

Duktus Koledokusu Bağlanan Tavşanlarda Plazma Atrial Natriüretik Peptit, Vazopressin, Aldosteron ve Plazma Renin Aktivitesi Düzeyleri

PLASMA ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE, VASOPRESSIN, ALDOSTERONE AND PLASMA RENIN ACTIVITY IN RABBITS EXPOSED TO COMMON BILE DUCT LIGATION

Mahmut BAŞOĞLU*, Mehmet İlhat YILDIRGAN*, Ahmet KIZILTUNÇ**, Zühal UMUDUM***, İbrahim KAVAK****, Durkaya ÖREN*****

* Yrd.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD,
** Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Öğretim Üyesi,
*** Yrd.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD,
**** Asis.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD,
***** Prof.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, ERZURUM

ÖZET

Daha önceki deneysel çalışmalarda koledok bağlanmasından sonra vücut sıvı kompartmanlarında azalma olduğu görülmüştür. Bu azalmaya neden olabilecek parametrelerin önemini ve aralarındaki ilişkiyi belirleyebilmek için; plazma sodyum, atrial natriüretik peptit (ANP), vazopressin (ADH), plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron (Ald) düzeyleri araştırıldı. 24. ve 72. saatlerde araştırma yapılacak şekilde denekler ayrıldı. Bu zaman dilimindeki hayvanlar sham kontrol (Grup 1, n=15) ve ikterli grup (Grup 2, n=15) olarak ayrıldı. 24. ve 72. saatlerdeki plazma ANP düzeyleri grup 2'de grup 1'e göre önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.001$; $p<0.01$, sırasıyla). Plazma aldosteron, total bilirübin ve sodyum düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Plazma renin aktiviteleri 72. saatte kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.001$); 24. saatte fark bulunamadı. Plazma ADH düzeyleri 24. ve 72. saatlerde kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.01$; $p<0.001$).

Sonuç olarak obstrüktif ikterli tavşanlarda plazma ANP düzeylerinin arttığı gözlenmiş ve ekstrasellüler sıvı kompartmanlarındaki azalmayla plazma ADH, Ald, PRA (yalnız 72. saatte) ve Na^+ düzeylerinde artma görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif sarılık, ANP

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:39-42

Tıkanma ikterli hastaların cerrahi tedavilerinden sonra oluşan ölümün en yaygın sebeplerinden biri akut böbrek yetmezliğidir (ABY) (1). Bu hastalarda ABY oluşma sıklığını ve şiddetini açıklayan bazı teoriler mevcuttur (2). Oral safra tuzları veya mannitol ile preoperatif profi-

Geliş Tarihi: 09.12.1996

Yazışma Adresi: Dr.Mahmut BAŞOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD, ERZURUM

T Klin J Med Sci 1997, 17

SUMMARY

In experimental studies, extracellular fluid compartment was shown to be reduced after common bile duct ligation. For determining the importance and relations of parameters that may contribute to this reduction, plasma Na^+ , ANP, PRA, aldosterone and ADH values were measured in rabbits at the 24th and 72nd hours of common bile duct ligation. The animals were divided into two groups: group 1 (n=15) Sham control group, group 2 (n=15) jaundice group. Plasma ANP levels of group 2 animals were higher than those of group 1 animals both at the 24th and 72nd hours ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively). Additionally, plasma aldosterone, total bilirubin and Na^+ levels were found to be significantly higher in group 2 than in group 1 ($p<0.001$ for all). While PRA at the 72nd hour of common bile duct ligation was higher in group 2 ($p<0.001$), there was not any significant difference in values obtained at the 24th hour. Group 2 rabbits had increased plasma ADH values both at the 24th and 72nd hours when compared to sham control group.

In conclusion, it was found that plasma ANP levels increased in rabbits with obstructive jaundice, probably in response to increased plasma ADH, aldosterone, PRA (only at the 72nd hours) and Na^+ that might be responsible for reduction in extracellular compartment.

