the potentially of morbidity and mortality, compared with other patients in early extrahepatic obstructive jaundice or without jaundice undergoing the same operation. The aim of this study is to observe the late obstructive jaundice patients to investigate the significance of increasing the morbidity and mortality. The methods is to observe retrospectively to patients suffered late and early obstructive jaundice undergoing biliary operation, and patients without jaundice undergoing a cholecystectomy as a control. Compared with the results of experimental wistar rats with the same operation. The results of the observation there were increased significantly the number of mortality of the patients with late extrahepatic obstructive jaundice. This result were supported by the result in experimental rats. The conclusion of the data from the observation and experimental study support the that the cause of increasing mortality was caused by Multiple Organ failure triggered by acute renal failure.*

**Key words:** Obstructive jaundice, Renal Failure, Multiple organ failure

**ABSTRAK**

*Penderita ikterus obstruktif ekstrahepatik lanjut yang dilakukan pembedahan dengan drenase bilier interna mempunyai potensi terjadinya peningkatan morbiditas dan mortalitas, dibanding dengan penderita ikterus obstruktif dini atau tanpa ikterus dengan pembedahan yang serupa. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pembedahan penderita dengan ikterus obstruktif lanjut. Digunakan metode observasi retrospektif pada penderita ikterus obstruktif lanjut dan dini yang dibedah, serta penderita tanpa ikterus dengan operasi kolesistektomi sebagai kontrol. Hasil yang didapat adalah adanya peningkatan mortalitas yang bermakna pada penderita dengan ikterus obstruktif lanjut. Hasil ini didukung oleh hasil percobaan pada tikus. Kesimpulan dari penelitian ini, melalui observasi pasien dan tikus coba adalah mendukung pendapat bahwa penyebab peningkatan mortalitas disebabkan oleh adanya gagal organ multipel yang dipicu oleh gagal ginjal akut.*

**Kata kunci:** Ikterus obstruktif, gagal ginjal akut, gagal organ multipel

**PENDAHULUAN**

Penyulit pasca bedah pada para penderita dengan ikterus obstruktif diketahui lebih tinggi dibandingkan dengan para penderita dengan pembedahan yang sama tetapi tanpa adanya komplikasi ikterus obstruktif. Penyulit akan meningkat apabila penderita terlambat untuk dilakukan pembedahan. Penyulit yang dapat terjadi pada ikterus obstruktif adalah sepsis primer, perdarahan gastrointestinal, koagulopati, gangguan penyembuhan luka pembedahan dan gagal ginjal akut (1,2).

Basis terapi definitif pada penderita ikterus obstruktif adalah pembedahan untuk melancarkan kembali aliran empedu (3). Semakin lanjut ikterus obstruktif (IO) yang terjadi berarti semakin lambat pembedahan dilakukan semakin parah penyulit yang terjadi. Penundaan pembedahan dengan alasan untuk memperbaiki keadaan umum penderita pada kondisi tertentu akan justru mengakibatkan kemunduran kondisi penderita yang dapat berakibat fatal. Ikterus obstruktif bersama luka bakar, syok hipovolemik dan trauma parah dikenal sebagai *Motor of Multiple Organ Failure (MOF)* (4).

Penjelasan dari penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas penderita pada IO lanjut adalah akibat terlalu lamanya garam empedu terhalang memasuki usus. Dengan tak adanya garam empedu yang berfungsi sebagai deterjen didalam usus maka akan terjadi pertumbuhan yang berlebihan dari bakteri patogen. Timbul gangguan ekologi pada usus yang normal. Hal ini akan menimbulkan perubahan flora dan penumpukan endotoksin yang berasal dari dinding bakteri gram negatif di dalam usus. Timbunan endotoksin dalam usus mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding usus. Akibat peningkatan permeabilitas usus ini akan mengakibatkan terjadinya endotoksemia dan translokasi bakteri (5). Setiap jenis bakteri gram negatif dapat mengakibatkan infeksi serius yang berkaitan dengan sindroma sepsis (6). Sepsis bakteri gram negatif dan endotoksemia akan menimbulkan dampak yang merusak pasien dengan merangsang berbagai mediator endogen dari dari aktivasi seluler. Mediator yang dilepas oleh makrofag dari berbagai jenis sel lainnya, terutama TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6. Tingginya kadar endotoksin, TNF- $\alpha$  atau IL-6 di dalam darah akan menimbulkan gejala mialgia,



