

## KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HEMODİYALİZİN ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Mehmet ALIUSTAOĞLU<sup>1</sup>, Mahmut GÜMÜŞ<sup>2</sup>, Adnan GÖKÇEL<sup>1</sup>, Türkan ÖZER<sup>1</sup>,  
Metin BİCAN<sup>1</sup>, Kamil ÖZDİL<sup>3</sup>, Birsal KAVAKLI<sup>4</sup>

Atrial natriüretik peptid (ANP), vücudun volüm dengesinin düzenlenmesinde diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkisiyle rol alan bir hormondur. Çalışmamızda vücuttaki hemodinamik dengelerin değişmesine yol açan bir uygulama olan hemodiyaliz, ANP düzeylerine etkisini araştırdık. Haydarpaşa Numune Hastanesi İç Hastalıkları servisine başvuran nondiyabetik renal yetmezlikli ve hemodiyaliz uygulanan 13 erkek, 7 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 42,0±5,7 yıl idi. Hastaların hemodiyaliz öncesi ve sonrasında kan üre azotu (BUN), kreatin, sodyum, potasyum, klor, hematokrit, ve ANP düzeyleri ölçüldü. ANP düzeyleri radio immuno assay (RIA) (Phonix Pharmaceuticals) yöntemi ile ölçüldü. ANP düzeyleri diyaliz öncesinde 220,12±16,4 pg/ml iken, diyaliz sonrasında 180,50±16,1 pg/ml olarak ölçüldü (p=0,01). Diyaliz öncesi ve sonrası ölçümlerde sistolik ve diastolik kan basıncı, BUN, kreatin ve potasyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı. Sodyum, klor ve hematokrit değerlerinde ise anlamlı değişim olmadı. Çalışmamızdaki bulgular, ANP düzeylerinin, hemodiyaliz uygulanan kronik renal yetmezlikli hastalarda volüm fazlalığının bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

*Anahtar kelimeler: Atrial Natriüretik Peptid, Hemodiyaliz, Renal Yetmezlik*

### THE EFFECT OF HEMODIALYSIS ON ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Atrial Natriuretic Peptide (ANP) is a hormone that regulates the volume balance of the body with diuretic, natriuretic, vasodilatory effects. In this study, we investigated the effect of hemodialysis on ANP levels which alters the hemodynamic status of the body. 7 female and 13 male nondiabetic patients undergoing hemodialyses because of renal failure who applied to Haydarpaşa Numune Training Hospital Internal Diseases Clinic were included in this study. Mean age of the patients were 42.0±5.7 years. Blood Urea Nitrogen (BUN), creatinin, sodium, potassium, chloride, hematocrit and ANP levels were measured before and after hemodialysis. ANP levels were determined with radioimmunoassay method (Phonix Pharmaceuticals). ANP levels were 220.12±16.4 pg/ml and 180.50±16.1 pg/ml before and after hemodialysis respectively. This result was statistically significant (p=0.01). Systolic and diastolic blood pressure, BUN, creatinin and potassium levels decreased significantly after hemodialysis. There were no significant changes in sodium, chloride and hematocrit levels. The result of this study shows that the ANP levels of the patients undergoing hemodialysis with chronic renal failure can be accepted as an index of volume overload.

*Key words: Atrial Natriüretic Peptide, Hemodialysis, Chronic Renal Failure*

Kalbin, dolaşım sisteminde sadece pompa görevi yapmayıp, salgıladığı hormonal maddeler ile de dolaşım hemodinamiğine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu hormonlardan biri de "atrial natriüretik peptid" (ANP) dir. ANP, sodyum ve volüm dengesinin sürdürülmesinde diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etki gösterir. Aynı zamanda renin-aldosteron-anjiotensin sisteminin işlevinin düzenlenmesinde rol alır. Volüm ve sodyum yüklenmesi durumlarında, atrial natriüretik peptid'in plazma düzeyleri yüksek bulunmuştur.<sup>1,2</sup>

