

Konjestif Kalb Yetmezliği Olan Hastalarda Serum Enkefalin Düzeyleri

Yard.Doc.Dr. Atiye ÇENGEL, Prof.Dr. Sevim ERCAN, Dr. Münci YAĞCI, Yard. Doç.Dr. Mehmet METİN, Pof.Dr. Övsev DÖRTLEMEZ, Prof.Dr. Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Farmakoloji Ana Bilim Dalları, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada dekompanze konjestif kalb yetmezliği olan 23 hastanın serum enkefalin düzeyleri ölçülerek 10 sağlıklı gönüllünün serum enkefalin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Dekompanze konjestif kalb yetmezliğinde dekompanse kongestif kalp yetmezliği olan 23 hastadan belirgin klinik düzelme gösteren 10 tanesinde ayrıca 7-14 günlük bir süre sonra tekrar serum enkefalin düzeyi tayini yapılarak başlangıç düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Buna göre hasta grubunun serum enkefalin düzeyi ortalama 23.9 ± 9.1 pg/ml bulunurken sağlıklı gönüllülerin ortalama enkefalin düzeyi 11.1 ± 4.4 pg/ml olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Belirgin klinik düzelme olduğu kabullenilen hastaların ortalama serum enkefalin düzeyleri 17.0 ± 7.0 pg/ml olup, başlangıç düzeyine göre olan bu düşüş istatistik olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Konjestif kalb yetmezliği serum enkefalin düzeyleri.

SUMMARY

SERUM ENKEPHALIN LEVELS IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE
In this, serum enkephalin levels of 23 patients with congestive heart failure were compared with the serum enkephalin levels of 10 healthy volunteers. In this study, serum enkephalin levels were determined after a period of 7-14 days in the 10 patients who showed significant improvement with the conventional heart failure therapy. The mean serum enkephalin levels of the patients with decompensated congestive heart failure and the healthy volunteers were 23.9 ± 9.1 pg/mL and 11.1 ± 4.4 pg/mL respectively. The difference was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The mean serum enkephalin level of the patient group who showed significant clinical improvement was 17.0 ± 7.0 pg/mL which was not a statistically important decrease when compared to the initial levels ($p > 0.05$).

KeyWords: Congestive heart failure serum enkephalin levels.

Konjestif kalb yetmezliğine bağlı kronik hipoperfüzyonun endojen opium türevlerinin salınımını artırdığı ve bunların da hem sempatik sinir sistemini inhibe ederek hem de direkt depressan etki göstererek kardiyak fonksiyon bozukluğunu artırdıkları hayvan deneylerinde gösterilmiştir (1-3). Yine deneysel çalışmalardan opium antagonistlerinin kardiyak fonksiyonları ve sistemik perfüzyonu düzeltici bir etki gösterdikleri anlaşılmaktadır (1-4). Bu çalışma, insanlarda konjestif kalb yetmezliğinin endojen opium türevlerini anlamlı ölçüde artırıp artırmadığını ve eğer

artıyorsa bunların konjestif kalb yetmezliğinin halen kullanılmakta olan yerleşik tedavisi sonucu ne oranda düştüğünü incelemek amacı ile planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalına dekompanze konjestif kalb yetmezliği tanısı ile yatırılan 23 hastada yapılmıştır. Tamamen sağlıklı kişilerden oluşan 10 gönüllü çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuştur.

Bütün hastalarda venöz dolgunluk, hepatomegali, asit periferik ödem, taşikardi, akciğerlerde krepan raller ve S3 galo gibi dekompanze konjestif kalb yetmezliğinin klinik bulgularından en az 5 tanesi bulunuyordu. 23 olgunun 9'u hastaneye yatmadan önce kalb yetmezliği tedavisine ilişkin hiç bir

Geliş Tarihi: 26.3.1990

Kabul Tarihi: 14.5.1990

Yazışma Adresi: Dr. Atiye ÇENGEL
Çiftlik O d . No:3/14
Bahçelievler/ANKARA

ilaç kullanmıyordu, 14 olgu ise dijital ve diüretik grubu ilaçları daha önce düzensiz olarak kullanmıştı. Belirgin klinik düzelme kriterleri olarak krepitan railer, S3 galove periferik ödemin kaybolması, venöz dolgunluğun belirgin olarak azalması veya normale dönmesi, karaciğerin ise kosta kenarını en fazla 2 cm geçecek kadar küçülmesi kabul edildi.