menggigil, demam, nyeri kepala, mual dan takikardia yang diikuti dengan peningkatan cardiac output dan penurunan resistensi vaskuler sistemik. Hal ini sangat berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas penderita (5,6). Pelepasan sitokin sistemik akan menimbulkan suatu reaksi inflamasi yang masif dan dikenal sebagai *The Systemic Inflammatory Syndrome* (SIRS). Yang merupakan jalur menuju ke arah *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) dan selanjutnya apabila tidak dilakukan pertolongan darurat yang benar, cepat dan intensif akan jatuh ke *Multiple Organ Failure* (MOF) dan berakhir pada kematian (7). Endotoksemia dan bakteriemia adalah suatu prediktor penting untuk penderita ikterus obstruktif yang mengalami pembedahan. Ada hubungan yang bermakna antara sepsis prabedah dengan mortalitas pasca bedah (8).

Tujuan dari penelitian ini adalah studi kasus penderita ikterus obstruktif di R.S. Saiful Anwar dan studi eksperimental pada tikus tentang:

1. Ratio mortalitas.
2. Hasil pemeriksaan laboratoris bilirubin dan fungsi ginjal.
3. Pengaruh lamanya obstruksi pada duktus koledokus.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan menggunakan dua metode :

### 1. Metode Penelitian Observasional pada Penderita

Penelitian observasional dilakukan secara retrograde pada semua penderita bedah saluran empedu pria dan wanita di bagian bedah R.S. Saiful Anwar selama 5 tahun antara 1 Januari 1998 sampai 31 Desember 2002. Jumlah seluruhnya adalah 209 penderita, pria 93 penderita, wanita 116 penderita. Dua puluh tujuh (27) penderita diantaranya (pria 12, wanita 15) mengalami komplikasi ikterus obstruktif, 11 diantaranya adalah ikterus obstruktif lanjut dengan kadar bilirubin total > 15 mg/dL (5 pria dan 6 Wanita).

Penderita dibagi dalam 3 grup: Grup 1 = Penderita kelainan saluran empedu tanpa komplikasi ikterus Obstruktif (IO). Grup 2 = Penderita IO dengan kadar bilirubin < 15 mg / dL. Grup 3 = Penderita IO, kadar Bilirubin  $\geq$  15 mg / dL. Penelitian ditujukan untuk membandingkan perjalanan penyakit dan prognosis dari ke 3 grup.

### 2. Metode Eksperimental pada Tikus Wistar

Tikus Wistar jantan dan betina dewasa (203 – 226 g), n = 32 (16 pasang tikus). Pada kesemuanya dilakukan ligasi duktus koledokus (LDK). Kemudian dilakukan laparotomi untuk kedua kalinya dan melakukan suatu drenase interna (DI) dengan cara melakukan suatu koledokoduodenostomi dengan memakai stenting. DI dilakukan pada hari ke 7, 14, 17, 21, 25, 28, 31, dan ke 35 pasca LDK. Setiap laparotomi dilakukan DI pada 2 pasang tikus Wistar.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada observasi secara retrospektif selama 5 tahun pada semua penderita bagian Bedah RS Saiful Anwar Malang yang dilakukan kolesistektomi baik yang tanpa ikterus (Grup 1) maupun yang disertai penyulit ikterus dini (Grup 2) dan yang lanjut (Grup 3) terdapat 209 penderita (lihat Tabel 1).

**Tabel 1: Penderita kolelitiasis, ikterus obstruktif dini dan lanjut**

| Diagnosa                                         | Laki-laki | Perempuan  | Total      |
|--------------------------------------------------|-----------|------------|------------|
| Kolelitiasis tanpa ikterus (Bilirubin < 1 mg/dL) | 81        | 101        | 182        |
| Ikterus obstruktif dini (Bilirubin < 15 mg/dL)   | 7         | 9          | 16         |
| Ikterus obstruktif lanjut (Bilirubin > 15 mg/dL) | 5         | 6          | 11         |
| <b>Total</b>                                     | <b>93</b> | <b>116</b> | <b>209</b> |

Diperbandingkan mortalitas pasca bedah dari ke 3 grup tersebut dan diteliti penyebab kematian pada masing masing grup. Pada grup 1 tak ada mortalitas, grup 2 6,25% dan grup 3 didapatkan mortalitas 27,3%. (lihat Tabel 2).

