

Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Atriyal Natriüretik Peptid Düzeyleri

Y. Doç. Dr. Emrullah BAŞAR, Uz. Dr. Metin KILINÇ, Doç. Dr. Ali ERGİN, Prof. Dr. Servet ÇETİN, Prof. Dr. Muzaffer ÜSTDAL, Prof. Dr. Ahmet H. KÖKER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları, Kayseri

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen 17 hastada (15 erkek, 2 kadın) atriyal natriüretik peptid (ANP) düzeyleri ölçüldü. Kan örnekleri, göğüs ağrısı başladıktan sonraki 12. saatte alındı ve kontrol grubunu oluşturan 10 sağlıklı kişinin (8 erkek, 2 kadın) ANP düzeyleriyle karşılaştırıldı.

Hasta grubunun ANP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). İnförior miyokard infarktüsünde ANP düzeyleri anterior miyokard infarktüsüne göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Trombolitik tedavi alanlarda ANP, almayanlara oranla anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.01$).

Bu bulgular, ister direkt miyokard hasarına, isterse infarktüs nedeniyle gelişen fonksiyon bozukluğuna bağlı olsun, akut miyokard infarktüsünde ANP düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Miyokard infarktüsü, atriyal natriüretik peptid

Kalbin pompa fonksiyonu dışında endokrin fonksiyonu da vardır. Atrial polipeptid, atriopeptin, aurikülün, kardionatrin gibi isimler de verilen atrial natriüretik peptid (ANP) atriumlardan sekrete edilir ve diğer sistemleri kompleks ve değişik yollardan etkiler (1).

Vazodilatör etkisinin yanısıra hem diürez ve glomerüler filtrasyon oranını artırarak, hem de angiotensin II, aldosteron ve vasopresin salınım ve aktivitesini engelleyerek sıvı ve elektrolit dengesi üzerinde oldukça önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (2).

Atrial kaynaklı ANP'nin atrium basınçlarının artması sonucu atriumların gerilmesiyle salınımı artarken (3), ventriküllerden de salımlanabileceği ortaya konulmuştur (4).

Akut miyokard infarktüsü hastalarda ANP düzeyleriyle ilgili çalışmalar az sayıdadır. ANP ile infarktüsün lokalizasyonu arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmanın yanında (5), yüksek ANP düzeylerinin sağ ventrikül infarktüsünde erken tanı kriteri olabileceğini (6) iddia eden çalışmalar vardır. Bu nedenle akut miyokard infarktüsü hastalarda infarktüsün lokalizasyonu ANP arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Bakım Ünitesinde 24.1-15.2.1992 tarihleri arasında akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatan toplam 17 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalardan ağrının başlangıcından sonraki 12. saatte kan örnekleri alındı ve alınan kandan ANP ve CK ölçümleri yapıldı. İnfarktüs tanısı tipik göğüs ağrısı ve EKG'de 1 mm'den fazla ST yükselmesinin varlığı ile kondu. Takiplerinde CK enzimi yükselmeyenler çalışmadan çıkarıldı. ST yüksekliği D2-3 ve aVF'de olanlar inferior, prekordial derivasyonlarda olanlar anterior miyokard infarktüsü olarak kabul edildi. Ağrının başlangıcından sonraki ilk 6 saat içinde gelenlere streptokinaz verildi, diğerlerine verilmedi. Kan örneklerinin alındığında kalp yetmezliği olanlar, infarktüsle birlikte kapak hastalığı veya eski hipertansiyonu olmaları çalışmaya alınmadı. Hastaların tamamına vazodilatör, sedatif, asetil salisilik asit, heparin ve, kontrendikasyon olmayanlara, beta-bloker verildi.

Herhangi bir hastalığı olmayan yaşları 42-54 (ortalama 47) arasında değişen 10 sağlıklı kişi de kontrol grubunu oluşturdu.

ANP ölçümleri Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Ölçümlerde Amersham firmasının prosedürüne ve literatüre (7) bağlı kalındı. Hasta ve kontrol grubundan

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Alındığı tarih: 30 Aralık 1992

Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. Emrullah Başar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri

10'ar cc venöz kan alındı. Kan örnekleri içinde 1 mg/ml etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) ve 700 IU/ml Aprotinin (Trasyol) bulunan polistiren tüplere aktarıldı. Tüpler içinde buz bulunan kapta taşınarak +4°C de 2000 devirde 30 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve -20°C ekstraksiyon işlemine kadar saklandı.

