

Büyüme Hormonu (Growth Hormon): Dilate Kardiyomiyopatide Yeni Bir Tedavi Seçeneği

GROWTH HORMONE:
A NEW THERAPEUTIC CHOICE FOR THE DILATED CARDIOMYOPATHY

H. Asuman KAFTAN*, Mustafa KILIÇ**

* Yrd.Doç.Dr.,Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Prof.Dr.,Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, DENİZLİ

Özet

Son veri/er, kronik dilate kalp yetmezliği, düşük sistolik fonksiyonlu sıçan ve insanlarda, eksojen büyüme hormonunun hipertrofiyi uyurup, sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiğini göstermiştir. Bu nedenle biz de 66 yaşında erkek, iskemik dilate kardiyomiyopatili, ejeksiyon fraksiyonu %37 olan, New York Heart Association 3-4. seviyede bulunan, yetmezlik semptom ve bulguları ile sık sık hospitalize edilen, bu nedenle yaşam kalitesi çok düşmüş olan ve yeni konvansiyonel tedavi kombinasyonlarına yanıt vermeyen bir hastaya düşük dozda büyüme hormonu vermeyi düşündük. Hastanın kardiyak fonksiyonları, büyüme hormonu öncesi. 3 ay büyüme hormonu verildikten hemen sonra ve büyüme hormonu kesildikten 4 ay sonra, hastanın kendi sübjektif verileri. 2-boyutlu, M-mode ve pulsed doppler ekokardiyografi. sağ kalp kateterizasyonu ve egzersiz testi ile değerlendirildi. Büyüme hormonunun 12-14 ili/hafta dozunda 3 aylık uygulanımı sonrası, serum büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktör 1 seviyeleri, sol ventrikül duvar kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül kütlesi ve egzersiz süresi arttı. Büyüme hormonu, sol ventrikül diastolik ve sistolik iç boyutunu küçülttü, klinik semptom ve bulgularında düzelmeye sağladı, hastanın yaşam kalitesini de arttırdı. Bu nedenle, büyüme hormonunun iyi seçilmiş, konvansiyonel tedavi kombinasyonlarına yanıt vermeyen dilate kardiyomiyopatili olgularda umut vadebilecek bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu,
Dilate kardiyomiyopati

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:37-41

İskemik kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve sol ventrikül (SV) fonksiyonlarını baskılayan

Geliş Tarihi: 12.11.1998

Yazışma Adresi: Dr.H. Asuman KAFTAN
Delikliçınar Mah. 890.Sok. No:32
20100, DENİZLİ

T Klin J Cardiol 1999, 12

Summary

Recent evidence suggests that, exogenous administration of growth hormone evokes a hypertrophic response and, increases left ventricular function in vivo in rats and in vitro in human beings with normal or chronically failing dilated hearts. That's why, we thought to administer growth hormone at low dose, to a 66 years old man, with an ischemic dilated cardiomyopathy and an ejection fraction of 37%, showing symptoms localising him at New York Heart Association class 3-4, not responding to conventional treatment and requiring frequent hospitalisations for objective and subjective signs and symptoms of congestive heart failure, which all of them destroying his quality of life. Cardiac functions evaluated from his own subjective sensations, 2-dimensional, M-mode and pulsed doppler echocardiography, right heart catheterization, and exercise testing at baseline, after 3 months of therapy with human growth hormone, and 4 months after discontinuation of growth hormone. After administration of growth hormone at 12-14 IU/week doses, the serum concentrations of growth hormone, insulin like growth factor-1, left ventricular wall thickness, ejection fraction, left ventricular mass, and duration of exercise were increased. Growth hormone reduced left ventricular chamber sizes at both diastole and systole, and improved clinical signs and symptoms, and quality of life of patients. So we thought that, growth hormone may be a promising therapy in dilated cardiomyopathy cases not responding to conventional treatment modalities.

Key Words: Growth hormone, Dilated cardiomyopathy

T Klin J Cardiol 1999, 12:37-41

pek çok sekonder nedenle, fonksiyone miyokard dokusunun kaybı ile oluşan bir durumdur. Bunların arasında ana faktör, dilatasyon sonucu artmış after-load ve SV fonksiyonlarında bozulmayla seyreden ve sonuçta SV disfonksiyonuna, hemodinamik ve nörohumoral adaptasyonların geliştiği patolojik remodelling olayıdır (12). Tedavide, bu sekonder

olayların önlenmesi ya da azaltılması ana amaçlardan birisidir.