Key Words: Obstructive jaundice, ANP

T Klin J Med Sci 1997, 17:39-42

laksinin obstrüktif sarılıklı hastalarda ABY gelişme insidansını ve şiddetini azalttığı ileri sürülmüştür (3,4). Obstrüktif sarılıkla birlikte böbrek disfonksiyonu olan hastalarda endokrin değişiklikler, kalp performansı, su ve sodyum metabolizması gibi alanlarda araştırmalar yoğunlaşmıştır (5,6). Yapılan deneysel çalışmalarda koledok bağlanmasından sonra vücut sıvı kompartmanlarının altıncı günde %20, onikinci günde %35 oranında kayba uğradığı belirlenmiştir (5).

Kan basıncı kontrolü, ekstrasellüler sıvı hacmi ve elektrolit dengesini kontrol etme olaylarında ANP önemli

rol oynadığı bilinmektedir (7-9). ANP böbrek üzerine etki ederek glomerüler filtrasyon hızını artıran ve natriüze neden olan (10) 28 aminoasitlik vazodilatör bir hormondur (11). Bu hormon, 126 aminoasitlik prohormon olarak sentezlenir ve proteazlar ile parçalanarak aktif hormon şekline dönüşür (12).

Bu çalışmada koledok bağlanarak ikter oluşturulan tavşanlarda plazma Na⁺, ANP, Ald, ADH ve PRA araştırıldı.

MATERYEL VE METOD

2300-3000 gr ağırlığında 30 adet beyaz tavşan (albino rabbit) çalışmaya alındı. Denekler 7 gün aynı ortamda barındırıldı ve operasyondan önce 12 saat süreyle aç bırakıldı. Operasyondan birgün önce sağ juguler vene kateter yerleştirildi. Kateterler interskapular alanda cilt altından tünelize edildi. İşleme başlamadan önce tüm deneklere birinci kuşak sefalosporin i.m. enjekte edildi (50 mg/kg). Deneklere ketamin (100 mg/kg) anestezi uygulandı ve median laparotomi yapıldı. Daha sonra hayvanlar 2 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=15) (sham kontrol grubu): Bu gruptaki deneklere laparatominin dışında başka bir işlem yapılmadı. Daha sonra karın tabakaları kapatıldı. Grup 2 (n=15) (koledoku bağlanan grup): Bu gruptaki deneklerin koledoku bulundu ve 3/0 ipekle bağlandı. Tabakalar grup 1'deki gibi kapatıldı.

Operasyondan 3 saat sonra hayvanların operasyondan önceki gibi beslenmeleri sağlandı. Laparatomiden 24 ve 72 saat sonra plazma Na⁺, total bilirubin, ANP, Ald, PRA ve ADH düzeylerini araştırmak amacıyla juguler kateterden 4'er ml kan alındı.

Alınan kanlarda total bilirubin düzeyleri hazır ticari kitlelerle oto analizörle çalışıldı (Hitachi 717, Boehringer, Mannheim). Na⁺ düzeyi (Beckman, synchron EL-ISE Electrolyte System, .BREA, CA 92621-6209) cihazıyla belirlendi. Ald düzeyi (Coat-A-DPC, Los Angeles), ANP (INCTAR Corporation-Stillwater, Minnesota, U.S.A.) ve PRA (Clinical Assay, Baxter, Cambridge, MA-Dupont) radyoimmunoassay metodla çalışıldı. ADH %98'lik ethanolle plazmadan ekstrakte edildi ve radioimmunoassay olarak belirlendi (Bulholm Laboratorier AG, Basel, Switzerland).

