

## KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA DIGOXİN'İN PLAZMA ATRİYAL NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. Nihat OKÇU\*, Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU\*\*, Dr. Bahattin ADAM\*\*, Dr. Ebubekir BAKAN\*\*

\*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

\*\*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

### ÖZET

Çeşitli etyolojilere bağlı konjestif kalp yetersizliği olan 12 hastada (4 kadın, 8 erkek, yaş sınırları: 48-76) digoxin'in plazma atriyal natriüretik (pANP) düzeyine etkisi araştırıldı. Kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı olan 10 gönüllü hastane personeli alındı. Hastalardan tedavi sonrasında 10'unda (%83) pANP düzeyi kontrollere oranla daha yüksekti. Oysa bu rakam tedavi esnasında 8 (%66) idi. Total hasta grubunda ortalama pANP düzeyi digoxin kullanımı esnasında  $94 \pm 33$  pg/ml iken, bu değer digoxin kesildikten 7 gün sonra  $173 \pm 67$  pg/ml'ye çıktığı bulundu ( $p < 0.001$ ). Diğer yandan, tedavi esnasında  $91 \pm 38$  pg/ml olan plazma aldosteron (PA) düzeyi tedavi kesildikten sonra  $75 \pm 35$  pg/ml'e, plazma kortizol (PK) düzeyi ise  $11.4 \pm 3.6$  µg/dl'dan  $9.5 \pm 2.8$  µg/dl'ye düşmüştü ( $p > 0.05$  PA için,  $p < 0.05$  PK için). Ayrıca 24 saatlik idrar sodyum atılımı da tedavi kesildikten sonra yükselmişti ( $p < 0.001$ ).

Anahtar Kelimeler: Aldosteron, atriyal natriüretik peptid, konjestif kalp yetmezliği, kortizol.

### SUMMARY

#### *The Effect of Digoxine on Plasma Atrial Natriuretic Peptide Levels in Patients with Congestive Heart Failure*

The effect of digoxine on plasma atrial natriuretic peptide (pANP) was investigated in 12 patients (4 women, 8 men, age range: 48-76 years) with congestive heart failure. Of these patients, 10 (83%) had higher pANP levels than apparently healthy 10 controls after withholding the drug. Whereas during treatment, this value was 8 (66%). After 7 days of digoxine withholding pANP levels increased from initial values ( $94 \pm 33$  pg/ml) to  $173 \pm 67$  pg/ml ( $p < 0.001$ ), whereas plasma aldosterone (PA) and cortisole (PC) values decreased from initial values ( $91 \pm 38$  pg/ml for PA;  $11.4 \pm 3.6$  for PC) to  $75 \pm 35$  pg/ml ( $p > 0.05$ ),  $9.5 \pm 2.8$  µg/dl ( $p < 0.05$ ), respectively. Additionally, urinary 24-h sodium excretion increased after withholding the drug ( $p < 0.001$ ).

Key Words: Aldosterone, Atrial natriuretic peptide, congestive heart failure, cortisole.

### GİRİŞ

28 aminoasitli bir peptid olan ANP'nin atriyal hücrelerde sentezlendiği ve natriüretik, vazodilatör ve kan basıncını düşürücü etkilere sahip olduğu bilinmektedir (1). Diğer yandan ANP'nin aldosteron, kortizol ve renin gibi çeşitli hormonların plazma seviyelerini etkilediği de bilinmektedir (2-5). ANP'nin negatif inotropik ve kronotropik etkilere sahip olduğu, koroner kan akımında değişikliklere sebep olduğu ve kardiyak output'u düşürdüğü yayınlanmıştır (6-8). Ancak, yapılan bir çok çalışmaya rağmen henüz ANP'nin kalp üzerine olan etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Digoxin'in kalp üzerine olan hemodinamik etkileri iyi bilinmektedir. Digital yetersiz kalpte dakika

hacmini artırır. Venöz basınçta düşmeye, venöz dönüşte artmaya ve kalbin diyastol sonu basıncında azalmaya neden olur. Bu hemodinamik etkileri ile digoxin yetersiz kalpte ventrikül içi ve atriumların basınçlarında düşmeye yol açar (9,10).

Çalışmamızda digoxin'in kalp üzerine yaptığı hemodinamik değişikliklere bağlı olarak pANP düzeylerinde ne gibi bir değişikliğe yol açtığını araştırmayı amaçladık.

### MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına 4'ü kadın 8'i erkek 12 konjestif kalp yetmezlikli hasta ile tamamen sağlıklı 10 kontrol alındı. Erkek hastaların ortalama yaşı  $59 \pm 8$  yıl, kadın hastaların  $53 \pm 5$  yıl, kontrol grubunun  $32 \pm 7$  yıl idi. Hastaların tümü digoxin kullanıyorlardı.

Vak'a seçiminde özellikle normotensif ve sinus ritimli hastalara dikkat edildi. Ayrıca tüm vak'alarda kan alınmadan önce 3 gün süreyle orta derecede tuz kısıtlaması yapıldı ve pANP düzeyine etki edebilecek digital dışındaki (diüretik ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörü gibi) diğer ilaçlar kesildi. 4. gün sabah, saat 8.00-10.00 arasında ve yatar pozisyonunda venöz kan alındı. Ayrıca aynı sabah 24 saatlik idrar örnekleri toplanmaya başlandı. Tüm hastalara digoxin alımı yasaklandı ve yasaktan 7 gün sonra tekrar aynı şekilde venöz kan örnekleri elde edildi.

Kan örneklerinin bir kısmı, önceden soğutulmuş ve EDTA ile pANP stabilizasyonunu sağlamak amacıyla 400 kallikrein IU/ml total kan Trasylol (aprounin) içeren polistiren tüpleri alındı. Sonra, vakit geçirilmeden venöz kanlar + 4°C de 15 dakika müddetle ve 1800xg hızında soğutmalı santrifüjde (Minifuge T) çevrilerek, plazmalar dikkatlice ayrıldı ve 2 haftayı geçmemek kaydıyla -20°C de depolandı. Geri kalan venöz kanların bir kısmı heparin ile muamele edilerek Nova biomedical kan gazı cihazında iyonize kalsiyum ölçümü yapıldı. Kan örneklerinin son kısmı oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldı ve aynı şekilde santrifürlenerek serumları ayrıldı. Bu serumlarda sodyum ve potasyum (Beckman system E2A, iyonselektif metodla) albumin (Boehringer Mannheim kit, B. Almanya, Hitachi 705 otoanalizör) ve digoxin (Boehringer Mannheimkit, B. Almanya, immunodiagnostik metodla) ölçümleri yapıldı.

Plazma ANP, PA ve PK seviyeleri radyoimmunoassay metodlarla ölçüldü {pANP: INCSTAR Co-Stillwater, Minnesota 55082, Canada, Cat. 22750; PA ve PK: DPC Coat A Count, Los Angeles Cat no: TKAL-1(PA); TKCO-1(PK)}.

### BULGULAR VE TARTIŞMA

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen bulgular ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 1'de özet olarak sunulmuştur.

Son yıllarda geliştirilen spesifik ve sensitif radyoimmunoassay metodları sayesinde ANP'nin farklı uyaranlara karşı verdiği cevaplar oldukça iyi belirlenmiştir. ANP'nin salgılanmasında en önemli uyarıcı mekanizma atriyal basınç ve gerilimin artmasıdır (11,12). Atriyum duvarının gerilmesine ya doğrudan mekanik bir etki, ya yüksek perfüzyon basıncı veya akut volüm yüklenmesi sebep olur (13,14). Bu va-

kalarda pANP tayiniyle, invaziv işlemlere gerek kalmadan kalp yetersizliğinin derecesi hakkında fikir elde edilebileceği ileri sürülmüştür (17). Biz bu varsayımdan hareket ederek benzer bir düşünce ile digital kullanan hastalarda kalp yetersizliğinin digitale olan cevabıyla pANP düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamıza alınan 12 hastadan 8'inde (%66) tedavi esnasındaki pANP düzeyleri kontrol grubu sınırlarını aşıyordu. Digoxin kesildikten 7 gün sonra bu rakam daha da artarak %83'e ulaştı. Tedavi esnasındaki ortalama p-ANP düzeyi ile ( $94 \pm 33$  pg/ml) tedavi sonrasındaki pANP düzeyi ( $173 \pm 67$  pg/ml) arasında önemli fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Digoxin seviyeleri arasındaki fark da önemli ( $p < 0.01$ ) bulundu (Tablo 1).