Son zamanlarda birkaç çalışmada, büyüme hormonunun (BH) kalp üzerindeki etkileri (3,4) ve kronik kalp yetmezliğinde kullanımının faydalı olduğu ile ilgili veriler sunulmuştur (5-7). Ayrıca uzamış BH eksikliğinin dilate kardiyomiopati (DKMP) ile sonuçlanabileceği de bildirilmiştir (8). Özellikle iki hayvan çalışmasında, miyokard infarktüsü sonrası gelişen kalp yetmezliğinde BH uygulanmasıyla hemodinamide iyileşme sağlanmıştır (5,6). Bu faydalı etkiler insanlarda da görülebilir. Başka bir çalışmada BH verilen 7 idiyopatik DKMP'li hastada hemodinamik değerlerde, miyokardiyal enerji metabolizmasında ve klinik durumda iyileşme sağlanmıştır (7). Bu tür hastalarda BH verilmesiyle, duvar kalınlığı artar, kardiyak performans normal sınırlara yükseltilebilir (9,10). Bu sonuçlar BH'nun DKMP nedeniyle oluşmuş kalp yetmezliğinde kullanılabileceği yolundaki görüşlere bir temel oluşturmuştur (7). Bu olgumuzda biz de, BH'nun iskemik dilate kardiyomiopati bir hastadaki sonuçlarını vereceğiz.

Olgu Sunumu

Olgumuz, 3 yıldır bizde iskemik dilate kardiyomiopati tanısı ile izlenen, SV ejeksiyon fraksiyonu düşük bulunan 66 yaşında erkek hastadır (H.S.). Sık sık minimal eforla ya da istirahatte oluşan nefes darlığı, baş dönmesi, halsizlik, aşırı efor kısıtlanması, periferik ödem, fiziksel ve psikolojik depresyon nedenleriyle polikliniğe başvurmakta ve her ayın yaklaşık 15 gününü hastanede geçirmektedir. Öyküsünden, hastanın 4-5 yıl önce miyokard infarktüsü geçirdiği öğrenilmiştir. İncelemeyle hasta depresif ve düşkün görülüyordu, cilt oldukça soluktu, otururken bile görülebilen boyun venöz dolgunluğu mevcuttu (yaklaşık 7 cm). Tüm nabızlar zayıf olarak alınabiliyordu. Nabız hızı 80-90 atım/dk, kan basıncı 90/60 mmHg idi. Kalp oskültasyonunda, S₁ gal ve soluk alıp vermekle değişmeyen, en iyi apeksde duyulan, aksillaya doğru yayılım gösteren, 1-2/6° pansistolik üfürüm alındı. Her iki kostodiafragmatik sinüs kapalı ve her iki akciğer basalinde krepitan raller vardı. Karaciğer 3-4 cm ele geliyor, düzgün kenarlı, hafif sert ve ağrısızdı. Hepatojuguler reflü pozitif, alt ekstremitelerde bilateral +++/+++ gode bırakan

ödem mevcuttu. EKG'de inferior ve anteriorda yaygın miyokard infarktüsünü gösteren QS dalgaları mevcuttu, aynı zamanda eskiden beri V₁, V₂ arası SV anevrizmatik değişiminin göstergesi olabilecek ST elevasyonu vardı.