ANP salınımı, atrium kasının gerilmesi ya da sağ atrium basıncının yükselmesi ile uyarılır<sup>3,4</sup>. Çeşitli çalışmalarda sıçanlarda ANP sekresyonunun vazopressin, angiotensin II ve fenilefrin ile uyarıldığı gösterilmiştir<sup>5,6</sup>. Diğer bazı invivo çalışmalarda ise kortikosteroidler ve tiroid hormonlarının da ANP sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir<sup>7,8</sup>. Ekstrasellüler osmolaritenin ANP sekresyonunu düzenleyen

faktörlerden birisi olduğu da gösterilmiştir<sup>9</sup>. Hemodiyaliz sırasında vücutta hemodinamik dengeler değişmekte, volüm ve elektrolitlerde değişiklikler oluşmaktadır. Bu çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda, tek seans hemodiyalizin ANP düzeylerine etkisini araştırdık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haydarpaşa Numune Hastanesi I. Dahiliye Servisi Hemodiyaliz Ünitesinde diyalize alınan kronik böbrek yetmezlikli 20 hasta (13 erkek, 7 kadın) alındı. Hastaların yaş ortalaması 42 ± 5.7 yıl idi. belirgin kalp yetmezliği ve diabeti olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hemodiyaliz Gambro AK 90 ve Gambro AK 10 diyaliz aleti ve HL 100 ve ES membran kullanılarak uygulandı. Hemodiyaliz sırasında kan akımı 250 ml/dk, diyalizat akımı 500 ml/dk olarak tutuldu. Hemodiyaliz işlemi başlamadan önce hastalar en az 30 dakika sırt üstü dinlendikten sonra kan basınçları

Haydarpaşa Numune Hastanesi <sup>1</sup> İç Hastalıkları Kliniği Uzmanı,  
<sup>2</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Uzmanı,  
<sup>4</sup> Klinik Şef Yardımcısı, <sup>3</sup> Serbest Hekim, İç Hastalıkları Uzmanı.

ölçüldü ve kan örneği alındı. Hemodiyaliz sonrası alınan kan örnekleri ise ekstrakorporal dolaşım kesilir kesilmez hemodiyaliz sisteminin arter hattından alındı ve tekrar kan basınçları ölçüldü. ANP düzeyleri RIA (Phonix Pharmaceuticals, Mountain View Co USA) yöntemiyle ölçüldü. Hastaların Na, K, Cl, BUN, kreatinin ve hematokrit değerleri Haydarpaşa Nümune Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında standart yöntemlerle ölçüldü. Hastaların diyaliz öncesi ve sonrasında vücut ağırlıkları saptandı. İstatistiksel analiz için Statistica for Windows (Release 4.5) programı kullanıldı. Testlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda ölçümler arası fark anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Diyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum atrial natriüretik peptid düzeyleri normal değerlerinin üstünde bulundu. Hemodiyaliz sonrasında ise ANP düzeylerinde anlamlı azalma görüldü. Atrial natriüretik peptid düzeyi ortalama  $220.12 \pm 16.41$  pg/ml'den  $180.50 \pm 16.11$  pg/ml'ye düştü ( $p = 0.01$ ).

Hemodiyaliz öncesi ve sonrasında ölçülen sistolik kan basıncı ortalamasında düşüş gözlenmiştir. Sistolik kan basıncı ortalama olarak  $148.0 \pm 4$  mmHg'dan  $140.0 \pm 6$  mmHg'ya düşmüştür ( $p < 0.05$ ).

Diastolik kan basıncında da benzer şekilde bir düşüş gözlenmiş, diastolik kan basıncı ortalama olarak  $78.0 \pm 4$  mmHg'dan  $75.0 \pm 4$  mmHg'ya düşmüştür ( $p < 0.05$ ).

BUN değerleri diyaliz öncesinde  $118.0 \pm 7.8$  mg/dl iken, diyaliz sonrasında ortalama olarak  $75.0 \pm 5.8$  mg/dl olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Kreatin değerleri diyaliz öncesi ve sonrasında ortalama  $10.74 \pm 1.2$  mg/dl ve  $5.56 \pm 0.8$  mg/dl olarak ölçülmüş ve aradaki azalma anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Sodyum değerleri ise diyaliz öncesinde ortalama  $136 \pm 1.0$  mEq/L, diyaliz sonrasında ortalama  $138 \pm 1.0$  mEq/L olarak ölçülmüş ve sodyum değerlerinde diyaliz sonrasında hafif yükselme saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Potasyum düzeyleri hemodiyaliz öncesinde ortalama  $5.4 \pm 0.3$  mEq/L, hemodiyaliz sonrasında ise ortalama  $3.6 \pm 0.2$  mEq/L olarak ölçülmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Klor ise ortalama olarak  $102 \pm 3.0$  mEq/L'den  $101 \pm 2.0$  mEq/L'ye düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Hematokrit değerleri ise ortalama olarak hemodiyaliz öncesi ve sonrasında sırayla yüzde olarak  $21.8 \pm 0.8$

ve  $22.4 \pm 0.9$  olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Hastaların diyaliz öncesi ve sonrasında vücut ağırlıkları ortalama olarak  $54.7 \pm 2.4$  kg ve  $53.2 \pm 2.1$  kg olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

