

Diltiazemin İnterdijestif Safra Kesesi Volümü ve Postprandial Safra Kesesi Boşalmasına Etkileri

Dr. A. Ömer ÖZÜTEMİZ, Dr. Oktay TEKEŞİN, Dr. Tankut İLTER,
Dr. Nadir YÖNETCİ, Dr. Ahmet MUSOĞLU

Özet: Bu çalışmada, yirmi dört sağlıklı gönüllü kişide 60 mg dozda oral yoldan verilen diltiazemin (kalsiyum kanal blokeri) açlık safra kesesi volümüne ve postprandial safra kesesi boşalmasına etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Diltiazem alınmasından 30 dakika sonra ultrasonografik yöntemle ölçülen safra kesesi volümü ile açlık değeri arasında $6.43 \pm 2.88 \text{ cm}^3$ lük bir fark gelişirken, plasebo grubunda bu değer $-2.01 \pm 1.05 \text{ cm}^3$ bulunmuştur. Diltiazem grubundaki artış hem açlık düzeyine göre ($p < 0.05$) hem de plaseboya göre ($p < 0.01$) anlamlı bulunmuştur. Test yemeğinden 20, 30, 40 ve 60 dakika sonra ölçülerek hesaplanan safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu, diltiazem grubunda plasebo grubuna göre anlamlı şekilde ($p < 0.01$) küçük bulunmuştur. Sonuç olarak diltiazem, normal gönüllü kişilerde interdijestif safra kesesi volümünü arttırmakta ve postprandial safra kesesi boşalmasını inhibe etmektedir.

Anahtar kelimeler: Safra kesesi boşalması, diltiazem, ultrasonografi.

Kalsiyum kanal blokerlerinin keşfi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir aşama olmuştur. Alt özafagus sfinkter basıncını anlamlı bir şekilde düşüren kalsiyum kanal blokerleri, son yıllarda akalazyaya ve diffüz özofageal spazmlı olgularda alternatif bir tedavi şekli olarak gastroenteroloji pratiğine de girmişlerdir (1,2). Genel olarak düz kaslar üzerine güçlü kas gevşetici etkisinden ötürü nifedipin, gastrointestinal sistem üzerine etkileri en sık araştırılan kalsiyum kanal blokeri olmuştur. Nifedipinin gastrointestinal motor fonksiyonlara olan etkileri özellikle son yıllarda ayrıntılı olarak araştırılmakta olup bu arada safra kesesi kontraktilesine olan etkileri de yoğun şekilde incelenmeye başlanmıştır (3-6).

Summary: EFFECT OF DILTIAZEM ON INTERDIGESTIVE GALLBLADDER VOLUME AND POSTPRANDIAL GALLBLADDER EMPTYING IN NORMAL SUBJECTS

We evaluated the effect of oral diltiazem versus placebo on the fasted and meal induced gallbladder volumes in 24 healthy volunteers. Diltiazem 60 mg per os caused a significant increase in the fasted gallbladder volume but the placebo did not cause any effect ($6.43 \pm 2.88 \text{ cm}^3$ and $-2.01 \pm 1.05 \text{ cm}^3$ respectively, $p < 0.05$). Diltiazem induced a marked decrease in the gallbladder ejection fraction versus placebo at 60 minutes after the test meal. We conclude that a therapeutic dose of diltiazem has caused a significant effect on the motility of gallbladder.

Key words: Gallbladder emptying, diltiazem, ultrasonography.

Schmidt ve arkadaşları (7) ilk olarak 20 mg sublingual nifedipinin kolesistokinine ile stimüle edilmiş safra kesesi boşalmasını azalttığını göstermişlerdir. Jonderko ve arkadaşları (8) ise nifedipinin interdijestif safra kesesi volümünü arttırdığını ve postprandial safra kesesi boşalmasını azalttığını göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada 20 mg nifedipin, cerulein ile uyarılmış safra kesesi kontraksiyonları üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (9). Diltiazem kalsiyum kanal blokeri diğer bir ilaç olup, genel olarak kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikleri bakımından nifedipine çok benzemektedir, ancak koroner düz kaslar üzerine olan etkisi nifedipinden daha zayıftır (10). Diltiazemin gastrointestinal traktustaki etkileri nifedipin kadar ayrıntılı araştırılmamıştır, ancak yapılan

sınırlı klinik çalışmalarda bu ilacın alt özofagus sfinkter basıncını etkilemediği ve özofagus motilitesine etkisinin sınırlı olduğu ve sadece diffüz özofageal spazmlı olgularda fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (11).