Telekardiyogramda kardiyomegali, pulmoner venlerde dolgunluk ve bilateral plevral effüzyon saptandı. Ekokardiyografide sağ ve sol kalp boşlukları genişti. Sol ventrikül apikal bölgesinde anevrizmayı gösteren diskinetik hareketler, diğer bölgelerde de genel bir hipokinezi vardı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları düşük bulundu; ejeksiyon fraksiyonu (EF) %37, fraksiyonel kısalma (FK) %15. Koroner anjiyografide proksimal LAD'de %90, 1. konüs'den sonra RCA'de %80 tıkanıklık vardı ve EF %30 bulunmuş, hasta inoperable kabul edilmişti. Hastaya dilate kardiyomiopatiye kullanılabilecek tüm tedavi rejimleri uygulanmaktaydı (anjiyotensin çevirici enzim inhibitörleri, digoksin, diüretikler, carnitenc, trimetazidine, hastanede düşük doz intermittant intravenöz dopamine-dobutamin kombinasyonu, aspirine, coumadine). Fakat son 15 yıldır bu tedavi kombinasyonuna rağmen hastada klinik bir değişim gözlenmiyor ve son zamanlarda semptomlarının hastayı aşırı rahatsız etmesi nedeni ile hospitalizasyon sıklığı da giderek artıyordu. Genel olarak 10-15 gün hospitalize ediliyor, yukarıdaki tedavilerle taburcu ediliyor ve 1-1.5 hafta içinde nefes darlığı ve aşırı halsizlik, periferik ödem nedeniyle tekrar geliyor ve hospitalize ediliyordu. Bu, hastanın psikolojik durumunu ve yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiliyordu. Hastaya en son olarak kalp-akciğer transplantasyonu, batista operasyonu ya da BH tedavisini açıkladık (transplant ve batista operasyonu önerisi önceleri de yapılmış, hasta ve yakınları kabul etmemişti). Hasta ve yakınları şu anki tedavi rejimine BH eklenmesini diğer seçenekleri kabul etmediklerini bildirdiler. Hastanın basal BH seviyesi 0.3 IU/ml (0-20 IU/ml) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İBBF-1) seviyesi 101 ng/ml (90-200 ng/ml) olarak bulundu ve bunlar normalin alt sınırlarına yakındı. BH'nun Lp(a) üzerine olabilecek olumsuz etkileri gözönüne alınarak onun seviyesi de ölçüldü ve 25 mg/dl (0-30 mg/dl) bulundu. Tüm biyokimyasal parametreler tedavi öncesi ve sonrası çalışıldı ve hepsi de her ikisinde de normal bulundu. BH'nun mevcut malignansileri alçaltılabileceği düşünülerek, hasta olası malignansiler yönün-

Tablo 1. BH öncesi, tedavi sonunda, tedavi bitiminden 4 ve 5.5 ay sonraki klinik hemodinamik ve egzersiz verileri

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi bitimi	Tedavi bitiminden 4 ay sonra	Tedavi bitiminden 5.5 ay sonra
Ağırlık (kg)	74	74.5	72	72.5
NYHA fonksiyonel sınıf	3-4	2-3	2	2-3
Fiziksel iyilik hissi	çok kötü	iyi	iyi	orta
Kalp hızı (atım/dk)				
İstirahatte	90	76	80	88
Egzersizde	160	154	150	156
Sistolik KB'ı (mmHg)				
İstirahatte	90	90	90	90
Egzersizde	110	130	120	120
Egzersiz süresi (dk)	3	7	6-7	4.5
Çıkılan basamak sayısı	6-7	18-20	18-20	12-14
Pulmoner köşe basıncı				
İstirahatte (mmHg)	16	9	9	12
Egzersizle (mmHg)	20	16	18	18

den de gerekli tetkiklerle değerlendirildi ve herhangi pozitif bulgu saptanamadı. Tüm bu hazırlıklar sonrası hastaya, 3 ay boyunca gün aşırı 4 IU BH cilt altı olarak verildi. Üç aylık tedavi sonunda, BH seviyesi 1 IU/ml, İBBF-1 seviyesi de 170 ng/ml olarak bulundu. Lp(a) seviyesi 30 mg/dl idi. Hastanın fiziksel ve psikolojik olarak kendisini daha iyi hissettiği kendisinden ve yakınlarından öğrenildi. Bu inspeksiyonla da objektif olarak farkediliyordu. BH tedavisi sırasında gözlenen tek olumsuz gelişme, artmış sıvı tutulumu idi. Bu da diüretik miktarını, hemodinamik ve biyokimyasal verileri sık sık kontrol ederek, olumsuz gelişmeye neden olmayacak seviyelere çıkılarak çözümlendi. Hastanın, tedavi öncesi, tedavi bitiminden hemen sonra, 4 ay ve 5.5 ay sonraki klinik, hemodinamik değişkenlerinin değerlendirilmesi, egzersiz kapasitesi (treadmillde Bruce protokolüne göre stage-1 'de yürüme süresi ve çıkılabilen merdiven basamak sayısı) Tablo 1 'de, aynı zamanlarda alman ekokardiyografik verileri de Tablo 2'de verilmiştir.