ANP ölçümü 2 basamakta gerçekleştirildi. 1. Numune saflaştırılması, 2. Radioimmünassay uygulaması.

1. Numune saflaştırılması: Saflaştırma işlemi için Amprep C 8-mini kolonları (Amersham) kullanıldı. Seperatöre yerleştirilen mini kolonlara şu işlemler uygulandı. Önce 2 ml metanol sonra 2 ml tridistile su ile yıkandı, kullanılacak serumları asitleştirmek için ml'sine 25 µl 2 M HCl ilave edildi ve kolona aktarıldı. sırasıyla 5 ml % 0.1 lik trifloro asetik asit (TFA), % 0.1 TFA ve % 60 asetonitrilden 4 ml ilavesiyle kolondan geçen kısım polistiren tüplere alınarak nitrojen gazı altında 37°C'de kurutuldu ve derin dondurucuda saklandı.

2. Radioimmünassay uygulaması: Dondurulan numunelere 250 µl tampon solüsyon eklenerek karıştırıldı. Numune ve standartlar çift olmak üzere, standartlar 30-60-120-480-960 pg/ml lik seriler şeklinde hazırlanarak çalışıldı. Amersham firmasının RPA 512 hANP kit prosedürü takip edilerek İyot-125 işaretli spesifik hANP antikorları kullanılarak gama sayıcıda okundu (değişim katsayısı: % 7.1, n:8). Numuneler standart eğriye göre değerlendirildi.

İstatistiki değerlendirmelerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 15'i erkek, 2'si kadın olup yaş ortalamaları 53.0±2.5 idi. Oniki hastada anterior miyokard infarktüsü, 5 hastada inferior miyokard infarktüsü vardı. Uygun olan 7 hastaya streptokinaz verildi, 10 hastaya verilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet ve infarktüs lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi. Birinci ve 4. hastada 4. gün kalp yetmezliği gelişirken, 9. hastada 3. gün A-V tam blok gelişti. Hastanede yattıkları süre içinde hastalardan ölen olmadı.

Hasta grubunda ANP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.01). Inferior miyokard infarktüsü olanlarda (ortalama 303 pg/ml) ANP düzeyleri anterior miyokard infarktüsü olanlara (ortalama 188 pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.05). Trombolitik tedavi almayanlarda ANP düzeyleri (317 pg/ml) alanlara oranla (91.2 pg/ml) yüksek bulundu (p<0.01). Hasta ve kontrol grubundaki ANP düzeyleri Tablo 2'de, trombolitik tedavi ile ANP ilişkisi

Tablo 1. Miyokard infarktüsülü hastaların yaş, cins, infarktüs lokalizasyonu ve ANP düzeyleri

Hasta no	Yaş/cins	İnfarktüs lokalizasyonu	Streptokinaz	ANP pg/ml
1	43/E	Anterior	+	119.4
2	53/E	Anterior	+	118.3
3	42/E	İnferior	-	121.5
4	71/E	Anterolateral	+	112.5
5	56/E	Anterior	-	132.5
6	51/E	Anterior	+	65.0
7	49/E	Anterolateral	-	161.5
8	64/K	Anterior	-	459.3
9	46/E	İnferior	-	156.9
10	40/E	İnferior	-	378.2
11	53/E	Anterolateral	+	70.1
12	56/E	Anterior	-	123.0
13	56/E	İnferior	-	385.5
14	46/E	Anterior	+	95.3
15	43/E	Anterior	-	783.0
16	55/K	Anterior	+	58.3
17	77/E	İnferior	-	474.5

Tablo 2. Akut miyokard infarktüsülü hastalar ile kontrol grubu yaş ve plazma ANP düzeyleri

Grup	n	Yaş	ANP pg/ml
AMI	17	53.0±2.47	221.7187.4
Kontrol	10	47.0±1.4	47.811.5
P		p> 0.05	p< 0.01