**Tabel 2: Ratio mortalitas penderita Kolelitiasis, ikterus obstruktif dini dan lanjut.**

| Diagnosa                                         | Meninggal dunia | Total Px | Ratio |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|-------|
| Kolelitiasis tanpa ikterus (Bilirubin < 1 mg/dL) | 0               | 182      | 0%    |
| Ikterus obstruktif dini (Bilirubin < 15 mg/dL)   | 1               | 16       | 6.25% |
| Ikterus obstruktif lanjut (Bilirubin > 15 mg/dL) | 3               | 11       | 27.3% |

Pada grup 1 tanpa ikterus semua penderita pasca bedah sembuh, Kematian pada seorang penderita dari grup 2 (kadar Bilirubin total 6 mg/dL) adalah diakibatkan oleh proses keganasan lanjut yaitu Ca korpus pankreas yang telah mengalami metastase ke hepar (suatu pembedahan paliatif). Karena letak tumornya sedemikian rupa sehingga pasien mengalami kelambatan terjadinya ikterus obstruktif. Pada Grup 3 didapatkan 3 kematian (27,3%) yaitu:

Penderita 1: Bilirubin total 30,88 mg/dL (D: 22,87 mg/dL; I: 8,01 mg/dL), penyebab Ca kaput Pankreas. Penderita mengalami sepsis pasca bedah, terjadi gagal akut (GGA) pada hari ke 5 diikuti gagal organ multipel / *Multiple Organ Failure* (MOF) dan meninggal.

Penderita 2: Bilirubin total 33,96 mg/dL (D: 23,96; I: 10,00) Penyebab obstruksi Ca kaput pankreas. Pasca bedah terjadi sepsis, GGA pada hari ke 4 pasca bedah diikuti MOF dan meninggal.

Penderita 3: Bilirubin total 32,23 mg/dL (D: 22,26 mg/dL; I: 9,97 mg/dL). Penyebab adalah obstruksi batu pada sfinkter Oddi (*impacted*). Pasca bedah terjadi sepsis. Kemudian GGA pada hari ke 5 pasca bedah disusul terjadinya MOF dan meninggal.

Pada penderita dengan ikterus obstruktif lanjut yang mengalami kematian pasca bedah terdapat beberapa persamaan yaitu: kadar bilirubin total semuanya diatas 23 mg/dL, terjadi sepsis pasca bedah dan gagal organ multipel dimulai dengan gagal ginjal akut (antara hari ke 4 sampai 6 pasca bedah). Sedangkan untuk kesemua penderita yang lain pulang dalam keadaan sembuh.



Untuk dapat melakukan analisis dari kumpulan gejala di atas, maka dilakukan perbandingan dengan percobaan pada tikus wistar yang dilaksanakan di Lab. Farmakologi FK UNIBRAW Malang. Eksperimen dilakukan pada tikus Wistar jantan dan betina dewasa (203 – 226 g),  $n = 32$  (16 pasang tikus). Pada kesemuanya dilakukan ligasi duktus koledokus (LDK). Kemudian dilakukan laparotomi untuk kedua kalinya dan melakukan suatu drenase interna (DI) dengan cara melakukan suatu koledokoduodenostomi dengan memakai stenting. Dilakukan pada hari ke 7, 14, 17, 21, 25, 28, 31, dan ke 35 pasca LDK. Pemeriksaan Lab darah dilakukan sebelum melaksanakan laparotomi. Setiap laparotomi dilakukan DI pada 2 pasang tikus Wistar, pasca bedah terdapat mortalitas dengan ratio yang meningkat (lihat Tabel 3).

**Tabel 3: Ratio mortalitas tikus pasca ligasi duktus koledokus**

| Hari drenase pasca LDK | Mati | Total Sampel | Ratio |
|------------------------|------|--------------|-------|
| Tikus kontrol          | 0    | 4            | 0%    |
| 0 – 21 hari            | 0    | 12           | 0%    |
| 25 hari                | 1    | 4            | 25%   |
| 28 hari                | 2    | 4            | 50%   |
| 31 hari                | 3    | 4            | 75%   |
| 35 hari                | 4    | 4            | 100%  |

Keterangan: LDK = Ligasi Duktus Koledokus

Pada studi kasus terhadap para penderita ikterus obstruktif (IO), pada kasus yang tanpa komplikasi ikterus obstruktif, IO dini, IO lanjut yang berhasil sembuh didapatkan kadar BUN dan serum kreatinin yang normal. Pada semua penderita IO lanjut yang meninggal didapatkan suatu gagal ginjal akut (lihat Tabel 4).

