

PULMONER HİPERTANSİYONLU KRONİK HİPOKSEMİK HASTALARDA PLAZMA ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD

Dr. Mecit SÜERDEM*, Dr. Sebahattin ATEŞAL**, Dr. Ebubekir BAKAN***,
Dr. Hüseyin ŞENOCAK**, Dr. Ramazan YIĞITOĞLU***, Dr. Ümit ÖZBEK****

*S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ** Atatürk Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı

*** Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı

**** Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Kronik hipoksemik pulmoner hipertansiyonlu 10 kronik obstrüktif akciğer hastalıklı olguda venöz kan plazma atrial natriüretik peptid (ANP) konsantrasyonları ölçüldü ve pulmoner hemodinami bulgularıyla ilişkisi değerlendirildi. Olguların plazma ANP değerleri (117.3 ± 19.9 pg/ml) 10 sağlıklıya ait değerlere (79.4 ± 4.5 pg/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Plazma atrial natriüretik peptid seviyesi ile ortalama pulmoner arter basınçları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r = 0.54$; $p < 0.05$) olmasına rağmen, sağ atrium basınçları arasında ilişki tesbit edilmedi ($r = 0.24$; $p > 0.05$). Bu sonuçlar, atrial natriüretik peptidin pulmoner hipertansiyonda pulmoner arter basıncı artışına paralel bir şekilde sekrete edildiğini ve dolayısıyla fizyopatolojide rolü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Atrial natriüretik peptid, pulmoner hipertansiyon

SUMMARY

Plasma Atrial Natriuretic Peptide Levels in Chronic Hypoxemic Patients with Pulmonary Hypertension

Plasma atrial natriüretik peptid (ANP) levels were assayed by radioimmunoassay method after immunoextraction in ten patients with chronic hypoxemic pulmonary hypertension, and the relation of ANP to hemodynamic findings was evaluated. ANP levels in patients (117.3 ± 19.9 pg/ml) were higher than in 10 matched controls (79.4 ± 4.5 pg/ml) ($p < 0.05$). Although the correlation between ANP and mean pulmonary arterial pressure was statistically significant ($r = 0.54$; $p < 0.05$) in patients, there was no significant difference between ANP and right atrial pressure ($r = 0.24$; $p > 0.05$). It was concluded that ANP release was increased with increasing pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension and that this might be of pathophysiologic value in this condition.

Key Words: Atrial natriüretic peptide, pulmonary hypertension

GİRİŞ

Sıçan atrial homojenatlarının intravenöz enjeksiyonuyla hızlı ve kısa süreli diürezis, natriürezis ve vazorelaksasyon oluşması sonucunda memelilerin atrial myokardiyal hücrelerinde atrial natriüretik peptid (ANP) sentezlendiği, membrana bağlı spesifik granüllerde depolandığı ve sekrete edildiği

tesbit edilmiştir (1,2,3). Atrial natriüretik peptidin atrial kardiositlerden dolaşıma salınımında atrial basınçta ve gerilimde artış ile intravasküler volüm yüklenmesi rol oynamaktadır (4,5,6,7). Atrial natriüretik peptidin sentetik formunun intravenöz enjeksiyonlarıyla kuvvetli diüretik, natriüretik, vazorelaksan etkilerine ilaveten renin ve aldosteron

sekresyonu üzerine inhibitör etkilerini kapsayan özellikleri iyi bir şekilde belirlenmiştir (8,9). Böylece, ANP artık ekstrasellüler volümün hem fizyolojik hemde fizyopatolojik regülasyonunda önemli yeri olan bir hormon olarak kabul edilmektedir.