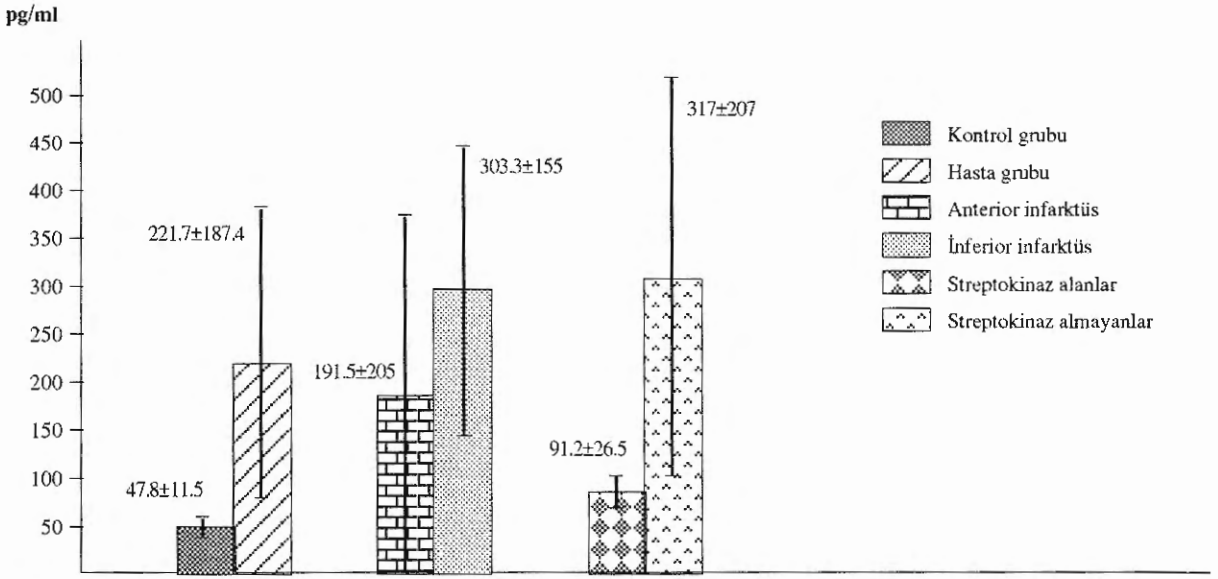
Tablo 3. Trombolitik tedaviye göre ANP değerleri

Grup	n	ANP pg/ml
Streptokinaz alan	7	91.2±26.5
Streptokinaz almayan	10	317±207
P		< 0.01

Tablo 3'de gösterildi. Hasta ve kontrol grubunun ANP değerleri ile, infarktüs lokalizasyonu ve trombolitik tedaviye göre ANP değerleri Şekil 1'de gösterildi.

TARTIŞMA

Kalp hücrelerinin uyarılabilme, iletim ve kontraktilete gibi temel fonksiyonlarının yanında diğer endokrin dokulara benzer granülleri de bulunmaktadır. Bu granüller daha çok atrial hücrelerde bulunurlar ve ANP sentez eder, depolar ve salgırlarlar (1). Normalde ANP düşük seviyelerde salgılanmaktadır (8,9). ANP'nin salınımındaki esas faktörün atriumların gerilmesi olduğu ileri sürülmektedir (10).



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının ANP düzeyleriyle. ANP düzeylerinin infarktüsün lokalizasyonuna ve trombolitik tedaviye göre dağılımı

Fetal gelişim sırasında farelerde atrium ve ventriküllerde eşit oranda ANP messenger RNA mevcutken, doğumdan sonra ventriküllerdeki miktarın giderek azaldığı ve 1/10 oranına indiği, ancak volüm yüklenmesi oluşturulduğunda ANP messenger RNA ve immünreaktif ANP'nin arttığı gözlenmiştir (11,12). Saito ve arkadaşları kardiyomiyopati ve eski miyokard infarktüsli hastalarda atrial ANP'nin 2-3 kat, ventriküler ANP'nin 40 kat arttığını bildirmişlerdir (13). Buna karşılık geçirilmiş miyokard infarktüsünde ANP seviyelerinin normal düzeylerde bulunduğunu gösteren çalışmalar da vardır (14). Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ANP'nin % 74'ü ventriküler kaynaklıdır (9) ve konjestif kalp yetmezliğinde ANP infüzyonuyla hemodinamik parametrelerde düzelmeye görülmüştür (15).