Sonuçların X±SD değerleri hesaplandı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Yapılan çalışmada operasyondan sonra 24. ve 72. saatlerde alınan kan numunelerinden elde edilen plazma sodyum, bilirubin ve hormon değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Grup 1 ile karşılaştırıldığında, 24. ve 72. saatlerde total bilirubin düzeyleri grup 2'de anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.001). Aynı şekilde Ald ve ADH düzeyleri de 24. ve 72. saatlerde grup 2'de yüksek bulundu (Ald için p<0.001; ADH için p<0.01, p<0.001 sırasıyla). PRA düzeyleri grup 1 ile karşılaştırıldığında, 24 saatte fark bulunamadı fakat 72. saatte anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001). Plazma sodyum düzeyleri 24. ve 72. saatlerde grup 2'de grup 1'e göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.001). Grup 2 plazma ANP değerleri her iki zaman periyodunda da grup 1'dekinden anlamlı derecede yüksekti (p<0.001, p<0.01, sırasıyla).

TARTIŞMA

Cerrahi sarılıklı hastalarda ABY gelişme oranının %6-18 olduğu (2,13) ve ABY gelişen cerrahi sarılıklı hastalarda ölüm oranının %32 olduğu rapor edilmiştir. İkterli hastalarda böbreğin hassasiyetini açıklayan rölatif hipovolemi, postoperatif renal kan akımında azalma ve anoksi, direkt bilirubinde artma, mononükleer fagositik sistem depresyonuna bağlı bozukluklar, endotoksemi, renal vaskülaritede fibrin bozulması, vasokonstriksiyon prostaglandinlerin inhibisyonu gibi önemli endokrin ve metabolik fonksiyonlar araştırılmıştır (2). Yine daha önceki deneysel araştırmalarda koledok bağlanmasından sonra önemli metabolik ve endokrin değişikliklerin meydana geldiği belirlenmiştir. Sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada koledok bağlandıktan sonra asit, pozitif Na⁺ balansı, plazma volümünün kontraksiyonu ve arteriyel hematokritte artış olduğu gözlenmiştir (14). Bu değişikliklerle bağlantılı olarak tıkanma sarılığında su ve Na⁺ metabolizması ve böbrek fonksiyonları bozulmaktadır (15). Hishida ve ark. (16) yaptıkları deneysel bir çalışmada ikter oluşturdukları deneklerde 10 gün sonra plazma renin ve Ald düzeylerinde artış olduğunu belirlediler.

ADH'nın yokluğunda duktus hücreleri kısmen suyu geçirmezler. AH mevcudiyetinde suyu geçirmelerine rağmen idrar hiperosmotik konsantrasyondadır. Ekstraselüler sıvı konsantrasyonu ise su hacmi ile birlikte komp-

Tablo 1. Koledok bağlandıktan sonra 24. Ve 72. saatlerde plazma ANP, Ald, ADH, PRA, total bilirubin ve plazma Na⁺ düzeyleri. *: anlamsız

	24. saat			72. saat		
	Grup 1	Grup 2	p<	Grup 1	Grup 2	p<
ANP (fmol/mL)	17.00±4.61	34.06±6.37	0.001	17.60±2.69	20.73±3.33	0.01
Aldosteron (ng/dL)	4.21±0.97	7.70±2.28	0.001	4.67±1.16	7.20±1.74	0.001
ADH (pg/mL)	16.84±4.41	20.39±2.06	0.01	17.54±3.51	21.80±1.69	0.001
PRA (ng/dL)	7.47±1.33	7.73±1.78	0.65*	7.30±1.62	9.62±1.10	0.001
Total bilirubin (mg/dL)	0.20±0.90	2.54±0.55	0.001	0.30±0.80	3.29±0.70	0.001
Plazma sodyum (mEq/L)	139.66±1.54	144.13±0.99	0.001	139.86±1.24	143.80±1.56	0.001