**Tabel 4. Pengaruh Ikterus Obstruktif terhadap kadar BUN, Kreatinin dan Bilirubin pada manusia (mg/dL)**

| Pasien    | Mean $\pm$ SD        |                    |                    |                    |
|-----------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|           | BUN                  | Kreatinin          | Bilirubin Tot      | Bilirubin Direk    |
| Tanpa IO  | 16,374 $\pm$ 4,620   | 1,145 $\pm$ 0,286  | 0,690 $\pm$ 0,062  | 0,470 $\pm$ 0,085  |
| IO Dini   | 20,735 $\pm$ 3,236   | 1,273 $\pm$ 0,124  | 10,754 $\pm$ 4,085 | 6,632 $\pm$ 3,438  |
| IO Lanjut | 25,259 $\pm$ 2,458   | 1,391 $\pm$ 0,375  | 27,788 $\pm$ 3,276 | 19,432 $\pm$ 4,872 |
| IO "†"    | 128,525 $\pm$ 12,850 | 12,744 $\pm$ 1,673 | 31,699 $\pm$ 1,212 | 22,630 $\pm$ 0,328 |

Keterangan: IO = Ikterus Obstruktif

Pada studi kasus di R.S. Saiful Anwar Malang didapatkan bahwa kematian penderita akibat gagal ginjal akut terjadi pada keadaan ikterus obstruktif yang sudah sangat lanjut. (lihat Gambar1).

Pada penderita ikterus obstruktif (IO) yang di rawat di RS Saiful Anwar (1998 – 2002) sebagai penyebab obstruksi total saluran empedu ekstrahepatal adalah batu saluran empedu, striktura atau stenosis saluran empedu, karsinoma peri ampuler yang dapat berasal dari kaput pankreas, duodenum, duktus koledokus atau dari ampula vateri. (1,10,11). Didapatkan dari studi kasus di R.S. Saiful Anwar bahwa 6 dari 11 penderita IO lanjut (Bilirubin total >15 mg%) menderita karsinoma periampuler yang lanjut. Dengan tingginya kadar endotoksin dalam darah penderita, dapat terjadi penyulit lain yang dapat menyebabkan kematian pasien jauh lebih cepat daripada kematian akibat

keganasan yang dideritanya yaitu terjadinya gagal ginjal akut. Hal ini disebabkan karena semakin lama terjadi obstruksi pada duktus koledokus semakin tinggi pula kadar endotoksin dalam darah (2,12).

Pada eksperimen terhadap tikus Wistar dilakukan percobaan ligasi duktus koledokus (LDK) pada 36 ekor tikus (18 pasang jantan dan betina). Kelompok pertama dilakukan LDK saja sebagai kontrol, kelompok ke 2 sampai ke 9 dilakukan LDK bersamaan waktunya dengan kelompok pertama dan masing masing dilakukan drenase interna (DI) pada hari ke 7, 11, 14, 17, 21, 25, 28, 31 dan hari ke 35 dan sebelum dilaksanakan drenase dilakukan pengujian perbedaan pengaruh lama ligasi LDK terhadap variabel Urea N, Kreatinin, Bilirubin total dan direkta. Pada semua tikus Wistar yang mati didapatkan hasil lab serum yang menunjukkan adanya gagal ginjal akut (lihat Tabel 5).

**Tabel 5. Pengaruh perlakuan terhadap kadar Urea-N, Kreatinin dan Bilirubin pada tikus (mg/dL)**

| Per-lakuan | Mean $\pm$ SD      |                   |                   |                    |
|------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|            | Urea-N             | Kreatinin         | Bilirubin Total   | Bilirubin Direk    |
| 7          | 15,500 $\pm$ 1,211 | 0,515 $\pm$ 0,045 | 2,450 $\pm$ 0,627 | 1,015 $\pm$ 0,1058 |
| 21         | 16,175 $\pm$ 1,694 | 0,645 $\pm$ 0,039 | 3,140 $\pm$ 0,722 | 2,023 $\pm$ 0,4350 |
| 25         | 20,613 $\pm$ 0,714 | 0,833 $\pm$ 0,099 | 4,855 $\pm$ 0,573 | 2,715 $\pm$ 0,6180 |
| 28         | 42,375 $\pm$ 1,645 | 2,510 $\pm$ 0,109 | 6,348 $\pm$ 0,047 | 4,021 $\pm$ 0,2118 |
| 31         | 63,472 $\pm$ 2,233 | 3,271 $\pm$ 0,340 | 7,630 $\pm$ 0,844 | 4,784 $\pm$ 0,8430 |
| 35         | 91,150 $\pm$ 4,750 | 4,140 $\pm$ 0,340 | 8,550 $\pm$ 0,578 | 5,514 $\pm$ 0,5790 |