Atrial natriüretik peptid ihtiva eden sekretuar granüller sağ atrium hücrelerinde yoğun bir şekilde bulunduğundan dolayı (10), bu konudaki ilgi son yıllarda pulmoner hipertansiyonlu ve sağ kalp yetersizlikli hastalıklara yönelmiştir. Ancak, henüz plazma ANP değişiminin pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisindeki önemi tam açık değildir. Çalışmamızda, kronik hipoksemik pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner hemodinami bulguları ile ANP salınımı arasındaki ilişkiyi

değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya alınan 10 kronik hipoksemik pulmoner hipertansiyonlu olgunun 8'i erkek, 2'si kadın olup, yaş ortalaması 57.3 ± 2.5 idi. Olguların tümü Amerika Toraks Cemiyeti'nin tanı kriterine (11) göre KOAH tanısı aldı ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Klinik değerlendirmede rutin laboratuvar tetkiklere ilaveten solunum fonksiyon testleri (Fukuda Sangyo CSA 800 Spirometizer), arter kan gazları (Nova Biomed Stat Profile Manuel Analyzer) ve ekokardiografi (Honeywell Echo 4) verileri kullanıldı.

Çalışma popülasyonunun belirlenmesinde, sol vent-

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	FEV ₁ /FVC (%)
1	E	60	73	39	73
2	E	52	62	71	36
3	E	57	81	38	54
4	E	43	70	31	58
5	K	50	76	40	74
6	E	58	80	37	63
7	E	62	39	54	37
8	E	68	54	75	47
9	K	68	48	63	60
10	E	55	59	46	70
Ortalama		57.3	64.2	49.4	57.2
St. hata		7.8	14	15.4	13.7

rikül fonksiyonunun normal olmasına ve sistemik hipertansiyon ile EKG'de ritim bozukluğu olmamasına dikkat edildi. Son bir hafta içinde bronkodilatatör, diüretik veya vazodilatatör ilaç kullananlar ile sağ kalb yetmezliğinin klinik bulguları belirlenenler çalışmaya dahil edilmediler.

Sağ kalb kateterizasyonları her olguda sabah saatlerinde yapıldı. 7 numara Cournand kateter ile sağ ön kol venasından girilerek skopi (Siemens, Cardioscope-U) altında basınç kaydedicisi (Honeywell VR 12) kullanılarak uygulandı.

Plazma ANP seviyesinin normal sınırlarını belirlemede kontrol grubu olarak 6'sı erkek, 4'ü kadın ve yaş ortalamaları 52.8 ± 3.1 olan 10 sağlıklı kişi seçildi. Sağlıklı ve hasta gruptan alınan venöz kan örnekleri dipotasyum EDTA ve aprotinin ihtiva eden tüplere alınarak buz dolu kap içinde laboratuvara iletildi. Atrial natriüretik peptid seviyeleri, immünoekstraksiyon yapıldıktan sonra RIA (INCSTAR Corporation, Stillwater, Minnesota 55082, Cat.no: 22750, USA) metodu kullanılarak belirlendi.

Bulgular ortalama \pm SH şeklinde verildi. İstatistik analizler Student t testi ve lineer regresyon

ile yapıldı. 0.05'den daha küçük ihtimaller anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

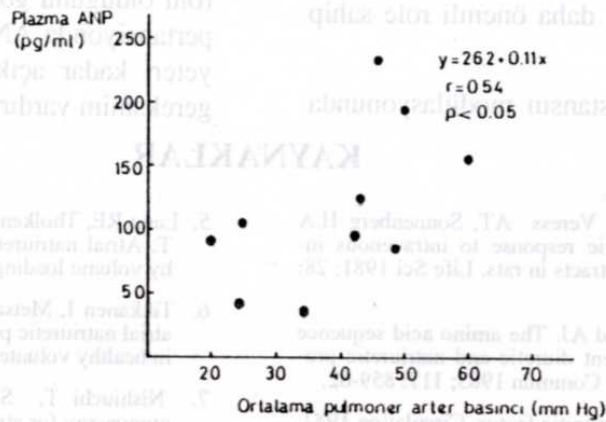
Bir olguda ortalama pulmoner arter basıncı 20 mmHg, diğerlerinde ise bu değer üzerinde bulundu. Olguların tümünde sağ ventrikül basınçları normalden yüksekti ve EKG'de sağ atrial genişleme bulguları gözlenmesine rağmen, sağ atrium basınçları normal sınırlarda tesbit edildi (Tablo 2). Ekokardiografi bulguları ile pulmoner kapiller sap-

lama basınç sonuçları sol atrium ve ventrikül fonksiyonlarının bozulmadığını gösterdi.