Nifedipinin safra kesesi fonksiyonlarına olan etkileri açısından çelişkili olan literatür bilgisi ışığında konuya daha açıklık getirmek amacı ile, bu ilaca oranla daha az potent bir düz kas gevşeticisi kalsiyum kanal blokleri olan diltiazemin interdijestif safra kesesi volümüne ve postprandial safra kesesi boşalmasına etkileri bu çalışmada araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya alınan toplam 24 gönüllü şahıs, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde çalışan hastabakıcılar arasından seçilmişlerdir. Herhangi bir gastrointestinal sistem yakınması olanlar, daha önce mide-duodenum hastalığı nedeni ile cerrahi girişim uygulananlar ile şekerli diabeti olduğu bilinenler çalışma dışı bırakılmışlardır. Gönüllülere çalışmanın başlamasından önce rutin labratuar tetkikleri, üst batın ultrasonografisi ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak, kendisinde organik bir patoloji saptananlar çalışmaya alınmamışlardır. Vücut kütle indeksi normal sınırların altında veya üstünde olan kişiler çalışma dışı bırakılmışlardır, bu şekilde obes ve aşırı zayıf kişiler çalışma dışı kalmışlardır. Ayrıca tüm gönüllülerden çalışmanın başlamasından bir hafta öncesinden itibaren hiç bir ilaç kullanmamaları istenmiştir. Kişiler rastgele olarak plasebo (6 erkek, 6 kadın ve ortalama yaş 31.8 ± 6.2) ve diltiazem (6 erkek, 6 kadın ve ortalama yaş 33.8 ± 4.7) olarak iki gruba ayrılmışlardır. İki grup arasında yaş ve cins bakımından istatistiksel olarak fark yoktur. Gönüllülerin vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları ölçülerek bunların yardımıyla literatürde belirtilen şekilde vücut kütle indeksi hesaplanmıştır (12). Bu değer plasebo grubunda 20.8 ± 1.9 ve diltiazem grubunda 22.9 ± 0.6 olup iki grup birbirine benzerdir. Her şahısa çalışma protokolü önceden anlatılarak gerekli yazılı izin belgesi alınmıştır.

Her şahıs 12 saatlik gece açlığını takibeden sabah saat 09.00 da sırt üstü yatar pozisyonda,

hep aynı kişi tarafından (O.T.) Shimadzu Shimadzu, SDL-300 (3.5 MHz) cihazı kullanılarak tetkik edilmişlerdir. Safra kesesi volümünü hesap etmek için Dodds ve arkadaşlarının (13) uyguladıkları aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$V = \frac{P_i \text{ sayısı}}{6} \cdot L \cdot W \cdot H$$

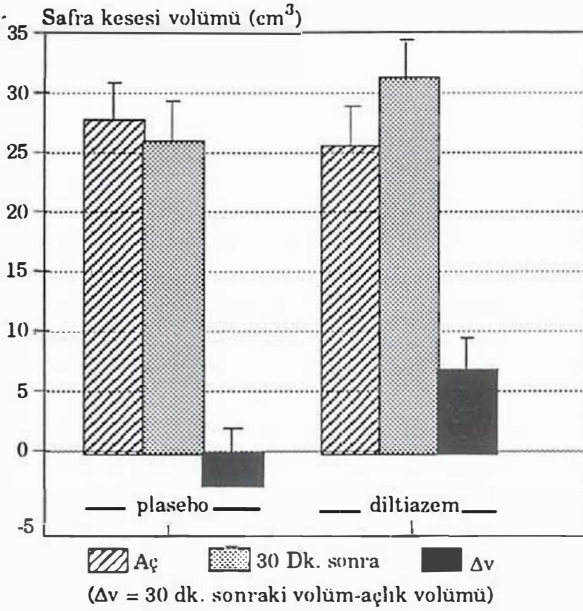
V: Safra kesesi volümü, L: Sagittal planda safra kesesi uzunluğu, W ve H ise aksial planda safra kesesinin genişlik ve uzunluğudur. Ölçümler santimetre cinsinden okunmuştur. Seri ölçümler yapılırken cilde silinmez kalem ile işaret konulmuş ve hasta derin inspirasyonda iken iki kere ölçüm yapılarak iki değer ortalaması temel değer alınmıştır.

