

MİTRAL BALON VALVÜLOPLASTİ UYGULAMASINDAN ÖNCE VE SONRA ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD DEĞİŞİKLİKLERİ*

CHANGES IN ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS BEFORE AND
AFTER BALLOON VALVULOPLASTY

Bahar BOYDAK
Dilek ÖZMEN
Hasan YILMAZ
Bülent GÜRÇAY
Cüneyt TÜRKOĞLU

SUMMARY

It is widely known that sudden decreases in atrial pressure inhibit Atrial Natriuretic Peptide (ANP) secretion. The aim of this study is to assess changes in plasma levels of this peptide following catheter balloon valvuloplasty of the mitral valve. Ten patients with severe mitral stenosis are included in the study. Mitral valvuloplasty caused an increase in mitral valve area and a sudden decrease in left atrial pressure. The decrease in the right atrial pressure was discordant and insignificant.

Elevated plasma ANP levels before valvuloplasty were decreased significantly after 60 minutes following valvuloplasty. Positive correlations were observed between ANP levels before valvuloplasty and 60 minutes after and with right and left atrial pressures. These findings imply that mitral stenosis which causes an increase in atrial pressure is an important stimulus for the release of ANP in humans. Our results suggest that a decrease in the tension of atrium myocytes leads to a rapid decrease in ANP secretions.

(Key words: Atrial Natriuretic Factor, Balloon Mitral Valvotomy, Mitral Stenosis.)

ÖZET

İnsanlarda ani atrial basınç azalmaları sonucu Atrial Natriüretik Peptid (ANP) sekresyonunun azaldığı bilinmektedir. Mitral kapağa uygulanan kateter balon valvüloplastisinden sonra bu peptidin plazma düzeylerinde oluşacak olan değişiklikleri saptamak için bu çalışma yapılmıştır. Çalışmaya ileri mitral stenozu olan 10 hasta dahil edilmiştir. Mitral valvüloplasti mitral kapak alanında bir artış ve sol atrial basınçta ani bir düşüş ile sonuçlanmıştır. Sağ atrial basınçtaki düşüş tutarsız ve anlamsızdır.

* 9. Ulusal Kardiyoloji kongresinde sunulmuştur.
Kardiyoloji Anabilim Dalı, (Prof.Dr.C. Türkoğlu,
Uz.Dr.B. Boydak, Uz.Dr.H. Yılmaz, Uz.Dr. B. Gürçay), Biyokimya
Anabilim Dalı Doç.Dr.D. Özmen.)
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 35100 İZMİR.

Valvüloplasti öncesi artmış olan plazma ANP düzeyleri 10 hastanın 8'nde valvüloplastiden önce ve valvüloplastiden 60 dk sonra önemli ölçüde azalmıştır. Valvüloplastiden önce ve 60 dk sonraki plazma ANP düzeyleri ile sağ ve sol atrial basınçlar arasında paralel ilişki olduğu saptanmıştır.

Bu bulgulara göre; atrial basınçta artışa neden olan mitral darlık insanda ANP salınımı için önemli bir uyarıdır. Atrium myositlerinin gerginliğinin azalması ile ANP sekresyonunda hızlı bir düşüşe neden olduğu kanısına varılmıştır.

(Anahtar sözcükler : Atrial Natriüretik Faktör, Balon Mitral Valvotomi, Mitral Stenoz)

Diüretik, natriüretik, vazodilatator ve aldosteronu inhibe edici aktiviteleri olduğu saptanan Atrial Natriüretik Peptid (ANP) her iki atriumun myositlerinden salgılanır. Atrial basınç artışı ile birlikte olan kronik konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda plazma ANP düzeyleri artmıştır (1,2,3). Bu da; eksperimental hayvanlarda gözleendiği gibi insanlarda da, sol atrial basınç artışı ANP sekresyonunun artışında önemli rol oynar (4,5,6). Yapılan çalışmalarda elektriksel stimülasyon ile paroksizmal atrial taşikardinin başlatılmasından sonra plazma ANP düzeylerinde hızlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu da ANP sekresyonu sonucu oluşan atrial basınç artışına atrial myositlerde hızlıca bir cevap oluştuğunu düşündürmüştür.

Son yıllarda mitral stenozunun tedavisi için uygulanan mitral balon valvüloplastisi, atrial basınç azalışından önceki ve sonraki ANP sekresyonlarındaki değişikliklerin anlaşılması için kullanılacak yegane insan modelidir. Waldman ve arkadaşları (7) mitral stenozlu hastalara mitral balon valvüloplasti uygulandıktan 24 saat sonra plazma ANP düzeylerinde önemli bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Atrial basınçtaki ani düşüş ya da atrium gerginliğinin azalması ANP salınımı azalttığı için, 24 saatten daha kısa bir süre içindeki değişikliklerin olup olmadığını saptamak için ileri mitral stenozlu 10 hastada, mitral balon valvüloplasti uygulanmasından önce ve 60 dk sonraki plazma ANP düzeylerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu yaşları 21-65 arasında (ort 39.4) değişen 2 erkek, 8 kadın 10 kişiden oluşturuldu. Hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçildi: 1) Klinik bulgular, Doppler ekardiyografi ve kalp katerizasyonu ile ağır semptomatik mitral stenoz saptanmış olan, 2) Tromboembolik komplikasyonları olmayan, 3) Önemli derecede mitral regürjitasyonu olmayan, 4) 2D ekokardiyografi ile sol atrial trombüsü saptanmayan, 5) Mitral kapağı kalsifiye olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