Dari studi eksperimen pada tikus didapatkan peningkatan mortalitas pasca DI pada IO lanjut yang makin lama makin meningkat. Pada pembedahan drenase interna IO lanjut pada hari ke 35 pasca LDK ke 4 tikus dari kelompok ke 9 yang dibedah seluruhnya mati pada pasca bedah hari kelima. Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan kerusakan dari glumeruli ginjal akibat iskemia akut (9). Hal ini membuktikan bahwa morbiditas dan mortalitas berbanding lurus dengan lamanya IO diderita (lihat Gambar 2). Keadaan ini sesuai dengan hasil observasi pada penderita yang dirawat dibagian bedah R.S. Saiful Anwar Malang.

Endotoksemia akan meningkatkan kadar Endotelin – 1 (ET-1) suatu vasokonstriktor kuat di peredaran darah (10,13,14,15,16). Dengan tingginya kadar ET-1 didalam sirkulasi darah akan meningkatkan kadar *Atrial Natriuretic Factor* (ANF) yaitu suatu vasodilator kuat dalam sirkulasi darah. Semakin tinggi ET-1 yang terbentuk semakin tinggi pula sekresi ANF oleh atrium jantung kedalam sirkulasi darah dan selalu didapatkan kadar yang sebanding dengan tingginya ET-1 di sirkulasi darah (17,18,19,20).

Drenase interna akan menurunkan kadar endotoksin sistemik (2). Penurunan kadar endotoksin sistemik akan diikuti pula oleh penurunan kadar ET-1 sistemik dan berakibat pula pada penurunan ekspresi gen ANF. Kadar ANF sistemik akan segera kembali ke harga normalnya (21,22). Pada kenyataannya, kadar ET-1 masih tetap tinggi didalam sel endotel dan otot polos pembuluh darah ginjal. Oleh karena masih tingginya sisa endotoksin pada daerah itu dan telah dikonversi menjadi proendotelin. Ekspresi gen untuk enzim pengkonversi pro ET-1 menjadi ET-1 terjadi pada sel di tubulus proksimalis duktus asenden di medula dan di glomeruli (23). Proses pembentukan ET-1 di intraseluler tidak terpengaruh oleh keadaan sirkulasi



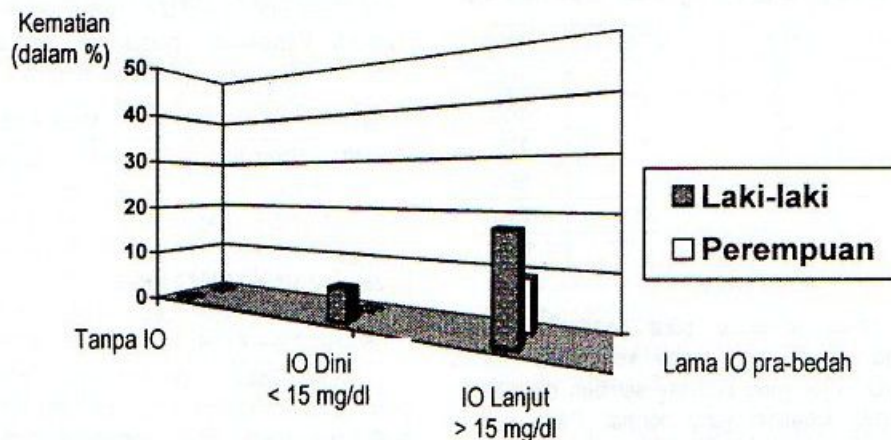
sistemik (24). Secara fisiologis konversi pro ET-1 menjadi ET-1 sangat penting oleh karena akan meningkatkan kemampuan vasokonstriksi sampai 140 kali, sehingga terjadi vasokonstriksi pada mesangial glomerulus dan selanjutnya terjadi gangguan faal ginjal iskemik dan mengakibatkan gagal ginjal akut yang pada akhirnya mengakibatkan gagal organ multipel.