Her muayenenin başlangıcında kişinin açlık safra kesesi volümü yukarıdaki formüle göre hesaplanarak kaydedilmiştir, daha sonra başka bir odada gönüllülere içinde herhangi bir etkili madde içermeyen plasebo tablet veya 60 mg diltiazem tablet (Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş., İstanbul) 50 ml su yardımıyla içirilmiştir. Bundan 30 dakika son tekrar açlık volümü ölçülmüştür, bu süre diltiazemin oral olarak alınmasından sonra kanda etkili düzeylere çıkması için yeterli süredir (10). Bu ikinci ölçümden hemen sonra şahıslara daha önceden hazırlanmış olan %12 yağ içeren 250 ml kremadan oluşan test yemeği içirilmiştir. Yemekten sonra 40 dakika boyunca her 10 dakikada bir ve en son olarak da 60. dakikada safra kesesi volümü ölçülmüştür. Ölçümler arasında kişilerin istedikleri gibi hareket etmelerine izin verilmiş ancak başkaca bir şey yeme içmeleri yasaklanmıştır. Test yemeğinin yenmesinden hemen önceki safra kesesi volümü referans değer kabul edilerek, yemek uyarımına bağlı safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu, her period için aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır (8):

$$EF_i = \frac{V_p - V_i}{V_p} \cdot \%100$$

EF_i: Herhangi bir andaki ejeksiyon fraksiyonudur (i= 10,20,30,40 ve 60. dakikalar için hesaplanabilir). V_p: Test yemeğinden önceki safra kesesi volümü. V_i: zamanı için volüm. Ayrıca her şahsın ilaç ya da plasebo içmeden hemen önceki

Şekil 1: Plasebo ve diltiazem gruplarında açlık ve ilaç/plasebo alınmasından 30 dk. sonraki safra kesesi volümleri



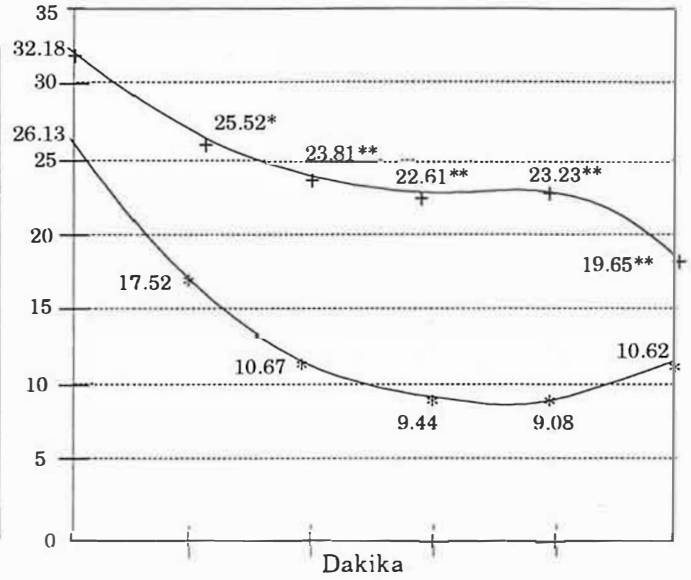
ve içtikten 30 dakika sonraki nabız sayısı, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri civalı manometre yardımı ile hasta supin pozisyonda yattarken ölçülerek kaydedilmiştir.

Sonuçlar EÜ Bilgi İşlem Merkezi'nde variance analizi yapılarak değerlendirilmiş ve p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca belirtilmedikçe sonuçlar ortalama±SEM olarak verilmiştir.