Plazma ANP seviyesi ortalamaları hasta grupta 117.3 ± 19.9 pg/ml (sınırlar, 39-238 pg/ml), sağlıklı grupta ise 79.4 ± 4.5 pg/ml (sınırlar, 25-116 pg/ml) değerlerindedi. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Plazma ANP değerleri ile ortalama pulmoner arter basınçları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tesbit edildi ($r = 0.54$; $p < 0.05$) (Şekil 1). Ancak, sağ atrium basınçları ile

Tablo 2. ANP seviyeleri ve sağ kalb kateterizasyonu sonuçları

Hasta No.	ANP (pg/ml)	Pulmoner arter basıncı (mmHg)	Sağ atrium basıncı (mmHg)	Pulmoner kapiller saplama basıncı (mmHg)
1	92	20	3	4
2	125	43	7	7
3	104	25	8	6
4	45	25	5	3
5	238	44	8	9
6	39	35	8	5
7	156	60	5	6
8	194	50	7	6
9	86	48	6	8
10	94	42	7	7
Ort.	117.3	39.2	6.4	6.1
SH	19.9	4.1	0.5	0.5



Şekil 1. Olguların plazma ANP seviyeleri ile ortalama pulmoner arter basınçları arasındaki ilişki

ANP seviyesi arasında anlamlı ilişki yoktu ($r=0.24$; $p>0.05$).

TARTIŞMA

Atrial natriüretik peptid, diürezis ve natriürezis etkileriyle, konjestif kalb yetmezliği fizyopatolojisinde plazma konsantrasyonunun artması sonucunda kompensatuar bir rol oynamaktadır (4). Konjestif kalb yetersizlikli hastalara sentetik ANP infüzyonu ile vazodilatatör aktiviteye bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olduğu tesbit edilmiştir (12)

Atriumlarda basınç artışının ANP salınımında primer stimulus olduğu kabul edilmektedir. Atrium basınçları artmış olan hastalarda peptid konsantrasyonun normal basınçlı olanlara kıyasla iki kat arttığı gösterilmiştir (13). Buna ilaveten, atrial gerilmenin de ANP salınımı için yeterli olabileceği ileri sürülmektedir (5,14). Dolayısıyla, atrium basıncı veya gerilimi veya ikisi birden ANP sekresyonu regülasyonunda muhtemelen önemli faktörlerdir. Asai ve arkadaşlarının (15), pulmoner venlerin ana dallarındaki çizgili kas hücreleri sitoplazmalarında ANP depolayan granüller belirlemeleri ileride ANP regülasyonunda yeni bir yaklaşım getirecektir.

Sağ atrium basıncı ile ANP konsantrasyonu arasında sol atrium basıncına kıyasla daha önemli ilişki mevcuttur (4). Ayrıca, hem sağ hem de sol atrial kardiositler ANP ihtiva etmelerine rağmen, sağ atriumdaki peptid konsantrasyonu soldan yaklaşık iki kat fazladır (10,16). Bu bulgular, ANP regülasyonunda sağ atriumun daha önemli role sahip olduğunu göstermektedir.

Pulmoner vasküler rezistansın modülasyonunda

atrial peptidlerin rolü olabileceğine dair deliller mevcuttur. İnsanlarda, sirküle ANP pulmoner arterde en yüksek konsantrasyonda bulunmuş (4) ve ANP verilimi ile pulmoner arterde önemli derecede relaksasyon oluşmuştur (17). Bunlara ilaveten, Adnot ve arkadaşları (18) ile Burghuber ve arkadaşları (19), kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastalarda plazma ANP seviyesi ile pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç arasındaki pozitif yönde anlamlı ilişki tesbit etmişlerdir.