Bütün olgulardan kliniği ilk yatırıldıkları gün enkefalin düzeyi tayini amacı ile venöz kan alındı. 23 olgunun 10 tanesinde 7-14 gün sonra belirgin klinik düzelme olduğuna karar verildi ve tedavi sonrası enkefalin düzeyini ölçmek için tekrar kan alındı. Geri kalan olgulardan 10 tanesinde ise klinik düzelmenin yeterli olmadığı düşünüldüğü için tedavi sonrası kan alınmadı. 3 olgu ise çalışma süreci içinde kaybedildi.

Hastanede yattıkları süre içinde bütün hastalara dijital, diüretik ve vazodilatör tedavi (uzun etkili nifritler, kalsiyum antagonistleri ve konverting enzim inhibitörleri tek başlarına veya kombine olarak) uygulandı.

Her hastadan ve kontrol grubundan enkefalin düzeyi tayini için 5-8 cc. venöz kan alındı. Santrifüje edilen kana 1 cc. 0.1 NHCl ilave edilerek derin dondurucuda saklandı. Daha sonra bu kanlardan GÜTF Farmakoloji Ana Bilim Dalında Corbett ve ark. nın yöntemine uygun olarak indirekt yoldan enkefalin benzeri aktivite (enkefalin-like activity) tayinleri yapıldı (5).

istatistik! çalışmalarda student-t testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan 23 hastanın 10'u kadın 13'ü erkek olup yaş aralıkları 20-80, yaş ortalamaları 64.1 idi. Etiyolojik neden olarak, klinik elektrokardiyografik, telekardiyografik ve ekokardiyografik incelemeler sonucunda 9 olguda iskemik kalb hastalığı, 2 olguda hipertansiyon, 8 olguda romatizmal kalb hastalığı, 4 olguda ise kardiyomyopati düşünüldü. Kontrol grubu 3 kadın 7 erkekten oluşuyordu, yaş ortalamaları 52.4 (19-70) idi.

Hasta grubunu oluşturan 23 olgunun başlangıçta ölçülen ortalama serum enkefalin düzeyleri 23.1 ± 9.1 pg/ml. bulunmuştur. Kontrol grubunu oluşturan 10 sağlıklı gönüllünün serum enkefalin düzeyleri ise ortalama 11.1 ± 4.4 pg/ml.dir. Bunu göre dekompanze kalb yetmezliği olan hastaların enkefalin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.05$).

23 kişilik hasta grubundan 10 olguda 7-14 gün sonra belirgin klinik düzelme olduğu kabul edilerek tekrar serum enkefalin düzeyleri ölçülmüş ve ortalama 17.0 ± 7.0 mg/ml. bulunmuştur. Hasta grubunda

tedaviden sonra görülen bu düşme başlangıç düzeylerine göre istatistik) olarak anlamlı değildir ($p < 0.05$).

Olguların ve kontrol grubunun ortalama serum enkefalin düzeyleri Tablo 1 'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olguların ve Kontrol Grubunun Ortalama Serum Enkefalin Düzeyleri

	Ortalama Serum Enkefalin Düzeyleri (pg/ml.)
Dekompanze kalb yetmezliği olan hastalar	23.9 ± 9.1
Sağlıklı Gönüllüler	11.1 ± 4.4
Klinik düzelme gösteren hastalar	17.0 ± 7.0

TARTIŞMA

Son yıllarda opium yapısında çeşitli endojen kaynaklı polipeptidler tariflenmiştir. Başlangıçta bu peptidlerin sadece ağrının santral olarak algılanması ile ilgili olduğu sanılmışsa da, daha sonra çok çeşitli ve karmaşık etkileri olduğu anlaşılmıştır (1-3). Bu endojen kaynaklı opioidlerin miyokard üzerinde de etkili olduklarını gösteren çeşitli kanıtlar bulunmuştur. Bunlar arasında, miyokardiyal opioid reseptörlerinin tanımlanmış olması, miyokardın bir opium antagonist olan naloxone'u tutması, naloxone'nun izole papiller kasların kontraktil gücünü artırması sayılabilir (1). Bu gözlemlerden yola çıkan Holaday ve Faden sirkulatuar şok sırasında görülen kardiyovasküler sistem depresyonundan endojen opioidlerin sorumlu olabileceğini ileri sürmüşler ve naloxone vererek endotoksin şokunda olan sıçanların kan basıncında ve yaşama sürelerinde önemli düzelme olduğunu göstermişlerdir (4). Bu öncü çalışmadan sonra yapılan birçok deneysel çalışmada endojen opium türevlerinin hem sempatik sinir sistemini inhibe ederek hem de direkt etkileri ile kardiyak fonksiyonları deprese ettikleri gösterilmiştir (1,3,6,7).

