

Açık Kalp Ameliyatının Plazma Atrial Natriüretik Peptid (ANP) ve Kortizol Seviyelerine Etkisi

THE EFFECT OF OPEN HEART SURGERY ON THE LEVELS OF PLASMA
ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE (ANP) AND CORTISOL.

Yard.Doç.Dr. Hikmet KOÇAK, Dr. M.Ramazan YİĞİTOĞLÜ, Doç.Dr. Ebubekir BAKAN,
Dr. Azman ATEŞ, Dr. Bahattin ADAM, Doç.Dr. Mustafa PAÇ

Atatürk Ün. Tıp Fakültesi, Kalp-Damar Cerrahisi ve Biyokimya Anabilim Dalları, ERZURUM

ÖZET

Çalışmamız açık kalp ameliyatı geçiren 7'si bayan 12 hasta üzerinde yapıldı. Tüm hastalardan ameliyat öncesi ve sonrası 3. gün alınan plazma örneklerinde ANP, kortizol ve aldosteron seviyeleri ölçüldü. Preoperatif ANP, kortizol ve aldosteron seviyeleri ölçüldü. Preoperatif ANP, kortizol ve aldosteron seviyeleri sırasıyla $30, 2 \pm 8.5$ pg/ml 19.4 ± 10.5 μ g/dl ve 110 ± 60 μ g/gün iken, postoperatif değerler ve p değerleri 43.4 ± 11.4 pg/ml, 13.1 ± 6.4 mg/dl ve 51.5 ± 33.4 mg/gün $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.001$ idi. Açık kalp ameliyatından sonra plazma ANP seviyesinin arttığı, kortizol ve aldosteron seviyelerinin azaldığı tesbit edildi.

Anahtar Kelimeler: Atrial natriüretik peptid, Kortizol, Aldosteron
T Klin Kardiyoloji, 1991,4:58-60

ANP memelilerin kalp hücrelerinde sentezlenip, bu hücrelerin içindeki sekretuar granüllerde depolanan (1) ve atrial basıncın arttığı durumlarda dolaşıma salınan 28 aminoasitli bir peptiddir (2,3). ANP'nin natriüretik, diüretik (4,5), damar düz kaslarını gevşetici (6), renin, aldosteron ve vasopressin salınımını inhibe edici (7,8) ve kompleks renal hemodinamik etkileri ile (9) kan basıncını düşürücü etkiye (7) sahip olduğu bilinmektedir.

İn vitro olarak ANP nin insan adrenal dokusunda aldosteron sekresyonunun yanısıra kor-

Geliş Tarih: 5.1.1990

Kabul Tarih: 24.5.1990

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr. Hikmet KOÇAK
Atatürk Ün. Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Anabilim Dalı, ERZURUM

SUMMARY

Twelve patients (7 females) subjected to open heart surgery were included in the study. Preoperative and postoperative 3th day plasma ANP, Cortisol and aldosterone levels were determined in order to evaluate the effect of open heart surgery on these analytes. The results obtained showed that ANP levels increased but those of Cortisol and aldosterone decreased after open heart surgery. Preoperative ANP, cortisol and aldosterone: 30.2 ± 8.5 pg/ml, 19.4 ± 10.5 μ g/dl, and 110 ± 60 μ g/d, respectively; postoperative and p values: 43.4 ± 11.4 pg/ml, 13.1 ± 6.4 mg/dl, 51.5 ± 33.4 mg/d, $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.001$ respectively.

Key Words: Atrial natriuretic peptide, Cortisol, Aldosterone
Turk J Cardiol, 1991, 4:58-60

tizol sekresyonunuda inhibe ettiği (10) gösterilmiş olmasına rağmen, ANP nin bu etkisinin in vivo gösterilip gösterilmediği konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur (11,12). Bu çalışma açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda ANP ve kortizol arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, yaşları 13-67 arasında (ortalama 35) ve kiloları 27-80 (ortalama 57.4) kilogram arasında değişen ve çeşitli nedenlerle açık kalp ameliyatı yapılan 7'si bayan toplam 12 hasta alınmıştır. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Ayrıca tamamen sağlıklı 10 kişilik kontrol grubunda çalışmaya dahil edilmiştir. Kan örnekleri sabahleyin yatar pozisyonda venöz olarak alındı ve dipotasyum EDTA ile aprotinin (Trasylo[®]

Tablo 1. Ameliyat Edilen Hastaların Klinik Özellikleri.