### KESIMPULAN

Melalui studi kasus pasien dan eksperimen pada tikus, hasil yang didapatkan ternyata sesuai pada keduanya, penyebab peningkatan mortalitas pada penderita ikterus obstruktif lanjut

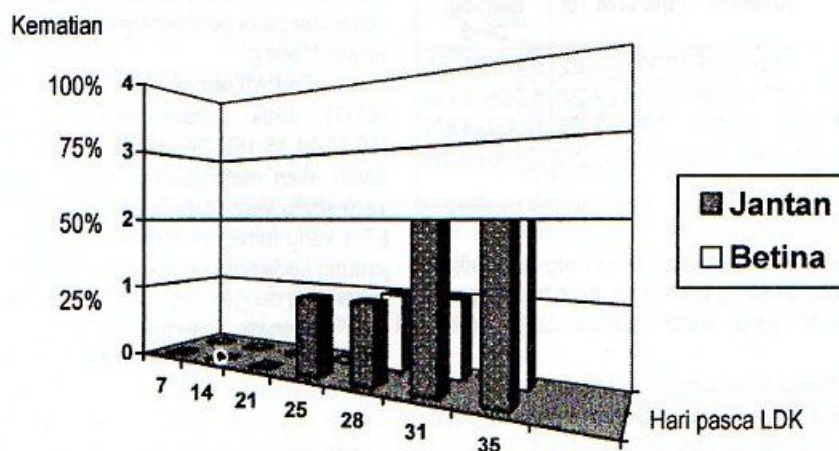
disebabkan oleh adanya gagal organ multipel yang dipicu dengan terjadinya gagal ginjal akut. Fenomena ini didapatkan baik pada manusia maupun pada tikus. Diduga kuat bahwa patogenesis gagal ginjal akut (GGA) pada manusia dengan ikterus obstruktif (IO) lanjut sama dengan yang ditemukan pada tikus.

Tingginya kadar ET-1 di endotel dan otot polos ginjal sebagai penyebab GGA yang terjadi pada tikus dengan IO lanjut disamping rendahnya kadar ANF sistemik diperkirakan dapat pula dijadikan sebagai prediktor pada manusia dengan penyakit yang sama, untuk itu diperlukan studi kasus terlebih lanjut.