SONUÇLAR

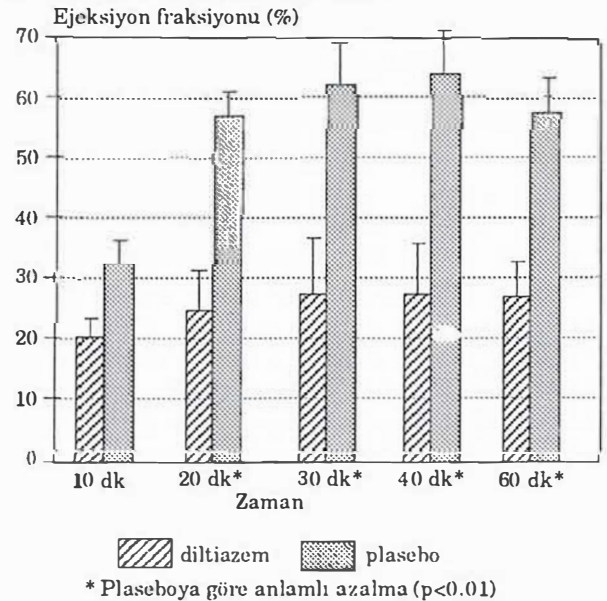
Açlık safra kesesi volümleri diltiazem grubunda 25.75±3.34 cm³, placebo grubunda ise 28.14±2.56cm³ olup iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Placebo tabletlerinin alınmasından 30 dakika sonra ölçülen safra kesesi volümü ile açlık değeri arasında ortalama 2.01±1.05cm³ bir fark gelişmiştir. Bu grupta açlık volümü ile placebo tabletin alınmasından sonraki volüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diltiazem grubunda ise ilacın alınmasından sonra, açlık düzeyine göre 6.43±2.88 cm³'lük bir artış saptanmıştır, bu artış istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05). Ayrıca diltiazem grubundaki volüm artışı placebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Sonuçlar Şekil-1'de gösterilmiştir.

Şekil 2: Test yemeğini takiben her iki gruptaki safra kesesi volüm değişikliklerinin zamana göre değişimleri



Test yemeğinden sonra her iki gruptaki safra kesesi volüm değişiklikleri Şekil-2'de gösterilmiştir. Diltiazem ve placebo gruplarındaki %safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarının değişimi ise Şekil-3'de özetlenmiştir. Şekillerde de görüldüğü gibi test yemeğinden sonra safra kesesi volümü diltiazem grubunda placebo grubuna

Şekil 3: Test yemeğini takiben gruptaki safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarının zamana göre değişimi.



Tablo I: Diltiazem ve plasebonun tetkik sırasında dolaşım sistemine etkileri.

	Diltiazem Ortalama±SEM	Plasebo Ortalama±SEM
Δ Radial nabız (vuru/dakika)	+4.1±1.8	+6.8±1.1
Δ Sistolik kan basıncı (mmHg)	-3.5±1.3	+1.4±0.8
Δ Diastolik kan basıncı (mmHg)	-14.5±2.7*	+5.1±1.1

Δ: İlaç/plasebo alınımından 30 dakika sonraki değer-önceki değer

*: Plaseboya göre anlamlı (p<0.01)

göre anlamlı bir şekilde büyük kalmakta, ejeksiyon fraksiyonu ise anlamlı şekilde azalmaktadır. Diltiazem veya plasebo tabletleri alınmasından sonra sistolik kan basıncında ve nabız sayısında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamıştır. Diastolik kan basıncı, diltiazem grubunda plasebo grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo I). Her iki gruptaki şahıslarda da ilaçları kullandıktan sonra önemli bir yan etki gözlenmemiştir, diltiazem grubundaki bir kişi baş ağrısından diğer bir kişi ise baş dönmesi ve hafif baygınlık hissinden yakınmışlar ve bu yakınmaları herhangi bir tedavi gerektirmeden tetkik sonunda kendiliğinden kaybolmuştur.

TARTIŞMA

İnterdijestif safra kesesi volümünü belirleyen en önemli faktörler şu şekilde özetlenebilir (7,8): 1. Kuraciğerden safra sekresyonu, 2. Safra kesesinde safranin kondensasyonu, 3. Safra kesesi kontraktilesi, 4. Oddi sfinkterinin kontraktilesi. Kalsiyum kanal blokerlerinin ilk iki faktör üzerine etkileri konusunda kesin bir bilgi halen mevcut değildir. Potter ve arkadaşları (14) köpeklerde yaptıkları çalışmada nifedipinin basal Oddi sfinkter basıncını etkilemediğini, fakat uyarılmış sfinkter basıncını anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerdir. Guelrud ve arkadaşları (4) sağlıklı gönüllülerde ve Oddi sfinkteri diskinezili olgularda, 10 mg dozda sublingual verilen nifedipinin Oddi sfinkterinin motor aktivitesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığını, buna karşın 20 mg lık dozun her iki grupta da Oddi sfinkterinin basal basıncını düşürdüğünü ve sfinkterin fazik kontraksiyonlarının şiddetini, süresini ve frekansını belirgin şekilde azalttığını göstermişlerdir. Jonderko ve arkadaşları (8) ultrasonografik yöntemle dayalı olarak yaptıkları çalışmada 10 mg nifedipinin (oral yoldan vererek) gönüllülerde safra kesesi açlık volümünü arttırdığını göstermişler ve bu etkiyi, ilacın safra kesesi kont-