leks hormonal ve sinirsel mekanizmayla kontrol edilir. Ekstrasellüler sıvının osmolaritesi başlıca sodyum ve ilgili anyonlara bağlıdır. Böbrekler tarafından su atılımı ADH'nin etkisiyle ayarlanır. Volüm reseptörleri dolaşımdaki kan hacmine duyarlı olup, hacim azalmasıyla renin-anjiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek Na⁺ tutulmasını sağlar. Yüksek Na⁺ konsantrasyonu ozmolariteyi yükselterek ADH'nin sekresyonuna yol açar. Son zamanlarda ANP'nin kardiyak atriyumdan salgılanarak diüresis ve natriürezise sebep olduğu bilinmektedir. Bu etkiler, glomerüler filtrasyonda artış ve bunun sonucunda böbrekte hemodinamik değişiklikler meydana getirir (17,18).

Ald artışı, sodyum tutulması, potasyum harcanması, hipokalemi ve hipervolemiye sebep olur. ADH indirekt yolla aldosteron salgısını artırır, ADH hipotalamustaki cortisol releasing factor (CRF)'ü açığa çıkarır. ACTH salgılanır bu da Ald salgılanmasına yol açar. Angiotensin II aldosteronun trofik hormonu gibi etki gösterir (19). Çalışmamızda Ald ve ADH düzeyleri hem 24. hem de 72. saatlerde anlamlı derecede artmışken, PRA düzeyleri sadece 72. saatte anlamlı derecede yüksek bulundu. Jukstaglomerüler sistemdeki bir defekt veya vasküler dengeyi etkileyen periferik organlardaki bir metabolik bozukluk, PRA düzeylerinin yükselmesine sebep olur veya ekstrasellüler hacmin azalmasının PRA, Ald ve ADH düzeylerini yükseltmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ald artışı plazma Na⁺ konsantrasyonunda bir artış ve hipervolemiye neden olur. Ald artışı, plazma Na⁺ konsantrasyonu artışı ve hipervoleminin ortaya çıkması vasküler sistemi etkileyen periferik organ hastalıklarına, konjestif kalp yetmezliğine, siroz ve nefroza neden olur. Kardiyak ve hepatik yetersizliklerde böbrek arteriyel kan basıncı düşerek, renin ve Ald'nin salgılanmasını uyarır (20).

İkterli gruplarda tuz retansiyon mekanizması bozulmuştur. 24. ve 72. saatlerde plazma sodyum miktarı grup 2'de grup 1'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgular doğrultusunda artan ANP konsantrasyonu artan plazma sodyum miktarını desteklemektedir. ANP hormonu su ve sodyum tutucu hormonları inhibe ederek diüresis ve natriürezise sebep olur. Artan ANP konsantrasyonunun ikterli hastalarda kardiovasküler değişiklikleri ve böbrek bozukluklarını ilerletmiş olması son zamanlarda araştırmacıların ilgisi çekmiştir. Williams ve ark. (21) sarılıklı hastalarda azalmış renal tolerans ve hemodinamik kararsızlıkların olduğunu belirttiler. Bloom ve ark. (22) izole renal arterlerin sarılıklı plazma ile perfüze edildiğinde norepinefrine daha az duyarlı olduklarını ayrıca renal arterioller üzerinde katekolaminlerin vazokonstriktif etkilerine karşı plazma humoral faktörlerin mevcut olduğunu ileri sürdüler. Bu metabolik anormalliği Cogan ve ark. (23) plazma ANP konsantrasyonunun yükselmesi sonucu hacim azalması ve periferik vasodilatasyonun olduğunu açıklayarak izah ettiler. Green ve ark. (6) köpeklerde yaptıkları bir çalışmada koledokokaval fistül-

lerin kardiyak performansı azalttığını gösterdiler. Bu araştırmacılara göre sol ventrikül basınç ve hızındaki azalmayla ANP'nin salgılanması artmıştır. Heidenreich ve ark. (24) deneysel bir çalışmada ikterli ratlarda kalp kası mitokondrilerinde ve ATP konsantrasyonunda azalma tespit ettiler.