Relatif duvar kalınlığı (RDK) $[2x \text{ diastolde arka duvar kalınlığı (AD) / diastolde SV iç boyutu (SVd)}]^{11}$ formülü ile bulunmuş, SV kütlesi (SVK)'de $[1.04 x (\text{SVd} + \text{IVS} + \text{AD})^3 - \text{SVd}^3]^{12}$ (IVS diastolde interventriküler septum kalınlığını göstermektedir) formülü ile hesaplanmıştır.

Sonuçlardan ekokardiyografik ve hemodinamik değişkenlerin yaklaşık olarak sağlıklı se-

viyelere geldiği ve tedavi başlangıcından yaklaşık 7 ay sonrasına, bitiminden 4 ay sonrasına kadar du bu seviyelerde tutulabildiğini görmekteyiz. Telekardiyogramda kalp/toraks oranı %62'den %52'ye inmiştir. Tedavi bitiminden 5.5-6 ay sonra ise tekrar %60'lara çıkmıştır. Tedavi bitiminden 4.5-5 ay sonrasına kadar egzersiz kapasitesinde belirgin artış olmuş, en önemlisi de hastanın fiziksel-emosyonel iyilik hissi, kendine güveni artmıştır. Bu tedavi sırasında ve sonraki izlemlerinde, hasta ayda 2 kez fizik muayene, ekokardiyografik ve biyokimyasal ölçümler için polikliniğe çağırılmıştır.

Tartışma

Kardiyak hipertrofi, kalp üzerindeki artmış hemodinamik yüke karşı oluşan önemli fizyolojik bir adaptasyondur. Burada biz iskemik DKMPT'i bir olguda kardiyak fonksiyonları iyileştirmek amacıyla, rekombinant BH ile kardiyak hipertrofiyi uyarıma çalıştık. Verilerimiz BH'nun miyokard kitlesini artırıp, kardiyak fonksiyonları ve egzersiz performansını artırdığını göstermektedir. Bizim hastamız, orta ile ağır derece arasında kalp yetmezliği semptom ve bulguları gösteriyordu. Bu tür bir tedavinin, çok daha ağır, termde bir kalp yetmezliğinde nasıl sonuç vereceği konusunda çok açık bilgiler yoktur. BH ile uyarılan SV remodelling olayı, artmış duvar kalınlığı ve azalmış SV boşluk boyutu ile karakterizedir. Ventrikül boyut ve şeklindeki bu tarzdaki bir değişim, ventriküllerin dilatas-

Tablo 2. BH öncesi, BH bitiminde, tedavi sonundan 4 ve 5.5 ay sonraki ekokardiyografik değişkenler

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi bitimi	Tedavi bitiminden 4 ay sonra	Tedavi bitiminden 5.5 ay sonra
SVd (mm)	68	59	58	63
SVs (mm)	58	46	46	54
İVS (mm)	7	9	9	8
AD (mm)	8	11	10	9
RDK	0.20	0.37	0.34	0.28
SVK (gr)	254.00	285.56	258.27	258.83
EF (%)	37	52	50	37
FK (%)	15	22	20	15
Ortalama aortik akselerasyon (m/sn ²)	7.5	9.5	9	8
İVRG (milisn)	95	90	92	93
DT (milisn)	140	150	155	148
Erken SV dolununun geç doluma oranı (E/A)	1.4	1.3	1.4	1.5

İVRG: İsovolemik gevşeme zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, E: SV erken dolun hızı, A: SV geç dolun (atrial kontraksiyonla oluşan) hızı

yonu ile giden ve kompensatuar duvar kalınlaşmasının görülmediği DKMP vakalarında faydalı olabilir. BH SV diastolik fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etki göstermemiştir. Dilate formdaki kalp yetmezliklerinde enerji sunumu ve gereksinimi arasında bir dengesizlik vardır ve genelde enerji sunumu azalmışken, isteği artmıştır (7). İleri kalp yetmezlikli bir hastada tipik olarak SV fonksiyon bozukluğu, kardiyak atımda düşüş, periferik vasküler resistansta artış ve asetilkoline anormal vazokonstriktör yanıt görülür. Hastalar zayıf ve düşkündür, egzersiz toleransları düşük ve kasiskelet fonksiyonları zayıftır. BH'nun, hormon değerleri nonnal (13) ve düşük olan kişilere (8,10) uygulanırın ile miyokard kontraktilitesinde, kardiyak atımda ve atım hacminde artış, periferik vasküler resistansta düşüş gözlenmiştir. BH aynı zamanda, hastaların kendilerini psikolojik olarak daha iyi hissetmelerini sağlar. Konjestif kalp yetmezlikli pek çok hastanın BH seviyelerinin düşük olduğunu ve BH tedavisine iyi yanıt verdiklerini gösteren veriler vardır (8). Guistina ve arkadaşları (14), DKMP nedeni ile oluşmuş konjestif kalp yetmezlikli 12 hastada geceleri spontan BH sekresyonu seviyelerini ölçmüş ve BH seviyesi ile EF arasında direkt bir korelasyon bulmuşlardır. Fzio ve arkadaşları (7), bu verileri genişletmiş ve orta-ağır derecede konjestif yetmezliği olan DKMP'li 7 hastayı BH öncesi, 3 aylık BH tedavisinin bitiminde ve