raktilesini azaltması yanında Oddi sfinkterinin basıncını etkilememesi sayesinde safra kesesinin boşalmasını geciktirmeye açıklamışlardır. Aynı çalışmada 20 mg nifedipin açlık safra kesesi volümünü etkilememektedir. Bizim çalışmamızda 60 mg dozda oral yoldan kullandığımız diltiazem safra kesesi açlık volümünü plaseboya göre anlamlı şekilde arttırmıştır, bu etki ilacın düz kaslar üzerine olan direkt etkisi yanında, olasılıkla Oddi sfinkter basıncını anlamlı şekilde etkilememesine bağlı olabilir, ancak bizim çalışmamızda direkt olarak sfinkter basınçları ölçülmemiştir. Halen diltiazemin insanlarda Oddi sfinkteri basıncı üzerine etkileri bilinmemektedir, ileride bu konuda yapılacak çalışmalar bizim bu yorumumuzun geçerli olup olmadığını gösterecektir. Eğer bu yorumumuz doğrulanacak olur ise diltiazemin Oddi sfinkter stenozlu olgularda kullanılabilecek ilaçlar listesinde (nifedipin) yer alması gerekecektir.

Safra kesesi boşalması normal kişilerde kolesistokinin ile uyarılarak da incelenebilmektedir (9). Bizim çalışmamızda yemek sonrası safra kesesi boşalmasına diltiazemin etkisi araştırılmıştır, bu şekilde normal yaşamdakine en yakın bir durumda inceleme yapılmıştır, kalsiyum antagonistlerinin mide boşalması üzerine etkisinin önemli olmadığını gösteren çalışmalara dayanarak ilaç oral yoldan kullanılmıştır (5,15). Test yemeğinden sonra diltiazem, safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunu belirgin olarak azaltmış ve safra kesesi boşalmasını da inhibe etmiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinin insanlarda postprandial kolesistokinin salgılanmasına etkileri net bir şekilde bilinmemektedir (16). Kolesistokinin safra kesesi duvarında bulunan spesifik reseptörleri ile etkileşerek kontraksiyonuna yol açar (17). Safra kesesinin kolesistokinine cevabı kalsiyuma bağımlıdır, bu cevap kalsiyum kanal blokerleri ile inhibe edilebilir (18). Oral yoldan verilen 20 mg nifedipin basal ve pentagastrinle

submaksimal olarak uyarılmış mide asit sekresyonunu inhibe etmektedir (19). Duodenal asidifikasyonun kolesistokinin salgılanmasını uyardığı bilinmektedir, nifedipinin postprandial safra kesesi boşalmasına inhibe edici etkisinden, kısmen ilacın mide asit sekresyonunu inhibe etmesi yolu ile kolesistokinin salgılanmasını azaltmasını da sorumlu tutan çalışmalar vardır (8). Diltiazemin mide asit sekresyonu üzerine etkileri de net olarak bilinmemektedir (1,11). Bu nedenle çalışmamızda gösterdiğimiz diltiazemin postprandial safra kesesi boşalmasını inhibe etmesinde, mide asiditesinin rolü karanlık kalmaktadır.

Bir çok hasta çeşitli kardiovasküler nedenlerle uzun süre kalsiyum kanal blokerleri kullanmaktadır, en sık kullanılanları nifedipin, verapamil,

diltiazemdir. Gün geçtikçe daha yeni kuşak ilaçlar da piyasaya sürülmektedir. Bu ilaçların safra kesesi motilitesini inhibe etmeleri safra taşı oluşumunda bir risk faktörü olarak karşımıza çıkabilir (20,21). Safra taşı prevalansı yaşın ilerlemesi ile artmaktadır ve kalsiyum kanal blokeri kullanan hastaların büyük bir kısmı da kırk yaşın üzerinde olan kimselerdir (22). Bu ilaçları kullananlarda safra taşı prevalansını araştırarak bir çalışma konuya açıklık getirecektir, ayrıca otopsi çalışmalarına gereksinme vardır.