8 hasta sinüs ritminde, geri kalan 2 hasta atrial fibrilasyundaydı. Tüm hastalar digoksin ve diüretik almaktaydı. Sadece mitral balon valvüloplasti uygulandığı gün digoksin ve diüretik verilmedi.

Mitral balon valvüloplastisi

Kalbin sağ ve sol bölümünün kateterizasyonu 7F Swan-Ganz termodilüsyon kateteri kullanılarak sağ femoral venden ve 7F pigtail kateteri kullanılarak sağ femoral arterden yapıldı. Diagnostik kateterizasyondan sonra atriuma transseptal kateterizasyon uygulanarak sağ femoral venden girildi. (8) Mitral kapağı balon valvüloplastisi daha önceden kararlaştırıldığı gibi bir Inoue çift lümenli balon kateteri ile yapıldı sağ ve sol kalp basınçları, transvalvüler mitral basınç farkı ve kardiyak debi mitral balon valvüloplastiden önce ve sonra ölçüldü.

Kalp debisi termodilüsyon metodu ile iki kez tekrarlanarak ölçüldü. Balon kateter an-

jiografik görüntü tatmin edici olunca işleme son verildi ve sol atriuma geri çekildi. İşlemden sonra sol atrial basınç, pulmoner arter saplama basıncı, sağ atrium basıncı ve sol ventriküler basınç ölçülerek saptandı. Atrium düzeyinde yeni bir sağ-sol şant olup olmadığını anlamak için tekrar bir oksimetri yapıldı. Mitral kapak alanı Gorlin formülü ile hesaplandı ve ekokardiyografi ile kontrol edildi.

Sağ femoral vene mitral valvüloplasti kanülünün konulmasından önce ve 60 dk sonra kan alındı. Plazma ANP ölçümleri yapıncaya kadar -40 C'de saklandı.

ANP ölçümleri:

Mitral balon valvüloplasti öncesi ve mitral balon valvüloplastiden 60 dk sonra alınan kan örneklerindeki ANP, Inc. Star Firmasına ait ANP 125/RIA kiti kullanılarak radyoimmunoasey yöntemiyle ölçüldü. Yöntemin esası serbest halde bulunan 125 I-alfa ANP'yi antikorla bağladıktan sonra tespit etmektedir. Kitteki maddeler; ANP 0- Standartı, ANP standartları (A,B,C,D,E,F), ANP antibody, 125 I ANP, Horse antisheep precipitating complex (HAS-PTT), ANP kontrol 1 ve 2 dir. Kullandığımız kitin normali 31 ± 11 pg/ml idi.

İstatiki Analizler:

Sonuçlar ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir. Mitral balon valvüloplasti öncesi ve sonrası plazma ANP düzeylerindeki ve hemodinamik çalışmalarındaki anlamlılık student's testi ile değerlendirilmiştir.

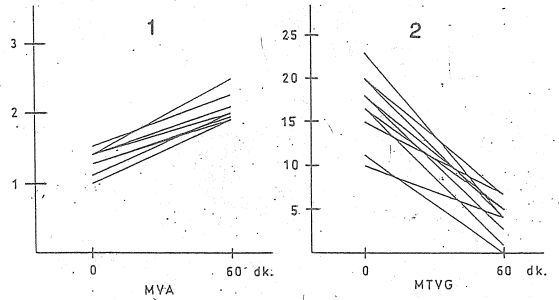
SONUÇ VE BULGULAR

Mitral balon valvüloplasti 10 hastada başarılı bir şekilde uygulandı. Embolik atak, önemli bir mitral regürjitasyon ya da atrial septal septal defekt gibi bir komplikasyon oluşmadı.

