

TRANSPLANTE KARACİĞERDE DİLTIAZEM KAN AKIMINI ETKİLEYEBİLİR Mİ? ERKEN SONUÇLARIMIZ

**Adnan TORGAY, İclal İŞIKLAR*, Arash PİRAT, Selim CANDAN, Gülnaz ARSLAN,
Mehmet HABERAL****

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji, Radyoloji* ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları, Ankara**

ÖZET

Amaç: Bu prospektif, randomize, kontrollü çalışmanın amacı transplante karaciğer greftlerinin damarlarındaki kan akım hızlarına perioperatif diltiazem infüzyonunun etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Canlıdan ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) yapılmış 17 hasta 2 grup halinde çalışıldı. Bir gruba (Grup D, n=8) postoperatif 24 saat boyunca vasküler anastomoz bittikten hemen sonra başlanarak $1 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1} \text{dak}$ diltiazem verildi. Aynı dönemde kontrol grubuna (Grup K, n=9) normal salin infüzyonu yapıldı. Demografik veriler, hemodinamik parametreler, postoperatif karaciğer fonksiyon testleri ile vasküler anastomoz tamamlandığında ve postoperatif ilk günde hepatic arterdeki, portal vendeki ve hepatic vendeki kan akım parametrelerinin Doppler ultrasonografik ölçümleri kaydedildi.

Bulgular: Demografik verilere ve postoperatif karaciğer fonksiyon testlerine bakıldığında gruplar birbirine benzer bulundu. Postoperatif ilk günde grup D hastalarında intraoperatif dönemde karşılaştırıldığında hepatic arterdeki tepe sistolik hız % 28 artmış ve portal ven hızı % 52 azalmıştı. Grup K hastalarında değişim ise arter hızında %1.5, portal ven hızında % 13 artma olarak görüldü. Tek anlamlı değişiklik grup D' deki portal ven akım hızındaki değişikliği ($p<0.05$).

Sonuç: Bu ön veriler, perioperatif diltiazem infüzyonunun OKT sonrasında hepatic kan akımını değiştirebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulguların OKT sonrası greft vasküler komplikasyon riskini azaltma ile ilgili klinik etkileri daha geniş çalışmalarla belirlenmelidir.

ANAHTAR KELİMELELER: Karaciğer transplantasyonu, diltiazem, hepatic arter komplikasyonları, Doppler ultrasonografi

SUMMARY

CAN DILTIAZEM AFFECT BLOOD FLOW IN THE TRANSPLANTED LIVER? A PRELIMINARY REPORT

Objective: This prospective, randomized, controlled study evaluated the effects of perioperative diltiazem infusion on blood flow rates in vessels of transplanted liver grafts.

Method: Seventeen patients who underwent living-related OLT were studied in two groups. One group (Group D, n=8) received diltiazem $1 \mu\text{g}^{-1} \text{kg}^{-1} \text{min}$ at the end of vascular anastomosis until 24-h postoperatively. The control group (Group K, n=9) received an infusion of normal saline for this period. Demographic data, hemodynamic parameters, postoperative liver function tests and Doppler ultrasonography measurements of blood flow parameters in the hepatic artery, portal vein, and hepatic vein (at the completion of vascular anastomosis and on postoperative day 1) were recorded.

Results: The groups were similar with respect to demographic features and postoperative liver function tests. In Group D, compared with baseline, the findings for peak systolic velocity in the hepatic artery and portal vein on postoperative day 1 revealed increases of 28% and -52%, respectively. The corresponding peak systolic velocity changes in Group C showed an increment of 1.5% and 13%, respectively. The only significant change was the decrease in portal vein flow rate in Group D ($p<0.05$).

Conclusion: This preliminary result suggests that perioperative diltiazem infusion may alter hepatic artery blood flow after OLT. However, the clinical implications of this finding relative to reducing the risk of graft vascular complications after OLT remain to be determined in larger studies.