Sonuç olarak bu çalışmada 60 mg dozda oral yolla verilen diltiazem, normal kişilerde açık safra kesesi volümünü arttırmış ve postprandial safra kesesi boşalmasını anlamlı şekilde azaltmıştır.

KAYNAKLAR

1. Castell DO: Calcium-channel blocking agents for gastrointestinal disorders. *Am J Cardiol* 55: 210B-213B, 1985.
2. Richter JE, Dalton CB, Buice RG, Castell DO: Nifedipine: A potent inhibitor of contractions in the body of the human esophagus. *Gastroenterology* 89: 549-554, 1985.
3. Balckwell JN, Holt S, Heading RC: Effect of nifedipine on oesophageal motility and gastric emptying. *Digestion* 21: 50-56, 1981.
4. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Ramirez L, Barkin J: Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: Studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 95: 1050-1055, 1988.
5. Santander R, Mena I, Gramis N, Valenzuela JE: Effect of nifedipine on gastric emptying and gastrointestinal motility in man. *Dig Dis Sci* 33: 535-539, 1988.
6. McColl KEL, Buchanan NMM, Laferla C, Hearns J, Buchanan K, Crean GP: Effects of nifedipine on gastric acid secretion and gastrin release in man. *Gut* 28: 455-459, 1987.
7. Schmidt G, Börsch G, Wegener M, Berghauer M: Inhibitory effect of nifedipine on cholecystokinin-induced gallbladder contraction in man. *Hepato-Gastroenterol* 33: 255-256, 1986.
8. Jonderko K, Nowak A, Jonderko AK, Sliwinski Z, Kucio C: Effect of nifedipine on interdigestive gallbladder volume and postprandial gallbladder emptying in man. *Dig Dis Sci* 36: 1434-1440, 1991.
9. Porschen R, Pieper S, Bernhardt L, Schade B, Wienbeck M: In vivo effects of nifedipine and BAY I 8201 on ceruletide induced gallbladder contraction. *Z Gastroenterol* 26: 755-761, 1988.
10. Murad F: Drugs for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and beta adrenergic antagonists. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Mies AS, Taylor P (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, pp: 764-784.
11. Richter JE, Spurling TJ, Cordova CM, Castell DO: Effects of the oral calcium blocker, diltiazem, on esophageal contractions. *Dig Dis Sci* 29: 649-656, 1984.
12. Bray GA: Definition, measurement and classification of the syndromes of obesity. *Int J Obesity* 2: 99-112, 1978.
13. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RMA, Lawson TL, Kishk SMA, Kern MK: Sonographic measurement of gallbladder volume. *Am J Radiol* 145: 1009-1011, 1985.
14. Potter T, Sievert CE, Vennes JA: Effects of Ca channel blocking agents on canine spineter of Oddi (Abstr). *Gastroenterology* 88: 1543, 1985.
15. Traube M, Lange RC, McAllister RG, McCallum RW: Effect of nifedipine on gastric emptying in normal subjects. *Dig Dis Sci* 30: 710-712, 1985.
16. Baxter JN: Gallbladder emptying. *J Gastroenterol Hepatol* 4: 353-372, 1989.
17. Steigerwalt RW, Goldfine ID, Williams JA: Characterization of cholecystokinin receptors on bovine gallbladder membranes. *Am J Physiol* 247: 209-214, 1984.
18. Crockett RF, Peikin SR: Effect of nifedipine and extracellular calcium on spontaneous and potassium-stimulated bovine gallbladder muscle contraction. (Abstr) *Gastroenterology* 92: 1799, 1987.
19. Caldara R, Masci E, Barbieri C, Sorghi M, Piepoli V, Titobello A: Effect of nifedipine on gastric acid secretion and gastrin release in healthy man. *Eur J Clin Pharmacol* 28: 677-679, 1985.
20. Doty JE, Pitt HA, Kuchenbecker SI: Impaired gallbladder emptying before gallstone formation in the prairie dog. *Gastroenterology* 85: 168-174, 1983.
21. Pomerantz IS, Shaffer EA: Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. *Gastroenterology* 88: 787-791, 1985.
22. Özütemiz AO, Batur Y, Ilter T, Özgüven Ö: Ege Bölgesi'nde sessiz safra taşı prevalansı. *Klinik Gelişim* 5: 1737-1741, 1992.