Hemodinamikler:

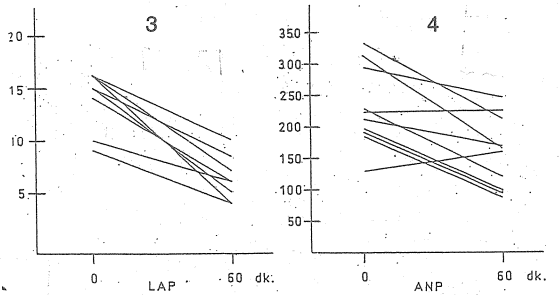
10 hastanın hepsinde de mitral balon val-

vüloplasti sonrası mitral kapak alanında önemli bir artma ve mitral transvalvüler basınç farkında önemli bir azalma oldu. Mitral kapak alanı 1.28 ± 0.48 cm² den 2.02 ± 0.51 cm² ye çıktı. mitral trans valvüler gradient 16.8 ± 11.5 mmHg dan, 4.5 ± 5.8 mmHg ya düştü. Ortalama sol atrium basıncı mitral balon valvüloplastisi öncesi 25.3 ± 5.4 mmHg' dan, mitral balon valvüloplastisi sonrasında 60' ıncı dk'da 12.5 ± 8.8 mmHg'ya inerek anlamlı bir düşüş gösterdi. Ortalama sağ atrium basıncı mitral balon valvüloplastinin öncesinden sonrasına anlamlı bir değişiklik göstermedi. Şekil 1-2-3-4 (6.2 ± 0.5 - 6.0 ± 0.5 mmHg)



1- Mitral kapak alanındaki değişimler

2- Mitral kapak basınç farkındaki değişimler.



3- Sol atium basıncındaki değişimler.

4- Atrial natriüretik peptid düzeyindeki değişimler.

Plazma ANP düzeyleri:

Tüm hastalarda mitral balon valvüloplasti öncesi ANP düzeyleri yükselmiştir. Mitral balon valvüloplasti sonrası 60'ıncı dk.da 8 hastada plazma ANP düzeylerinde anlamlı düşüş izlendi. 2 Hastada 60. dakika-

da ortalama düzeyleri (1. hastada 3.41 pg/ml, 2. hastada 27.97 pg/ml) hafif olarak arttı.

Mitral balon valvüloplasti öncesi ve sonrası plazma ANP düzeyleri ile hemodinamik değişiklikler karşılaştırıldı. Plazma ANP düzeyleri ile sol atrial basınç arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptandı. ($r=0.632$) Aynı şekilde ANP düşüşü ile mitral kapak alanı artışı arasında ($r=0.651$), sol atrium basıncındaki düşüş ile mitral kapak basınç farkı azalışı arasında paralel bir ilişki ($r=0.698$) saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmaya dahil edilen yüksek atrial basınçları olan ağır mitral stenozlu 10 hastanın tümünde plazma ANP düzeyleri yüksekti. Mitral balon valvüloplasti öncesi ve sonrası hastalardaki plazma ANP düzeyleri sağ ve sol atrial basınç ile pozitif ilişki gösteriyordu. Bulgular; artmış pulmoner veç (wedge) basıncı ve sağ atrial basıncı bulunan kronik konjestif kalp yetmezliği olan hastalardaki plazma ANP düzeylerindeki yükselişi gösteren önceki (1-3) çalışmalar ile uyum içindedir. Waldman ve ark (7) mitral stenozlu hastalarda mitral balon valvüloplasti sonrası sol atrium basıncının düşüşünü takiben oluşan plazma ANP düzeylerindeki değişiklikleri araştırmışlardır. Bu araştırmacıların gözlemi mitral balon valvüloplasti sonrası erken (5-10 dk) ve geç (24 saat) periyodlarla sınırlıdır. Bu çalışmada gözlem periyodları mitral balon valvüloplasti sonrası 60. dakikaya kadar uzatılmıştır. Bu arada gösterilmiştir ki mitral kapak stenozunda başarılı bir mitral balon valvüloplasti sonrası sol atrial basınçta ani bir düşüş olur, ve bu düşüş plazma ANP düzeylerindeki, hızlı azalma

ile birliktedir. Plazma ANP düzeylerindeki düşüş mitral balon valvüloplasti sonrası 60 dakikaya kadar sabit kalır. Bu bulgulara göre ANP nin atrial sekresyonu mitral balon valvüloplasti sonrası sol atrium gerginliğinin azalmasının bir sonucu olarak hızlı bir şekilde azalır.

Bu çalışma insanda atrium myozitlerinin ANP sekresyonunu regüle etmek için sol atrium gerginliğinin artması ve azalmasına karşı hızlı bir cevap oluşturduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Raine AEG, Erne D, Bütgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1986 ; 315 : 533.
2. Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ. The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation.* 1986 ; 73 : 1155.
3. Burnett JC JR, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in human. *Science* 1986 ; 231 : 1145
4. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am J Physiol.* 1984; 247: R 1093.
5. Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor : a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature.* 1985 ; 314 : 264
- 6) Ledsome JR. Wilson N, Courneya CA, Rankin AF. Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Can J Physiol Pharmacol.* 1985 ; 63 : 739
- 7) Waldman HM, Palacios IF, Block PC, et al. Early and late effects of percutaneous balloon mitral valvotomy on plasma levels of atrial natriuretic factor. *JACC.* 1987 ; 33 : A, 9.
- 8) Baim DS, Grossman W. *Percutaneous Approach and Transseptal Catheterization and Angiography.* 3rd ed. Philadelphia : Lea and Febiger. 1986 ; 59