KEY WORDS: Liver transplantation, diltiazem, hepatic artery complications, Doppler ultrasonography

GİRİŞ

Son evre hepatic yetmezlikteki hastayı tedavi etmenin tek yolu karaciğer transplantasyonudur. Karaciğer transplantasyonu kronik hastalıklara ve transplantasyonun kendisine bağlı hem hepatic hem de hepatic olmayan morbidite riskleri taşır. Hepatic arter stenozu ve trombozu en önemli cerrahi komplikasyonlardır. Stenoz daha sık görülmele beraber daha etkin olarak tedavi

edilebilmektedir. Ancak hepatic arter trombozunda retransplantasyona kadar gidebilecek cerrahi girişim gerekebilir (1). Hepatic arter spazmı ve bu vasküler komplikasyonlar arasında ne gibi bir etkileşim olduğu veya bu komplikasyonların gelişmesinde ne kadar rol aldığı iyi bilinmemektedir. Koroner arter bypass greftleme cerrahisi geçiren hastalarda yapılan çalışmalar greft arter-

lerde spazmın sıklıkla gelişeceğini ve kalsiyum kanal blokörlerinin, özellikle diltiazemin, bu spazmı azaltabileceğini düşündürmektedir. Yeterli veri olmamasına rağmen hepatic vasküler yapılarda da vazospazm görülme olasılığı bulunmaktadır. Bu çalışma transplantasyon sonrası hepatic arter kan akımı üzerinde diltiazem infüzyonunun etkisini değerlendirmek için yapılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Üniversite Etik Komitesi'nin onayı alındıktan sonra OKT olacak 19 ASA III-IV hasta bu prospektif, randomize, kontrollü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma dışı bırakma kriterleri preoperatif dönemde hemodinamik dengesizlik, herhangi bir vazoaktif ajanın kullanımı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı idi.

Hiçbir hastaya premedikasyon verilmedi. Tüm hastalarda anestezi induksiyonu tiyopental (3-5 mg kg⁻¹), fentanil (1-2 mcg kg⁻¹) ve veküronyum (0.15 mg kg⁻¹) ile yapıldı. İnvasiv monitorizasyondan sonra, anestezi idamesi izofluran/oksijen/hava karışımı ve 0.1-0.2 mcg kg⁻¹ dak⁻¹ dozunda intravenöz remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Tüm hastalarda operasyon boyunca standart anestezi ve cerrahi protokoller uygulandı.

Her hastanın demografik verileri; organın kaynağı, son evre karaciğer hastalığının etiolojisi, preoperatif ve postoperatif serum aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total kolesterol, bilirubin seviyeleri ile protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları kaydedildi. Tüm vasküler anastomozlar aynı genel cerrah tarafından gerçekleştirildi. İntraoperatif olarak Sonoline Antares® (Siemens, Almanya) kullanılarak 9-4 MHz prob ile Doppler ultrasonografi uygulandı. Cerrahi kavite ılık steril serum fizyolojik ile doldurulup prob vasküler anastomozların komşuluğuna yerleştirilerek periferik olarak karaciğerin yüzeylerinden hepatic arterin, hepatic venin ve portal venin basınçları (tepe sistolik-diyastol sonu basınç) ve hepatic arterin direnç indeksleri (RI) ölçüldü. Bu ultrason incelemesi hep aynı radyolog tarafından standart protokole uygun olarak vasküler anastomozlar bittiğinde uygulandı. İkinci Doppler değerlendirmesi transplantasyon sonrası 12-24 saat içinde yapıldı. İki değerlendirme arasında diltiazem grubundaki hasta-

lar (n=8) 1 mcg kg⁻¹ dak⁻¹ hızında diltiazem infüzyonu aldı.

Tüm hastalar ameliyat sonunda ekstübe edilerek transplantasyon yoğun bakıma alındı. Ameliyat sonrası bakımları, sıvı ve farmakolojik destek yönetimi yoğun bakım ekibi tarafından gerçekleştirildi.

Veriler Mann-Whitney U ve Wilcoxon p değerleri ile değerlendirildi ve p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Her gruptan arter anastomozlarında mekanik sorun olan birer hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Grup D'deki hastada hepatic arterin kıvrılması nedeni ile re-anastomozu gerekmiş, grup K'deki hastada ise hepatic arterde stenoz saptanmış ve hepatic arter stenti yerleştirilerek başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Gruplar arasında postoperatif karaciğer fonksiyon testleri benzer bulunmuştur (Tablo II).