Sonuç olarak, çalışmamızda ikterli deneklerde ANP'nin Ald ve PRA düzeylerinin artmasına sekonder olarak yükseldiği tespit edildi. Bulduğumuz bu sonuçların daha başka deneysel ve klinik çalışmalarla araştırılması gereğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- Allison MEM, Prentice CRM, Kennedy AC, Blumgard LH. Renal function and other factors in obstructive jaundice. Br J Surg 1979; 66:392-7.
- Gubern JM, Sancho JJ, Simo J, Serra AS. A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. 1988; 103:39-44.
- Dawson JL. Jaundice and anoxic renal damage: protective effect of mannitol. Br Med J 1964; 1:810-1.
- Cahill CJ. Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice: the role of bile salts. Br J Surg 1983; 70:590-5.
- Martinez-Rodenas F, Oms LM, Carulla X. Measurements of body water compartments after ligation of the common bile duct in the rabbit. Br J Surg 1989; 76:462-4.
- Green JM, Beyar R, Sideman S. The jaundiced heart: a possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice. Surgery 1986; 100:14-20.
- Cantin M, Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. Endocr Rev 1985; 6:107-27.
- De Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. Science 1985; 230:767-70.
- Richards AM, Ikram H, Yandle TG, Nichols MG, Webster MWI, Espiner EA. Renal haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. Lancet 1985; 9:545-8.
- Ohashi M, Fujio N, Nawata H, Kato KI, Ibayashi H, Kangawa K, Matsuo H. High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. JCE & M 1987; 64:81-5.
- Vesely DL, Chiou S, Douglass MA, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, Schocken DD. Atrial natriuretic peptides negatively and positively modulate circulating endothelin in human. Metabolism 1996; 45:315-9.
- Vesely DL, Sothorn RB, Scheving LE, Bremner FW, Third JL-HC, McCormick JB, Dawson S, Kahn S, Augustine G, Ryan M, Greco J, Nemchausky BA, Shirazi P, Kanabrocki EL. Circadian relationships between circulating atrial natriuretic peptides and serum calcium and phosphate in healthy humans. Metabolism 1996; 45:1021-28.
- Pain JA, Cahill CJ, Gilbert JM, Johnson CD, Trapnell JE, Bailey ME. Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice study of bile salt and lactulose. Br J Surg 1991; 78:467-9.

14. Yarger WE, Body MA. Intrarenal mechanisms of salt retention after bile duct ligation in rats. *J Clin Invest* 1976; 57:408-18.
15. Oms L, Martinez-Rodenas F, Valverde J. Reduced water and sodium intakes associated with high levels of natriuretic factor following common bile duct ligation in the rabbit. *Br J Surg* 1990; 77:752-5.
16. Hishida A, Honda N, Sudo M, Kimura M, Nagase M. Renal handling of salt and water in the early stage of obstructive jaundice in rabbits. *Nephron* 1982; 30:368-73.
17. Beck LH. Body fluid and electrolyte disorders. *Med Clin North Am* 1981; 65:247.
18. Emmett M, Narins PG. Clinical use of anion gap. *Medicine* 1977; 56:38.
19. Saracoğlu F. Temel ve klinik bilimler. Ankara: Güneş Kitabevi, 1966: 264.
20. Kotchen TA, Gutthrie GP. Renin-angiotensin-aldosterone and hypertension. *Endocrinoloji Rev* 1980; 1:78.
21. Williams RD, Elliot DW, Zollinger RM. The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch Surg* 1960; 81:334-40.
22. Bloom DS, Eidelman BH, McCalden TA. Effects of jaundiced plasma on vascular sensitivity to noradrenaline. *Kidney Int* 1975; 8:149-57.
23. Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 1990; 37:1148-60.
24. Heidenreich S, Brinkema E, Martin A. The kidney and cardiovascular system in obstructive jaundice: functional and metabolic studies in conscious rats. *Clin Sci* 1987; 73:593-9.