Sıra No	Yaş	Ağırlık (kg)	Tansiyon	(mmHg)	Teşhis	Yapılan Ameliyat
			Preop	Postop		
1	46	63	125/80	100/70	MS + MY	MVR
2	46	58	100/70	90/60	MS + TY	MVR 4- Triküspit Anuloplasti
3	70	80	150/90	100/90	Unstabl angina	Aorto-koroner by-pass
4	52	74	180/90	130/60	AS + AY	AVR
5	18	46	115/60	100/55	MS + MY	MVR
6	25	51	130/70	110/70	ASD	Primer tamir
7	13	27	125/60	95/50	Fallot tetralojisi	Total Korreksiyon
8	28	63	110/60	110/60	MS	Açık Mitral komissurotomi
9	31	45	140/90	110/70	MS	Açık Mitral komissurotomi
10	50	60	130/70	110/70	Unstabl Angina	Aorto-koroner by-pass
11	52	65	150/70	105/60	MS + MY	MVR
12	16	58	120/80	110/70	ASD	Primer tamir

NS: Nitral Stenoz, MY: Mitral Yetmezliği, TY: Triküspit Yetmezliği, AS: Aort Stenozu, AY: Aort Yetmezliği, ASD: Atrial Septal Defekt, MVR: Mitral Valv Replasmanı AVR: Aort Valv Replasmanı.

400 kallikrein inaktivatör ünitesi/ml) ihtiva eden tüplere aktarıldı. Kan örneği 1.800xg hızında 4°C de 15 dakika santrifüje edilerek plazma ayrıldı. Örnekler; 40°C de iki haftayı geçmemek kaydıyla derin dondurucuda saklandı.

Plazma aldosteron ve kortizol seviyeleri radyoimmunoassay metoduyla ölçüldü (Diagnostic products Corporation, Coat-A-Count, USA).

Plazma ANP Konsantrasyonunun Ölçülmesi

Plazma ANP konsantrasyonunda radyoimmunoassay (RIA) metodu ile tayin edildi. (IN-CSTAR Corporation Stillwater, Minnesota 55082, Kat.No: 22750). Kromatografi kolonlarındaki 0.5 ml. lik plazma örneklerinden plazma örneklerinden plazma ANP sini immunoextraksiyon metoduyla saflaştırabilmek için sefroz partiküllerine bağlı tavşan anti-ANP serumu kullanıldı. Kolonlar oda ısısında bir saat süre ile alt-üst edildikten sonra plazma aşağıya drene edildi. Her bir mililitresi %85 lik serum fizyolojik ile üç kez yıkandı. Daha sonra kromatografi kolonlarına 250ul 0.025 N HCL ilave edildi ve bir dakika beklendi. 13x100 mm lik tüplere eluatları toplandı. Her bir eluat iyice karıştırıldı ve daha önceden hazırlanmış buz parçaları içinde muhafaza edilerek radyoimmunoassay işlemine başlandı.

RIA için konsantrasyonları 20-100 pg/ml arasında değişen 6 adet ANP standardı kullanıldı. Polistirene tüplere 100 ıxg standart ve plazma eluate konuldu. Sonra plazma eluatı tüplerine 0.1 N sodyum hidroksit içeren 25 ul baz solüsyonu ilave edildi. Bunu 40°C de 24 saat müddetle inkübasyon izledi. Tüplere 200 ul I¹²⁵ le işaretli ANP ilave edildikten sonra 4°C de 24 saat süre ile ikinci bir inkübasyon yapıldı. Bunu takiben bütün tüpler 20°C de ve 1800xg de santrifüje edildi. Santrifüjden hemen sonra sayım tüpü hariç tüm tüpler dekante edilerek LKB minigamma sayıcısında presipitatların yaydıkları gamma ışınları en az bir dakika müddetle sayıldı. Sonuçlar elde edilen standart eğriyegöre değerlendirildi.

İstatiksel analiz için Student's t-testi kullanıldı. Değerler ortalama ± ortalamanın standart sapması olarak ifade edildi.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Elde edilen sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların preoperatif ANP seviyeleri kontrol grubundan önemli derecede daha yüksekti (p<0,01).

Atrialardan ANP salgılanması ile ilgili bir çok durum olduğu bilinmektedir (13,16). Bazı çalışmalarda da ANP infüzyonuna karşı alınan

Tablo 2. Student's Mestine Göre Hasta ve Kontrol Gruplarının ANP, Kortizol ve Aldosteron Seviyeleri.

ANP	Hasta Sayısı: 12			Kontrol Grup: 10
	Preop	Postop	P <	
ANP (pg/ml)	30.2 ± 8.5	43.4 ± 11	0.001	19.4 ± 13(a)(b)
Kortizol (mg/dl)	19.4 ± 10.5	13.1 ± 6.4	0.05	5-25(c)
Aldosteron (u.g/gün)	110 ± 60	51.5 ± 33.4	0.001	6-25(c)

- (a) : p < 0.01 : Preoperatif hasta ve kontrol grubu arası,
 (b) : p < 0.001 : Postoperatif hasta ve kontrol grubu arası,
 (c) : Laboratuvarımızın kabul ettiği referans değerleri.

hernodinamik ve humoral cevaplar gösterilmiştir (10,11,17). Literatürde ANP ve kortizol arasındaki ilişkiye ait çelişkili yayınlar mevcuttur. Naruse ve arkadaşları, in vitro olarak ANP nin insan adrenal dokusundan aldosteronun yanısıra kortizoluda sekresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (10). Cody ve arkadaşları ise ANP infüzyonuyla insanda kortizol ve aldosteron sekresyonunun lisanlarda ANP infüzyonuyla aldosteron sekresyonunun azaldığını, kortizol salgısının ise değişmediğini yayınlamışlardır (12). Wolozin ve arkadaşları yayınladıkları bir olguluk makalede perikardieklomiden sonra ANP seviyesinde önemli artış olduğunu bildirmişlerdir (18).