	Grup D	Grup K
Yaş (yıl)	19.2 ± 12.9	20.1 ± 15.0
Cinsiyet (E/K)	6/2	2/7
Ağırlık (kg)	28.9 ± 14.2	33.2 ± 10.5
Altta yatan hastalık		
Viral siroz	3	5
Wilson hastalığı	2	1
Kriptojenik siroz	1	1
Toksik hepatit	1	0
Budd Chiari sendromu	0	1
Kongenital hepatic fibroz	1	1
Operasyon süresi (saat)	8.6 ± 2.9	9.2 ± 3.2
İntraoperatif verilen total kan miktarı (ml/kg)	83.5 ± 19.3	74.6 ± 22.5

Gruplar arasında 0. saat ve postoperatif 1. günde sistematik kan basıncı ölçümleri anlamlı olarak farklı değil iken, grup D'de ilk ölçümlerle karşılaştırıldığında hepatic arterdeki tepe sistolik hız %28 artmış (52.8±16.2 vs 68.2±23.5 cm s⁻¹) ve portal ven hızı %52 azalmıştır (94.6±19.5 vs 48.8 ±23.7 cm s⁻¹). Aynı dönemde grup

Tablo II: Preoperatif ve postoperatif karaciğer fonksiyon testleri (Ortalama ± SD)

Karaciğer fonksiyon testleri	Group D (n=8)		Group K (n=9)	
	0. saat	1. gün	0. saat	1. gün
Aspartat aminotransferaz (U/L)	191±100	733±330	245±95	694±365
Alanin aminotransferaz (U/L)	230±111	616±294	321±92	509±284
Total bilirubin (mg/dL)	26.8±18.7	14.1±12.3	11.3±5	7.1±2.1
Total kolesterol (mg/dL)	102±61	95±23	102±47	95.8±23.3
Protrombin zamanı (sn)	20.6±8.1	21.2±3.9	28.6±19.1	25.9±5.1
Parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	44.8±8.1	54.7±33.1	46.7±6.7	67.4±48.1

Zaman		0. saat	1. gün	Fark (%)
Grup D (n=8)	SAB (mmHg)	101 \pm 17	113 \pm 18	11%
	OAB (mmHg)	72 \pm 11	83 \pm 9	15%
	DAB (mmHg)	61 \pm 10	66 \pm 8	8%
	Hepatik arter (cm s ⁻¹)	52.8 \pm 16.2	68.2 \pm 23.5	28%
	Hepatik ven (cm s ⁻¹)	45.3 \pm 23.6	23.62 \pm 5.90	-52%
	Portal ven (cm s ⁻¹)	94.6 \pm 19.5	48.8 \pm 23.7	-51%*
	RI	0.72 \pm 0.07	0.63 \pm 0.04	-12.5%
Group K (n=9)	SAB (mmHg)	104 \pm 22	106 \pm 20	%2
	OAB (mmHg)	74 \pm 15	79 \pm 12	7%
	DAB (mmHg)	61 \pm 16	63 \pm 11	3%
	Hepatik arter (cm s ⁻¹)	82.3 \pm 20.9	83.6 \pm 29.8	1.5%
	Hepatik ven (cm s ⁻¹)	56.1 \pm 21.1	34.0 \pm 44.0	-39%
	Portal ven (cm s ⁻¹)	76.5 \pm 22.2	87 \pm 49.8	13%
	RI	0.72 \pm 0.08	0.66 \pm 0.05	-8.4%

*p<0.05, intraoperatif 0.st ölçümü ile karşılaştırıldığında

SAB: Sistolik arter basıncı; OAB: Ortalama arter basıncı; DAB: Diastolik arter basıncı; RI: Direnç indeksi

K'deki tepe sistolik hızındaki değişiklikler sırasıyla % 1.5 ve % 13 artış (hepatik arter 82.3 \pm 20.9 vs 83.6 \pm 29.8 cm s⁻¹; portal ven 76.5 \pm 22.2 vs 87 \pm 49.8 cm s⁻¹) olarak bulunmuştur.

İntraoperatif Doppler bulgularımızda tek anlamlı değişiklik Grup D'de portal ven akım hızındaki azalmadır (p<0.05). Her iki grup arasındaki hepatik arter ve hepatik ven akım parametreleri anlamlı değişiklik göstermemektedir.

Hepatik arter hızlarındaki artış grup D'deki 7 hastada ve grup K'deki 3 hastada görülmüştür. Portal ven kan akımı grup D'deki 8 hastada ve grup K'deki 5 hastada normal değerlerine düşmüştür. Grup D'deki 8 hastada ve grup K'deki 5 hastada RI değerleri normal değerlerine inmiştir.

Hiçbir hastada intraoperatif ve postoperatif çalışma süresince anestezi ve/veya cerrahi komplikasyon ile karşılaşılma. Gruplardaki hiçbir hastada hepatik arter trombozu gelişmedi.