**Gambar 1. Hubungan lama IO pra bedah terhadap kematian pasien**

Keterangan: IO = Ikterus Obstruktif



**Gambar 2. Pengaruh waktu terhadap hasil drenase interna pada tikus**

Keterangan: LDK = Ligasi Du, Ktus Koledokus



## DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Benyamin, I.S., Biliary Tract Obstruction-Pathophysiology. Blumgart LH (ed). Surgical of the Liver and Biliary Tract. Churchill Livingstone. Tokyo 4<sup>th</sup> ed. 1994: 135 – 45.
2. Clements, W.D.B., Erwin, P., McCaigu, M., Haliday, M.I., Barclay, G.R., Rowland, B.J. Conclusive Evidence of Endotoxemia in Biliary Obstruction. Gut. 1998; 42: 239-299.
3. Hinshaw, D.B., Acute Suppurative Cholangitis. Surgical Clinics of North America. Oct. 1973; 53(5): 1089-1094.
4. Carrico, C.J., Meakins, J.L., Marshal, J.C., The Gastrointestinal Tract the Motor of MOF. Panel discussion; Arch. Surg. 1986; 121: 197 – 200.
5. Kimmings, A.N., van Deventer, S.J.H., Obertrop, H., Rauws, E.A., Gouma, D.J., Inflammatory and Immunologic Effects of Obstructive Jaundice. Pathogenesis and Treatment. J of Am. Coll. Of Surg; Dec 1995: 181: 567-577.
6. Dunn, D.L., Gram Negative Bacterial Sepsis and Sepsis syndrome. Surg. Clin of North Am. WB Saunders Co Philadelphia. June 1994: 74 (3): 623 – 635.
7. Bone, R.C. Toward a Theory Regarding the Pathogenesis of the Systemic Inflammatory aresponse Syndrome. Crit.Care Med. 1996: 24(1): 163 – 171.
8. Ingoldby, C.J., McPherson, G.A.D., Blumgard, L.H., Endotoxemia in Human Obstructive Jaundice. Am.J.Surg. 1984: 147: 766 – 771.
9. Soemarko, H.M., Supranowo, Muyohadi, A., Widodo, M.A., Drenase Bilier Interna Pada Ikterus Obstruktif Lanjut Dapat Memicu Terjadinya Gagal Ginjal Akut. M. Ked UNIBRAW. April 2000: 16(1): 6 – 11.
10. Kramer, H.J., Swarting, K., Baker, A., Lehnert, H.M., Renal Endothelin system in Obstructive Jaundice; Its Role in impaired Renal Function of Bile Duct Ligated Rat Clinical Science. 1997: 92: 579 – 585.
11. Wilson, L.M., Lester, L.B., Hati Saluran Empedu dan Pancreas; Price SA, Wilson LM (ed). Patofisiologi. 1994: 1: 426 -463.
12. Clements, W.D.B., Parks, R., Erwin, P., Halliday, M.I., Barr, J., Rowlands, B.J., Role of the Gut in the Pathophysiology of Extrhepatic Biliary Obstruction, Gut. 1996: 39: 587 – 593.
13. Allison. The Kidney and the Liver, Pre And Post Operative Factors; Blumgart, L.H., (Ed). Surgical of the Liver and Biliary Tract; Churchill Livingstone. Tokyo. 1994: 4: 461 – 78.
14. Guo, Y., Cemacek, P., Glead, A., Hussain, S.N.A., Productions Of Endothelins By The Ventilatory Muscles In Septic Shock Am.J.Resp. Cell.Mol.Biol. 1998: 19: 470 – 476.
15. Delong, P., O' Sullivan, M.G., Huggins, E., Hubbard, C.L., McCall, C., Bacterial Lipid Polysaccharide Induction Of The Prostaglandin Gh Synthase 2 Gene Causes Thromboxane – Dependent Pulmonary Hypertension In Rabbits; Am.J.Resp. Cell. Mol. Biol. 1999; 20: 493 – 499.
16. Gouls, J., Patch, D., Burroughs, A.K., Bacterial Infection In The Pathogenesis Of Varice Al Bleeding. The Lancet. 1999; 353: 139–142.
17. Borgeson, D.D., Grantham, J.A., Williamson, E.E., Luchner, A., Redfield, M., Ogenorth, T.J., Burnett, jc, Jr., Chronic Oral Endothelin Type A Receptor Antagonism In Experimental Heart Failure. Hypertension. 1998: 31: 766 – 770.
18. Kalinowsky, L., Konkel, M.S., Pawelczic, T., Bizon, D., Angielski, S., Inhibition Of Cgmp Phosphodiesterase Restores The Glomerular Effects Of Anf In Low Sodium Diet In Rats. Ren Physiol. Biochem. 1995: 18: 254 – 266.
19. Oms, L., Rodenas, M.S., Valverde, J., Jimenez, W., Serra, A.S., Reduced Water And Sodium Intakes Associated With High Levels Of Natriuretic Factors Following Common Bile Duct Ligation In The Rabbit. Br.J.Surg. 1990: 77: 752 – 756.
20. Vesely, D.L., Giordano, A.T., Emery, P.R., Montgomery, M.R., Increase In Atrial Natri Uretic Factors In The Lungs, Heart, And Circulatory System Owing To Ozon; Chest. 1994: 105: 1551 – 1554.
21. Gallardo, J.M., Padilo, J., Martin, M.A., Mino, G., Pera, C., Sitges, S.A., Increased Plasma Levels Of Anp And Endocrine Markers Of Volume Depletion In Patients With Obstructive Jaundice. Br.J.Surg. 1998: 85(1): 28 – 31.
22. Leskinen, H., Vuolteenaho, O., Ruskoaho, H., Combined Inhibition Of Et And At li Receptors Blocks Volume Load –Induced Cardiac Hormon Release. Circ Res. 1997: 80: 114 –123.
23. Disashi, T., Nonoguchi, N., Iwaoka, T., Naomi, S., Nakayima, Y., Shimada, K., Tanzawa, K., Tomita, K., Hypertension. 1997: 1591–1597.
24. Turner, A.J., Barnes, K., Schweitzer, A., Valdenaire, O., Isoform of Endothelin conver Ting Enzyme: Why and Where ?. Tips. 1998: 19: 48 – 46.