Bizim çalışmamızda, açık kalp ameliyatı sonunda ANP sekresyonunun arttığı, kortizol ve aldosteron seviyelerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmamızdaki kortizol değişikliği, önceki bazı çalışmalarda olduğu gibi, kısmen ANP artışı ile olabilir. ANP artışı ile kortizol azalması arasındaki ilişkinin mekanizması tanı olarak bilinmemekle birlikte, ANP etkisine bir cevap olarak muhtemelen hücresel seviyedeki siklik nükleotidlerdeki değişikliklerle ilgili olabilir (10,17). Artmış plazma ANP seviyeleri aldosteron sekresyonunu inhibe ettiği için, aldosteronla ilgili bulgularımız literatürle uyumludur (11,12).

KAYNAKLAR

- Jamieson JH, Palade GE: Specific granules in atrial muscle, *J Cell Biol* 1964, 23:151-72.
- Schiebinger RJ, Linden J: The influence of resting tension on immunoreactive atrial natriuretic peptide secretion by rat atria superfused in vivo. *Circ Res* 1986, 59:105-9.
- Ackerman U: Structure and Function of atrial natriuretic peptides. *Clin. Chem.* 1986, 32/2:241-7.
- Cantin M, Genets J: The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocr Rev* 1985,6:107-27.
- Needleman P, Adams SP, Cole BR, Currie MG, Geller DM, Michener ML, Saper CB, Schwartz D, Standaert DG: Atriopeptins as cardiac hormones. *Hypertension* 1985, 7:469-82.
- Currie MG, Geller DM, Cole BR, Boylan JG, Yu Sheng W, Holmber SN, Needleman P: Breactive cardiac substances: Patent vasorelaxant activity in mammalian arteria. *Science (Wash DC)* 1983,221:71-3.
- Maack T, Maron DN, Camargo MJF, Klemert HD, Laragh JH, Vauhhan ED Jr, Atlas SA: Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in the dog. *Am J Med* 1984, 77:1069-75.
- Samson WK: Atrial natriuretic factor inhibits dehydration and hemorrhage-induced vasopressor release. *Neuroendocrinology* 1985,40:277-9.
- Camargo MJF, Kleinert HD, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH, Maack T: Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am J Physiol* 1984, 246:F447-F456.
- Naruse M, Obana K, Naruse K, Yamaguchi H, Demura H, Inagami T, Shizume K: Atrial natriuretic polypeptide inhibits Cortisol secretion as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue. *J Clin End Met* 1987, 64:10-6.
- Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Joyce SL, Gilchrist NL: Renal, haemodynamic and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusions in normal man and effect of sodium intake. *J Clin End Met* 1986, 63/4:946-53.
- Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SIT, Covit AB, Ryman KS, Shaknovich A, Pondolfino K, Clark M, Camargo MJF, Scarborough RM, Lewicki J A: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: Plasma levels and renal, hormonal and hemodynamic response to peptide infusion. *J Clin invest* 1986, 78/11:1362-74.
- Suguru M, Kurahashi Y, Miyao M, Miki Y, Yamazaki Y, Nishiuchi T, Saito S: Plasma atrial natriuretic peptide in patients with congenital heart diseases. *Pediatrics* 1988, 82/4:639-43.
- Yamazi i, Ishibashi M, Sekihara H, Takaku F, Nakaoka H, Fuzhii J: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. *J Clin Endocrin Metab* 1986, 63/4:815-8.
- Mc Murray J, Struthers AD: Significance of atrial natriuretic factor in chronic heart failure. *British J of Hosp Medicine* July 1988,55-7.
- Tunny TJ, Gordon RD: Plasma atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism (before and after treatment) and in Banter's and Gordon's syndromes. *Lancet*, February 1986,1:272-3.
- Hamet P, Tremblay J, Pang SC, Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M, Genets J: Effect of nature and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. *Biochem Biophys Res Commun* 1984,123/2:515-27.
- Wolozin M W, Ortola FV, Spodick DH, Seiffer JL: Release of atrial natriuretic factor after pericardiectomy for chronic constructive pericarditis. *Am J of Cardiology* December 1988,1:1323.