TARTIŞMA

Hepatik arter trombozu ve stenozu karaciğer transplantasyonunun en sık rastlanılan vasküler komplikasyonlarıdır. Hepatik arter trombozu insidansı % 7.4 ile % 26 arasında, hepatik arter stenozu insidansı ise % 5 ile % 11 arasında değişmektedir (1). Arteriyel anastomoz ile ilgili teknik problemler haricinde diğer risk faktörleri düşük alıcı/verici yaş oranını, uzamış cerrahi süreyi, safra kaçağını, zayıf başlangıç alıcı hepatik arter kan akımını, pediatrik transplantasyon alıcısını, artmış hematokriti, kanülasyon anormalliklerini, enfeksiyonları, pozitif sitotoksik antikor uyumunu ve greft koruma tekni-

ğini içermektedir (1,2). Literatürde rapor edilmiş hepatik ve portal venlerin stenoz ve/veya oklüzyonu transplantasyonların % 1'inden azdır (3). Bu çalışmanın amacı bu karmaşık durumda hepatik kan akımı üzerine diltiazem etkisini araştırmaktır.

Hepatik vasküler komplikasyonların patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve hepsi de karaciğer transplantasyonunun değişik safhalarında görülebilmektedir. Greft fonksiyonu ile ilgili pek çok çalışma yapılan koroner arter hastalarında internal mammaryen, gastroepiploik veya radyal arter greftlerinde vazospazm gelişmesinin, damarın mekanik, sıcaklık veya farmakolojik bir uyarıya cevap vermesinin bir sonucu olduğu gösterilmiştir (4-6). Ekzojen ve endojen vazokonstriktörler vazokonstriksiyonda ve onun ileri formu olan vazospazmda önemlidir. Her ne kadar sodyum-nitroprusit, nitroglicerine ve dobutamin gibi vazodilatör ajanların hepsi de greft fonksiyonu üzerine olumlu etkiye sahipse de hiçbiri diltiazem kadar etkili bulunmamıştır (6-9). Diltiazemin arteriyel greft üzerindeki etkinliğinin nedeninin mikrodamarlar üzerindeki seçici vazodilatör etkisinin sonucu olabileceği düşünülmüştür (9). Böbrek transplantasyonu sonrası kalsiyum kanal blokerlerin kullanımının hem antihipertansif hem de vazodilatör etkileri nedeni ile greft fonksiyonunu iyileştirdikleri ve 5 yıllık sağkalımı artırdıkları gösterilmiştir (10-13).

Karaciğer transplantasyonu sırasında hormonal ve vazoaaktif ajanların uyarılmasına yol açan uzamış iskemi süresi, koruma için kullanılan soğuk irrigasyon sıvıları, hepatorenal veya hepatopulmoner sendromların varlığı gibi dezavantajların eklenmesiyle vazospastik problemlerde artış beklenebilir. Diltiazem karaciğer transplan-

tasyonunda takrolimus ve siklosporin ile etkileşimini araştırmak için daha önce kullanılmıştır (13,14). Ancak bu çalışmalarda hepatik kan akımı üzerine etkileri incelenmemiştir.

Hastanemiz transplantasyon protokolüne göre intraoperatif dönemde vasküler yapıların anastomozları tamamlandıktan sonra Doppler ultrasonografi yapılmaktadır. Amaç intraoperatif dönemde vasküler bir problemi Doppler ile hızla saptamak ve düzeltmektir. Çalışmamızda diltiazem infüzyonu yapılan hastaları bilmeyen aynı radyolog tarafından intraoperatif ve postoperatif iki ayrı dönemdeki hepatik arter, hepatik ven, portal ven akımlarının ve hepatik arter kan akımındaki direnci gösteren önemli bir parametre olan RI değerinin Doppler ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler sonucunda portal ven ($p<0.05$) akım hızında azalma ve hepatik arter ($p>0.05$) kan akım hızında ise artma saptandı. Hepatik arter kan akımında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen %28 oranında artış bulunmuştur. Tüm hastalarda yapılan hızlı portal kan akımı ölçümleri olasılıkla erken postoperatif dönemdeki stenoz ve ödemi düşündürmektedir. Grup D'de portal ven akımında başta yüksek olan akım hızlarının normal değerlere doğru azalması diltiazemin venler üzerine yok denecek kadar az olan etkisi ile ilgili klasik bilgilerimizden farklıdır (15). Portal ven de kan akım hızının normale düşmesi, hepatik venöz akımda artmaya neden olacağından önemlidir. Yüksek RI değerleri her iki grupta da ikinci ölçümde normale dönmüştür ($p>0.05$). İntraoperatif dönem ile karşılaştırıldığında karaciğer kan akımındaki bu normale dönme nedeni intraparakimal direncin düşmesi olabilir. Benzer sonuçları olan deneysel bir çalışmada diltiazem uygulanmasından sonra portal ven akımında artma gösterilmiştir (16). Çalışmamızda hiçbir hastada vasküler komplikasyona rastlanmamıştır.