Vakalarımızın özellikle 5'inde (%42) digital kesildikten sonra pANP düzeyleri ( $250 \pm 85$  pg/ml) diğer vak'alara oranla daha fazla yükseldiği gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Bu 5 vak'anın hepsinde kardiak seri radyografilerinde kalp boşluklarında normale oranla daha bariz bir büyüme vardı. Eğer vakalarımızda kalp boşluklarının basınçları da ölçülebilseydi daha doğru bir kanıya varılabılırdi. Vakalarımızın hiçbirini digital kesildikten sonraki dönemde kalp boşluklarının basıncına etkili olabilecek herhangi bir ilaç (diüretik vs.) kullanmadı. Bu durum bize digitalin pANP'si üzerine direkt inhibitör etkiden ziyade, kalp boşluklarındaki basıncı düşürmek suretiyle indirekt bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Hasta grubunda 1. devrede  $91 \pm 38$  pg/ml PA düzeyi 2. devrede  $75 \pm 35$  pg/ml'ye düşmüştür. Benzer şekilde PK seviyesinde  $11.4 \pm 3.6$  mg/dl'den  $9.5 \pm 2.8$  mg/dl'ye düşmüştür. 2. evredeki bu düşüşlerin sebebi artan pANP seviyesinin PA ve PK üzerine olan inhibisyonu sonucu olabilir (18,19). pANP'nin gerek adrenal steroidogenesisi ve gerekse indirekt olarak ACTH salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (20). Yüksek plazma kortizol seviyesinin ise, tam tersine olarak sodyum, kan basıncı ve kan volümünde değişiklik yapmadan pANP üzerine arttırıcı etkiye sahip olduğu yayımlanmıştır (21,22). Diğer yandan, fizyolojik dozlarda gerek ANP'nin gerekse kortizol'ün birbirine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir (18). Bu durum vakalarımızda kan kortizol düzeyinin ANP düzeyine etki etmediğini, 2. devredeki PK seviyesinde gözlediğimiz önemsiz derecedeki düşüşün ise artan pANP düzeyine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 1: Hasta ve Kontrol gruplarından elde edilen ortalama değerler ve Student's t-testi sonuçları**

	Plazma			Serum				Heparinize Kan	İdrar
	pANP (pg/ml)	PA (pg/ml)	PK (µg/ml)	Digoxin (ng/ml)	Albumin (g/dl)	Sodyum (mEq/L)	Potasyum (mEq/L)	İyonize Kalsiyum (mg/dl)	Sodyum (mEq/L 24 saat)
Digoxin kullanırken (n = 12)	94±33	91±38 <sup>d</sup>	11.4±3.6 <sup>ed</sup>	1.4±4	3.4±1.2 <sup>e</sup>	142±12 <sup>e</sup>	4.1±1.1 <sup>e</sup>	5.1±0.3 <sup>e</sup>	210±32 <sup>d</sup>
Digoxin kesildikten 7 gün sonra (n = 12)	173 ± 67 <sup>a</sup>	75±35 <sup>ce</sup>	9.5±2.8 <sup>f,d</sup>	0.9±0.4 <sup>b</sup>	3.5±1.1 <sup>c</sup>	136±6.2 <sup>f</sup>	4.3±1.0 <sup>ce</sup>	4.9±0.2 <sup>ce</sup>	290±50 <sup>a</sup>
Kontrol (n = 10)	18±6.2	68±22	14.5±9.4	--	3.3±0.9	138±11	4.2±0.9	4.8±0.4	190±50

- (a) Tedavi öncesi ve kontrollere göre p<0.001  
(b) Tedavi öncesine göre p<0.01  
(c) Tedavi öncesine göre p>0.05  
(d) Kontrole göre p<0.05  
(e) Kontrole göre p>0.05  
(f) Tedavi öncesine göre p<0.05

**Tablo 2: pANP düzeyleri ile bazı analitler arasındaki yapılan korelasyon analizleri sonuçları**

Parametreler	Tedavi esnasında		Tedaviden 7 gün sonra	
	r	p<	r	p<
pANP-Digoxin	-0.46	0.01	-0.58	0.001
pANP-PA	-0.41	0.01	-0.52	0.001
pANP-İdrar Na <sup>+</sup> (24 saatlik)	0.45	0.01	0.55	0.001

Çalışmamızda pANP ve bazı analitler arasında yapılan korelasyon analizleri Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre, pANP seviyesi ile digoxin ve PA düzeyleri arasında tespit edilen negatif korelasyonlarda yukarıdaki pANP-digoxin ve pANP-PA ilişkilerini desteklemektedir.

Kan elektrolitleri ve serum albumin düzeyinde gerek 1. devre ve gerekse 2. devrede önemli bir değişiklik olmamıştır. Sadece serum sodyum düzeyinde hafif bir azalma görülmüştür (Tablo 1). 24 saatlik idrar sodyumu ise başlangıçta kontrollere oranla az da olsa önemli derecede yüksek ( $p<0.05$ ) iken, tedaviden sonra daha da yükselmiştir ( $p<0.001$ ). Buradaki artışa digital kesildikten sonra yükselen pANP'nin sebep olduğu düşünülebilir. Çünkü gerek 1. devrede gerekse 2. devrede vakaların

tuz rejiminde bir değişiklik yapmadığı gibi, her iki devrede hastalara natriuretik etkili hiç bir ilaç da verilmemiştir.