Atriumlar ve ventriküllerden ANP salınım şekilleri farklıdır (16). Block ve arkadaşları atrial ANP'nin depo edildiğini ve uyarı ile salındığını, ventriküllerde ise depo işleminin tam olmadığını ve sentezden hemen sonra salındığını, bu nedenle de akut basınç ve volüm yüklenmesinin ventriküler ANP salınımında etkili olamayacağını bildirdiler (17).

Akut miyokard infarktüsündeki ANP artışının sebebi tam olarak belli değildir (18). Tomado ve arkadaşları (19) miyokard infarktüsli hastalarda ANP yüksekliği ile atrial ve pulmoner basınçlar, sistemik vasküler

rezistans, pulmoner vasküler rezistans ve kalp debisinin azalması arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu ve pulmoner kapiller basınç artışının, sağ ventrikül infarktüsü olanlarda bile, sağ atrium basınç artışından daha fazla etkilediğini rapor etmişlerdir. Jougasaki ve ark ise akut miyokard infarktüsünde hasara uğramış miyokard dokusunda yoğun şekilde ANP granüllerinin varlığını gösterdiler (4). Bizim çalışmamızda da literatürde bildirildiği gibi akut miyokard infarktüsli hastalarda ANP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tan ve ark (5) infarktüsün ilk saatinde ANP'nin yüksek bulunduğunu, sonraki saatlerde granüllerin boşalması sonucu "hipo-ANP-izm" oluştuğunu ve altıncı saatten sonra yükselmeye başladığını bildirmişlerdir. Biz bu nedenle, ANP'nin düşük olduğu dönemlerde alınan kan örneklerinden çalışılmasıyla yanıltıcı sonuçların çıkabileceği için bütün hastalardan ağrının başlangıcından sonraki 12. saatte kan örneklerini aldık. Aynı çalışmada (5) infarktüsün lokalizasyonu ile ANP arasında ilişki bulunmadı. Robalino ve arkadaşları (6) sağ ventrikül infarktüsü olanlarda ANP'nin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hatta 100 pg/ml üzerindeki ANP seviyelerinin sağ ventrikül infarktüsü teşhisinde kriter olarak alınabileceğini ileri sürmüşlerdir. Robalino ve ark (6) sağ ventrikül infarktüsünde ANP'nin yüksek oluşunu sağ kalp boşluklarındaki basınç artışına ve dilatasyo-

na bağlı olduğunu bildirdiler. Ancak bu vakalarda infarktüsün komplikasyonları da fazlaydı. Ayrıca ANP nin akciğerlerden ekskrete edildiği (20) de göz önüne alınırsa, sağ ventrikül infarktüsündeki artış, infarktüsün yanında komplikasyonlara da bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda inferior miyokard infarktüsülü hastalarda anterior infarktüsü olanlara göre ANP seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulundu. İnferior miyokard infarktüsünde atriumların tutulması daha sıktır. Ayrıca inferior miyokard infarktüsünde yaklaşık % 50 oranında sağ ventrikül infarktüsü de vardır (21). İnferior miyokard infarktüsünde atriumların daha sık tutulması nedeniyle ANP'nin yüksek olması beklenebilir. Çalışma grubumuzdaki anterior infarktüsülü çoğunluğun aksine, inferior miyokard infarktüsülü hastaların trombolitik tedavi almamış olması da, ANP düzeylerinin bu grupta yüksek bulunmasına sebep olmuş olabilir.

Phillips ve arkadaşları (22) trombolitik tedavi alanlarda ANP düzeylerini almayanlara oranla anlamlı derecede düşük bulmuşlar ve bunun miyokard iskemisinin düzelmesiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da streptokinaz alanlarda çok belirgin bir düşüklük vardı. Streptokinaz alanlarda ANP düzeylerinin düşük olması iskemisinin önlenmesi yanında, miyokard fonksiyon bozukluğunun, özellikle de diastolik fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi sonucu atriumlardaki yüklenmenin daha az olmasına bağlı olabilir.

Tan ve arkadaşları (5) kreatin kinaz enzimi ile ANP düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğunu bildirdiler. Enfarktüsün büyüklüğü ile kreatin kinaz enzim düzeyi arasındaki ilişki eskiden beri bilinmektedir. İnfarktüs alanı büyüdükçe hem sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, hem de hasar gören miyokardan salgılanan ANP miktarının artması beklenebilir. Bizim çalışmamızda seri kreatin kinaz takipleri yapılmadığından böyle bir değerlendirme yapılamadı.