**Tablo I.** Olguların hemodiyaliz öncesi ve sonrasında saptanan bulguları

	Hemodiyaliz Öncesi	Hemodiyaliz Sonrası	P
SKB (mmHg)	$148,0 \pm 4$	$140,0 \pm 6$	$p < 0,05$
DKB (mmHg)	$78,0 \pm 4$	$75,0 \pm 4$	$p < 0,05$
BUN (mg/dl)	$118 \pm 7,8$	$75 \pm 4$	$p < 0,01$
Kreatinin (mg/dl)	$10,74 \pm 1,2$	$5,56 \pm 0,8$	$p < 0,01$
Na+ (mEq/L)	$136 \pm 1$	$138 \pm 1$	$p < 0,05$
K+ (mEq/L)	$5,4 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,2$	$p < 0,01$
Cl (mEq/L)	$102 \pm 3$	$101 \pm 2$	$p < 0,05$
Htc (%)	$21,8 \pm 0,8$	$22,4 \pm 0,9$	$p < 0,05$
ANP (pg/ml)	$220,12 \pm 16,41$	$185,5 \pm 16,11$	$p < 0,01$
Vücut Ağırlığı (kg)	$54,7 \pm 2,4$	$53,2 \pm 2,1$	$p < 0,05$

### TARTIŞMA

Bu çalışmada atrial natriüretik peptidin plazma konsantrasyonlarının kronik renal yetmezlikteki hastalarda belirgin olarak yükseldiği<sup>1,2,3</sup> ve hemodiyaliz sonrasında belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir. Atrial distansiyon ve volüm yükü atrial natriüretik peptid salınımında önemli uyarıcı olduğundan kronik renal yetmezlikli hastalarda artan volüm yükü atrial natriüretik peptid plazma konsantrasyonunun yüksekliğinin en önemli nedenlerinden biridir<sup>10</sup>. Ayrıca kronik renal yetmezlikli hastalarda plazma atrial natriüretik peptid metabolizmasının daha yavaş olduğu daha önce gösterilmiştir<sup>11</sup>. Diğer yandan Maruma ve arkadaşları renal yetmezliğin kendiliğinden plazma atrial natriüretik peptid düzeyini etkilemediğini göstermişlerdir<sup>12</sup>.

Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak atrial natriüretik peptid konsantrasyonunun kronik renal yetmezlikli hastalarda yüksek olduğu ve hemodiyaliz sonrasında düştüğü daha sonra yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>13</sup>. Atrial natriüretik peptid plazma düzeylerinin düşmesi başlıca ekstrasellüler sıvı hacmindeki düşmeye bağlı gibi gözükmektedir<sup>14</sup>. Hemoliz sonrasında vücut ağırlığındaki değişikliğin atrial natriüretik peptid konsantrasyonları ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz öncesi plazma atrial natriüretik peptid yoğunluğunun normal sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve hemodiyaliz sonrasında plazma atrial natriüretik peptidin düşmesinin vücut ağırlığı kaybıyla paralel gittiği daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>15</sup>. Atrial natriüretik

peptid başlıca atriumda üretilir ve bir kardiak hormon olarak dolaşıma salınır <sup>16</sup>.

Atrial natriüretik peptid plazma konsantrasyonlarındaki düşmenin nedeni aşağıdaki muhtemel mekanizmalar olabilir :

1. Atrial natriüretik peptid diyaliz aletinde diffüzyon ile filtre edilmiştir.

2. Diyaliz aletinde diffüzyon sırasında bazı hormonal faktör ve üremik toksinlerin giderilmesi atrial natriüretik peptidde sekonder bir düşmeye neden olabilir.