Endojen opioid sistemini oluşturan peptidler p-endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler (3). Bizim çalışmamızda bunlardan enkefalinlerin düzeyini ölçmek amaçlanarak hastaların serumundan enkefalin-benzeri aktivite tayini yapılmıştır (5).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre konjestif kalb yetmezliği olan hastaların tedavisinde opium antagonistlerinin kullanılması çok çekici bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak literatürde yapılan bir

araştırmada endojen opîadlar ve konjestif yetmezlikle ilgili çalışmaların deneysel düzeyde olduğu görülmüş, konjestif kalb yetmezliği olan insanlarda endojen opium türevlerinin düzeyini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bunun üzerine planlanan bizim çalışmamızda dekompanze kalb yetmezliği olan hastalarda serum enkefalin düzeylerinin sağlıklı gönüllülere oranla anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da literatürdeki deneysel çalışmalarla uyumlu bir bulgudur (1,2,3,6,7). Ayrıca halen yerleşik olarak kullanılan konjestif kalb yetmezliği tedavisi ile klinik tabloları düzelen hastaların serum enkefalin değerlerinde başlangıç düzeyine göre bir azalma olmuşsa da, bu azalma istatistik! olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu, kronik hipoperfüzyonun yarattığı stressin halen geçerli olan kalb yetmezliği tedavisi araçları ile tamamen ortadan kaldırılamadığını gösterebileceği gibi, bir kalb yetmezliği tablosunda klinik olarak kompensasyon sağlanmış görünse bile, yetmezliği nedenine bağlı olarak miyokardın sistolik ve diastolik fonksiyonlarını gösteren türlü parametrelerde kendini belli eden bozuklukların devam ediyor olmasına da bağlı olabilir. Daha çok sayıdaki olgunun daha uzun süre izlenmesi ile bu konuda daha kesin bir yargıya varılabilir.

Bu sonuçlara dayanarak en azından yerleşik kalb yetmezliği tedavisine yanıt alınamayan olgularda opium antagonistlerinin de tedavide bir seçenek olarak denenmesi, üzerinde düşünülmesi gereken bir konu olarak ortaya çıkmıştır denebilir.

KAYNAKLAR

1. Liang CS, Imai N, Stone CK, Woolf PD, Kawashima S, Tuttle RR: The role of endogenous opioids in congestive heart failure; Effects of nalmefene on systemic and regional hemodynamics in dogs. *Circulation* 75: 443-451, 1987.
2. Coffrey JL, Gaugl JF, Jones CE: Ixicalendogenous opiate activity in dog myocardium: Receptor blockade with naloxone. *Am J Physiol* 248; H 382,1985.
3. Sakamoto S, Liang CS: Opiate receptor inhibition improves the blunted sbaroreflex function in conscious dogs with right-sided conjestive heart failure. *Circulation* 80: 1010-15,1989.
4. Holaday JW, Faden AI: Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 275:450,1978.
5. Corbett AD, McKnight AT, Kosterlitz HW: Tetraethylammonium facilitates the stimulation evoked loss of the enkephalins from the myenteric plexus of guinea pigileum. *Proc Roy Soc London B* 213:171-176,1981.
6. Kayama S, Manugian V, Ammons WS, Santiesteban HL, Manning JW: Effect of naloxone on baroreflex, sympathetic tone and blood pressure in the cat. *Eur J Pharmacol* 90: 367-376,1983.
7. Yukimura T, Stock G, Stumpt II, linger T, Ganten D: Effects of D-Ala-2-methionine-enkephalin on blood pressure, heart rate and baroreceptor reflex sensitivity in conscious cats. *Hypertension* 3:528-533,1981.