Bizim sonuçlarımız da bu gözlemleri destekler nitelikte, sirküle ANP'nin pulmoner hipertansiyonda normale kıyasla arttığını ve bu artışın pulmoner arter basıncı ile anlamlı ölçüde pozitif korelasyonlu olduğunu göstermiştir. Ancak, aynı ilişki sağ atrium basınçları ile bulunmamıştır. Adnot ve arkadaşları da (18), normal sınırlarda olan sağ atrium basınçlarının ANP ile ilişkisi olmadığını gözleyerek, kronik sağ ventrikül yüklenmesinin atrial basınçta artış yapmaksızın genişlemeye neden olarak, atrial gerilme sonucu, ANP salınımının meydana gelebileceğini vurgulamışlardır. Olgularımızda EKG'de sağ atrial genişleme bulguları olmasına rağmen, sağ atrium basınçları normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak Burghuber ve arkadaşlarının 17 pulmoner hipertansiyonlu olguyu kapsayan çalışmalarında, sağ atrium basınçları 1 olgu haricinde normal sınırlarda tespit edilmiş ve periferik venöz kan ile sağ atrium kanı plazma ANP seviyeleri arasında önemli ilişki bildirmişlerdir (19).

Sonuç olarak, mevcut bilgiler pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisinde ANP'nin kompensatuar rolü olduğunu göstermektedir. Ancak, pulmoner hipertansiyonda ANP salınımının mekanizması henüz yeteri kadar açıklanmamış olup, ilave çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg HA. Rapid and important natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
2. Flynn TG, deBold ML, deBold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 859-62.
3. Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor. *Circulation* 1987; 75: 118-24.
4. Richards AM, Cleland JGF, Tonola G, McIntyre GD, Leckie BJ, Dargie HJ, et al. Plasma alphanatriuretic peptide in cardiac impairment. *Br Med J* 1986; 293: 409-12.
5. Lang RE, Tholken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-6.
6. Tikkanen I, Metsarinne K, Fyhrquist F, Leidenius R. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 1985; 2: 66-9.
7. Nishiuchi T, Saito H, Yamasaki Y, Saito S. Radioimmunoassay for atrial natriuretic peptide: method and results in normal subjects and patients with various diseases. *Clin Chim Acta* 1986; 159: 45-57.
8. Maack T, Marion DN, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughan ED, Atlas SA. Effects of auricularin (atrial nat-

- riuretic factor) on blood pressure, renal function and the renin-angiotensin system in the dog. *Am J Med* 1984; 77: 1069-75.
9. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandle TG, Espiner EA. Renal, haemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985; 1: 545-8.
 10. Gutkowsky J, Thibault G, Januszewicz P, Cantin M, Genest J. Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 593-601.
 11. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-43.
 12. Saito Y, Nakao K, Nishimura K, Suqawara A, Okumura K, Obata K, et al. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; 76: 115-24.
 13. Raine AEG, Erne P, Bürgisser E, Müller FB, Bolli P, Burkart F, Bühler FR. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 533-7.
 14. Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 1985; 76: 1705-9.
 15. Asai J, Nakazato M, Toshimori H. Presence of atrial natriuretic polypeptide in the pulmonary vein and vena cava. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146: 1465-70.
 16. Tanaka I, Misono KS, Inagami T. Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atria and plasma: determination by specific radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124: 663-8.
 17. Jansen TL, Morice AH, Brown MJ. A comparison of the vasodilator responses to atrial peptides in the pulmonary and renal arteries of the pig in vitro. *Br J Pharmacol* 1987; 91: 687-91.
 18. Adnot S, Chabrier PE, Andrivet P, Viossat I, Piguët J, Brun-Buisson C, et al. Atrial natriuretic peptide concentrations and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary artery hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 951-6.
 19. Burghuber OC, Hartter E, Punzenruber C, Weissel M, Wolosozuk W. Human atrial natriuretic peptide secretion in pre-capillary pulmonary hypertension. *Chest* 1988; 93: 31-7.