Çalışmamızda iki sınırlayıcı etken vardı. Birinci sorun hasta sayısının az olmasıdır. Bu nedenle diltiazemin karaciğer kan akımı üzerindeki olumlu etkisi rastlantısal olabilir. İkinci sorun her iki gruptaki hastalarda 0. saatte sistemik kan basınçlarında fark olmamasına rağmen ilk hepatik arter basınç ölçümlerinin grup K'de daha yüksek olmasıydı. Bu durumun grup K'da artışın az olmasına yol açıp açmadığını anlamak mümkün olmamıştır. Bu bir başlangıç çalışmasıydı ve artan sayıda hastalarımız ile bu iki durumun çalışmamız üzerine etkilerini daha iyi değerlendirebileceğimize inanıyoruz.

Bu ön veriler, perioperatif diltiazem infüzyonunun OKT sonrasında hepatik kan akımını değiştirebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulguların OLT sonrası greft vasküler komplikasyon riskini azaltma ile ilgili klinik etkileri daha geniş çalışmalarla belirlenmelidir.

Yazışma adresi: Adnan TORGAY

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
Boyabat sok. No: 15/2,
06670 GOP-Ankara/TÜRKİYE
Faks: (90) (312) 223 73 33
İş tel: (90) (312) 212 68 68 /1172
E-posta: adnant@baskent-ank.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Bong SK, Tae KK, Dong JJ, ve ark. Vascular complications after living related transplantation: Evaluation with gadolinium-enhanced tree-dimensionel angiography. AJR 2003; 181:467.
2. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs A. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: A review of nonsurgical causes. Liver Transpl 2001; 7: 75.
3. Raby N, Karani J, Thomas S, O'Grady J, Williams R. Stenosis of vascular anastomosis after hepatic transplantation: Treatment with balloon angioplasty. AJR 1991; 157: 167-71.
4. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, ve ark. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1992; 54: 652-9.
5. Sellke FW, Boyle E, Verrier ED. The pathophysiology of vasomotor dysfunction. Ann Thorac Surg 1997; 64: 9-15.
6. Janelle G, Urdaneta F, Martin T, Lobato E. Effects of calcium choloride on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anest 2000; 14: 4-8.
7. Arnaudov D, Cohen A, Zabeeda D, ve ark. Effect of systemic vasodilators on internal mammary flow during coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 1996, 62:1816-9.
8. Koski G. Internal mammary artery spasm: Is calcium the culprit? J Cardiothorac Vasc Anest 2000; 14:1-3.
9. Zabeeda D, Medalion B, Jackbshvilli S, ve ark. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary arterial arteries. Ann Thorac Surg 2001, 71:138-41.
10. Nigbor DA, Lewis JB. Use of calcium antagonists in renal patients: therapeutic benefit or medical malpractice? Curr Hypertens Rep 2003; 5: 430-6.
11. Baroletti SA, Gabardi S, Magee CC, Milford EL. Calcium channel blockers as the treatment of choice for hypertension in renal transplant recipients: fact or fiction. Pharmacotherapy 2003; 23: 788-801.
12. Mehrens T, Thiele S, Suwelack B, Kempkes M, Hohage H. The beneficial effects of calcium channel blockers on long-term kidney transplant survival are independent of blood-pressure reduction. Clin Transplant 2000; 14: 257-61.
13. Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 381-8.
14. Al Edreesi M, Caille G, Dupuis C, Theroet Y, Paradis K. Safety, tolerability, and pharmacokinetic actions of diltiazem in pediatric liver transplant recipients on cyclosporine. Liver Transpl Surg 1995; 1:383.
15. WH Frishman, EH Sonnenblick. Calcium channel blockers. In: Cardiovascular pharmacotherapeutics. WH Frishman (ed), McGraw-Hill Inc, New York, 1996: 101-129.
16. Nagasawa M, Kawasaki T, Yoshimi T. Effects of calcium antagonists on hepatic and systemic hemodynamics in awake portal hypertensive rats. J Gastroenterol 1996; 31:366-72.