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsünde ANP salınımı artmaktadır. Bu artışın asıl sebebi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu kompanse etmeye yönelik olabilir. İnferior miyokard infarktüsünde anterior miyokard infarktüsüne göre ANP seviyeleri anlamlı

derecede yüksek bulundu. Trombolitik tedavi alanlarda ANP'nin düşük bulunması, trombolitik tedavi ile hem erken dönemde iskeminin ve oluşacak nekrozun azaltılması, hem de fonksiyon bozukluğunun erken dönemde giderilmesiyle ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Cosgrove JA: Atrial natriuretic peptide: A new cardiac hormone. *Heart Lung* 18:4161, 1989
2. Adams SP: Structure and biologic properties of the atrial natriuretic peptides *Endocrin. Metab Clin N Am* 16:1, 1987
3. Hung S, Fu M, Cherng WJ, et al: Rapid fall in elevated plasma ANP levels after succesful catheter balloon valvuloplasty of mitral stenosis. *Am Heart J* 117:381, 1989
4. Jaugasaki M, Yasue H, Mukoyama M, et al: Appearance of atrial natriuretic peptide in the ventricles in patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 118:92, 1989
5. Tan A, Loenhout TT, Lamfers EJP: Atrial natriuretic peptide after myocardial infarction. *Am Heart J* 118:490, 1989.
6. Robalino BD, Petrella RW, Jurban FY, et al: Atrial natriuretic factor in patients with right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 15:546, 1990
7. Hartter E, Woloszczuk W, Stummolt K: Radioimmunoassay of atrial natriuretic peptides in human plasma. *Clin Chem* 32:441, 1986
8. Ruskoaho H, Lang RE, Toth M, et al: Regulation of atrial natriuretic peptide. *Eur Heart J* 8(Suppl B):99, 1987
9. Pasternac A, Cantin M: Atrial natriuretic factor: a ventricular hormone? *J Am Coll Cardiol* 15:1446, 1990
10. Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ: The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 73:1155, 1986
11. Day ML, Schwartz D, Wiegand RC, et al: Ventricular atrioprotein: unmasking of messenger RNA and peptide synthesis by hypertrophy or dexamethasone. *Hypertension* 9:485, 1987
12. Lattion AL, Michel JB, Arnauld E, Corvol P, Soubrier F: Myocardial recruitment during ANF mRNA increase with volume overload in the rat. *Am J Physiol* 251:H890, 1986
13. Saito Y, Nakao K, Arai H, et al: Atrial natriuretic polypeptide (ANP) in human ventricle: increased gene expression of ANP in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 148:211, 1987
14. Neyses L, Biegel H, Heinrichs S, et al: Prognostic and diagnostic value plasma atrial natriuretic peptide determination after myocardial infarction. *Z. Kardiol* 77:51, 1988
15. Anands IS, Kalra GS, Ferrari R, et al: Hemodynamic, hormonal, and renal effects of atrial natriuretic peptide in untreated congestive cardiac failure. *Am Heart J* 118:500, 1989
16. Oberhansli I, Mermillod B, Favre H, Friedli B, Girardin E, Paunier L: Atrial natriuretic factor in patients with congenital heart disease: correlation with hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 15:1438, 1990

17. Bloch KD, Seidman JC, Naftilan JD, Fallon JT, Seidman CE: Neonatal atria and ventricles secrete atrial natriuretic factor via tissue-specific secretory pathways. *Cell* 47:695, 1986

18. Mizgala HF: Atrial natriuretic factor: a new diagnostic marker for right ventricular infarction. *J Am Coll cardi-ol* 15:554, 1990

19. Tomodo H: Atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 62:1122, 1988

20. Northridge DB, Jamieson MP, Jardine AG, et al: Pulmonary extraction and left atrial secretion of atrial nat-

riuretic factor during cardiopulmonary bypass surgery. *Am Heart J* 123:689, 1992

21. Başar E, Çetin S, Köker AH: Sağ ventrikül infarktüslerinin aritmiler üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 5:249, 1991

22. Phillips PA, Sasadeus J, Hodsmann GP, Horowitz J, Saltups A, Johnston CI: Plasma atrial natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction: effects of streptokinase. *Br Heart J* 61:139, 1989