Kalp yetmezliğinde pANP düzeyi alta yatan patolojiye bağlı olarak normalin 10-15 misline kadar yükselir (23,24). Bu artış gerek sodyum ve su retansiyonuna ve gerekse mekanik etkilere bağlı olarak artan atriyum basıncına karşı bir cevaptır. Dolayısıyla digital tedavisi alan hastalarda ilacın etkinliği hakkında fikir sahibi olmak için indirekt ve non-invaziv bir laboratuvar testi olarak pANP ölçümünün faydalı olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte bu konudaki araştırmaların ve vaka sayılarının artması gerektiği inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Cernacot P, Crawhall JC, Leuy M. Atrial Natriuretic peptide: Blood levels in human disease and their measurements. Clin Biochem 1988; 21: 5-17.
2. Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis. New Engl J Med 1985; 2: 1330-1340.
3. Cantin M, Genest J. The heart and atrial natriuretic factor. Endocrine Rev 1985; 6: 107-127.
4. Ballermann BJ, Brenner BM. Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. Circ Res 1986; 232: 619-630.
5. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Renal hemodynamic and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusion in normal man and effect to sodium intake. J Clin Endocrinol Metab 1986; 946-953.
6. Breuhaus BA, Suncil III, Brundt MA, et al. Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. Am J Physiol 1985; 249: R776-R780.
7. Edwards BS, Schwat TR, Zimmerman RS, et al. Cardiovascular, renal and endocrine response to atrial natriuretic peptide in angiotensin II-mediated hypertension. Circ Res 1986; 59: 663-667.
8. Boche RJ, Yue-Zheng D, Da Guanmg C, et al. Coronary vasomotor effects in ANP in the dog. Circulation 1986; 78(4): II-437.
9. Thomas WS. Digitalis Glycosides. Cecil Textbook of Medicine. 18th ed. 1988: 226-229.
10. Özcan R. Kalp Hastalıkları. İstanbul 1988: 378-379.
11. Lang RE, Tholken H, Ganten D, et al. Atrial natriuretic factor: a clinical circulating hormone stimulated by volume loading. Nature 1985; 314: 264-266.
12. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart lung preparation by atrial distention. Am J Physiol 1984; 247: 1093-1096.
13. Veress AT, Sonnenberg H. Right atrial appendectomy reduces the renal response to acute hypervolemia in the rat. Am J Physiol 1984; 247: 610-613.
14. Edwards BS. Atrial stretch not pressure is principal determinations controlling the acute release of ANF. Circ Res 1988; 62(2): 191-195.
15. Raine AEG, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure New Eng J Med 1986; 315: 533-537.
16. Cody BJ, Atlas SA, Laragh JH, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. J Clin Invest 1986; 78: 1362-1374.
17. Mc Murray I, Struthers AD. Significance of atrial natriuretic factor in chronic heart failure. Brit J Hosp Med 1988; 6: 55-57.
18. Mitsuhide N, et al. Atrial natriuretic polypeptide inhibits cortisol secretions as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue. J Clin Endocrinol Metabol 1987; 64: 10-16.
19. Murrow PJ. Inhibition of aldosterone by atrial natriuretic factor. Science 1983; 225: 1012-1015.
20. Shilo L, Domerum A, Ratheus M, et al. Atrial natriuretic peptide administration to normal and salt depleted rats. Effect on digoxine like immunoreactive factor, aldosterone, ACTH, and renal function. Life Sci 1988; 42/19: 1555-1559.

21. Gardner DG, Hane S, Trachewsky D, et al. Atrial natriuretic peptide RNA is regulated by glucocorticoids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 139: 1047-1054.
22. Garcia K, Debinski W, Gutkowska J, et al. Gluco and mineralocorticoids may regulate the natriuretic effect and the sythesis and release of atrial natriuretic factor by the rat atria in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131: 806-814.
23. Tickkanem L, Fhrquist F, et al. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac diseases and during infusion in healthy. *Lancet* 1985; 2: 6-9.
24. Lang R, Unger T, et al. Alpha atrial natriuretic peptide concentrations in plasma of children with congenital heart and pulmonary disease. *Brit Med J* 1985; 291:1241-1245.