3. Hemodiyaliz stresine yanıt olarak atrial natriüretik peptid sekresyonu nöral ya da endokrin sistem yolu ile değişmektedir.

4. Atrial natriüretik peptid düzeyleri plazma elektrolitlerindeki değişikliklerden etkilenmektedir.

5. Hemodiyaliz ile vücuttan su çekilmesi intravasküler volümde azalmaya dolayısıyla atriumdaki basıncın azalmasına bağlı olarak atrial natriüretik peptid salınımının azalması ve plazma düzeylerinde azalmaya sebep olur.

Bu çalışma plazma atrial natriüretik peptid konsantrasyonlarının diyalize bağlı kronik renal yetmezlikli hastalarda volüm fazlasının değerli bir göstergesi olduğu fikrini desteklemektedir. Hemodiyaliz sonrasında atrial natriüretik peptid konsantrasyonunun normal kontrol değerlerine düşmemesi, volüm fazlalığından başka atrial natriüretik peptidin renal klirensinde düşme gibi diğer faktörlerin de atrial natriüretik peptid konsantrasyonunun yükselmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, Morii H, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63:819-822.

2. Larochelle P, Beroniade V, Gutkowska J, Cusson JR, Lecrivain A, Souich PD, Cantin M, Genest J. Influence of hemodialysis on the plasma levels of the atrial natriuretic factor

in chronic renal failure. *Clin Invest Med*, 1987, 10:350-354.

3. Dietz JR. Control of atrial natriuretic factor release from a rat heart-lung preparation. *Am J Physiol*, 1987, 252:R 498-R 502.

4. Ledsome JR, Wilson N, Courneya CA, Rankin AJ. Release of atrial natriuretic factor by atrial distension. *Can J Physiol Pharmacol*, 1985, 63:739-742.

5. Manning PT, Schwartz D, Katsube NC, Holmberg SW, Needleman P. Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: endocrine antagonists in fluid homeostasis. *Science*, 1985, 229:395-397.

6. Katsube N, Schwartz D, Needleman P. Release of atriopeptin in the rat by vasoconstrictors or water immersion correlates with changes in atrial pressure. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985, 1313:937-944.

7. Matsubara H, Hirata Y, Yoshimi H, Takata S, Tagaki Y, Iida T, Yamane Y, Umada Y, Nishikawa M, Inada M. Effects of steroid and thyroid hormones on synthesis of atrial natriuretic peptide by cultured atrial myocytes of rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987, 145:336-343.

8. Mori Y, Nishikawa M, Tagaki T, Toyoda N, Oijawa S, Inada M. Stimulation of rat atrial natriuretic peptide synthesis by triiodothyronine and thyroxine (T4) : T4 as a prohormone in synthesizing rat atrial natriuretic peptide. *Endocrinology*, 1990, 126:466-471.

9. Gibbs DM. Noncalcium-dependent modulation of invitro atrial natriuretic factor release by extracellular osmolality. *Endocrinology*, 1987, 122:194-197.

10. Kabayama Y, Fukamachi Y, Kamishaki T, Tanaka H: Stimulation by volume expansion of atrial natriuretic peptide release from perfused rat heart. *Peptides*, 1987, 8:257-260.

11. Takagi T, Nishikawa M, Mori Y, Matsubara H, Inada M. Effects of atrial natriuretic peptide infusion and its metabolism in patients with chronic renal failure. *Endocrinol Japon*, 1991, 38:497-503.

12. Marumo F, Sakamoto H, Ando K, Ishigama T. Concentrations of atrial natriuretic peptide in plasma and urine kidney disease patients. *Clin Chem*, 1990, 36:1650-1653.

13. Alarabi A.A, Hansell P, Wikstrom B, Danielson B.G: Plasma atrial natriuretic factor during hemodialysis and hemofiltration. *Scand. J. Urol. Nephrol*, 1991, 25:65-69.

14. Plum J, Grabensee B: Atrial natriuretic peptide in dialysis patients under various conditions of volume homeostasis. *J. Int. Med*, 1991, 229:209-219.

15. Haug C, Metzle A, Steffgen J, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Increased brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in dialysis-dependent chronic renal failure and in patients with elevated left ventricular filling pressure. *Clin Investig*, 1994, 72:430-434.

16. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alfa-human natriuretic peptide. *Biochem Biophys Commun*, 1984, 118:131-139.