tedavinin bitiminden 3 ay sonra hemodinamik klinik ve ekokardiyografik parametreleri ile çalışmışlardır. Sonuçta, BH'nun miyokardiyal kitleyi artırdığını, SV iç boyutunu azalttığını, hemodinamik parametrelerde ve klinik durumda, bizim olgumuzda olduğu şekilde iyileşme sağladığını görmüşlerdir. BH'nun SV iç boyutunu azaltıp, duvar kalınlığını artırarak, duvar stresini azaltıp, miyokardiyal enerji metabolizmasını indirekt olarak düzelttiği de düşünülebilir.

O halde, iskeminin azaltılması, kalp yetmezliğinin biraz rahatlatılması için uygulanan uzun dönem idame tedavi stratejilerinde, BH özel bir yere sahip olabilir. Bu tür bir tedaviden, kısa sürede sonuç alabilecek en uygun hasta grubu, konjestif kalp yetmezliği olanlardır. BH'nun ventriküler anevrizma gelişiminin önlenmesinde kullanımı da oldukça umut vadeci gibi görünmektedir (8,4).

Dünyada kardiyovasküler orijinli ölümler giderek artmaktadır ve BH, buradaki primer olayı duraklatarak ya da gerileterek, kardiyovasküler riskleri, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. BH, konvansiyonel tedavi rejimlerine yanıt vermeyen, kalp akciğer transplantını kabul etmeyen (etse bile uygun donör için uzun süre beklemek zorunda kalan) hastalarda, intermittant düşük, ya da düşük sürekli dozlarda uygulanmayla umut verici bir tedavi şekli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161-72.
2. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual frame work for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18:255-64.
3. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine Rev* 1994; 15:555-73.
4. Cittadini A, Grossman JD, Napoli R, Katz S, Stromer Ff, Smith RJ, Clark R, Morgan JP, Douglas SP. Growth hormone attenuates early left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1109-16.
5. Yang R, Bunting S, Gillit N, Clark R, Jin H. Growth hormone improves cardiac performance in experimental heart failure. *Circulation* 1995; 92:262-7.
6. Jin H, Yang R, Gillet N, Clark R, Ko A, Paoni NF. Beneficial effects of growth hormone and insulin like growth factor-1 in experimental heart failure in rats with chronic Ace inhibition. *J Cardiovascular Pharmacol* 1995; 26:420-5.
7. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, Vigorito C, Giordano A, Guida R, Pardo F, Biondi B, Sacca L. A preliminary study of growth hormone in treatment of dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1996; 334:809-14.
8. Maitland MG, Frishman WII. Recombinant growth hormone: A new cardiovascular drug therapy. *Am Heart J* 1996; 132:1244-62.
9. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. Body composition, bone metabolism, heart structure and function in growth hormone (GH) deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1671-76.
10. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Fazio S, Sabatini D, Nicolai E, et al. Impaired cardiac performance in growth hormone deficient adults and its improvement after growth hormone replacement. *Am J Physiol* 1994; 267: 219-25.
11. Reichek N, Devereux RB. Reliable estimation of peak left ventricular pressure by M-Mode echocardiographic determination and diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J* 1982; 103:202-9.
12. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: autonomic validation of the method. *Circulation* 1978; 58:1072-83.
13. Theusen L, Christiansen JS, Sorensen KE, Jorgenson JOL, Orskov H, Henningsen P. Increased myocardial contractility following growth hormone administration in normal man: an echocardiographic study. *Dan Med Bull* 1988; 35:193-6.
14. Guistina A, Lorusso R, Borghetti V, Bugari G, Misitano V, Alfieri O. Impaired spontaneous growth hormone secretion in severe dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996; 131:620-2.