

# Orta Derecedeki Hipertansiyonda Atriyal Natriüretik Peptid Düzeylerinin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları ile İlişkisi

Y. Doç. Dr. Emrullah BAŞAR<sup>1</sup>, Y. Doç. Dr. Cengiz UTAŞ<sup>2</sup>, Uz. Dr. Metin KILINÇ<sup>3</sup>,  
Doç. Dr. Ali ERGİN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Servet ÇETİN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Ahmet H. KÖKER<sup>1</sup>

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji<sup>1</sup>, İç Hastalıkları<sup>2</sup>, Biyokimya<sup>3</sup>, Anabilim Dalları, Kayseri

## ÖZET

*Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğine hipertansiyon nedeniyle başvuran 16 hasta ve 12 sağlıklı bireyde, hipertansiyon ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ile serum atriyal natriüretik peptid (ANP) seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Sol atriyum çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik genişliği, septum ve arka duvar diyastolik kalınlığı ekokardiyografik olarak ölçüldü. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları için sol ventrikül erken (E) ve geç (A) dolmaları, apikal dört boşluk pozisyonunda, continuous Doppler ekokardiyografi ile mitral kapak üzerinden ölçüldü. Hastaların 5'i erkek, 11'i kadındı. Hastaların 7'sinde sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanırken, 9'unda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları normaldi. Hasta grubunda ANP düzeyleri  $241.3 \pm 216.3$  pg/ml, kontrol grubunda  $79.3 \pm 15.8$  pg/ml bulundu ( $p < 0.01$ ). Diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda ANP düzeyleri  $410.6 \pm 209.5$  pg/ml, diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlarda ise  $103.6 \pm 37.1$  pg/ml olduğu görüldü. Bu iki grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). Diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark ileri derecede anlamlı bulunurken ( $p < 0.001$ ), diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlarla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubunda sol atriyum çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, interventriküler septum diyastolik kalınlığı anlamlı şekilde artmış bulunurken (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ), arka duvar diyastolik kalınlıkları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).*

*Bu bulgular sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hipertansif hastalarda ANP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu, diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayan hipertansif hastalarda ise anlamlı yüksekliğin bulunmadığını göstermektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Hipertansiyon, ANP, diyastolik fonksiyon bozukluğu

Atrial natriüretik peptid (ANP) 126 amino asid içerir ve prohormon şeklinde atriumlarda depo edilir (1,2,3). Diüretik, natriüretik, vasodilatör etkilerinin yanı sıra angiotensin II, aldosteron ve vasopresin salınımı ve aktivitesini engellemek suretiyle intravasküler volüm ayarlanmasında oldukça önemli etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (1). Başlangıçta ANP'nin yalnızca atriumlardan salındığı sanılırken, daha sonra ventriküllerde de ANP granüllerinin bulunmasıyla ventriküllerin de salınımına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (4). Ventrikül dilatasyonu olanlarda dilatasyonun sebebi ne olursa olsun ANP düzeyleri artmaktadır (5). Hipertansiyon sol ventrikülde konsantrik hipertrofiye yol açar (6). Hipertansif hastalarda başlangıçta sistolik fonksiyonlar normal bulunurken, sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmuş olabilir (7,8,9,10).

Bazı çalışmalarda hipertansif hastalarda ANP düzeylerinin yüksek bulunmasına karşılık (4,11,12,13), normal düzeyler bildiren çalışmalar da vardır (14,15). Ancak, yapılan araştırmalarda hipertansif hastalardaki ANP düzeylerinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ile ilişkisi hakkında literatürde yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle orta derecedeki hipertansif hastalarda ANP düzeylerini saptamak ve bunun diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

## MATERYEL ve METOD

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğinde ilk kez esansiyel hipertansiyon tanısı konan ve herhangi bir ilaç almayan 16 hasta ile hiçbir hastalığı olmayan ve ekokardiyografik olarak normal bulunan 12 sağlıklı kişi üzerinde gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubunun kan basıncı ölçümleri, en az on dakika oturur veya

yatar durumda bekletildikten sonra 3 kez standart si-figmomanometre ile sağ koldan yapıldı. Diyastolik kan basıncı üç değişik zamanda 105-115 mmHg arasında ölçülen orta derecedeki hipertansif hastalar çalışmaya alınırken, kalp yetersizliği, kapak hastalığı ve birlikte koroner arter hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubunda ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, septum ve arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, continuous Doppler ile transmitral sol ventrikül erken (E) ve geç (A) diyastolik akım hızları, apikal dört boşluk pozisyonunda, Toshiba SSH 140 A ekokardiyografi cihazıyla ölçüldü. E/A oranı birden küçük bulunanlar sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olarak kabul edildi (16).

Ekokardiyografi yapıldıktan hemen sonra hasta ve kontrol grubundan 10'a cc venöz kan alınarak içinde 1 mg/ml etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) ve 700 IU/l aprotinin (Trasyol) bulunan polisitiren tüplere aktarıldı. Tüpler, içinde buz bulunan kapta taşınarak +4°C'de 2000 devirde 30 dakika santrifüj edilip plazmaları ayrıldı ve -20°C'de ekstraksiyon işlemine kadar saklandı. ANP ölçümleri biyokimya anabilim dalında gerçekleştirildi ve işlemlerin takibinde Amersham firmasının prosedürü ve literatüre bağlı kaldı (17).

ANP ölçümü 2 basamakta gerçekleştirildi:

1. Numune saflaştırılması,
2. Radioimmünoassay uygulaması.

**1. Numune saflaştırılması:** Saflaştırma işlemi için Amprep C 8-mini kolonları (Amersham) kullanıldı. Seperatöre yerleştirilen mini kolonlara şu işlemler uygulandı. Önce 2 ml metanol sonra 2 ml tridistile su ile yıkandı, kullanılacak serumları asitleştirmek için ml'sine 25 µl 2 M HCl ilave edildi ve kolona aktarıldı. Sırasıyla 5 ml %0.1'lik trifloro asetik asit (TFA), %0.1 TFA ve %60 asetonitrilden 4 ml ilavesiyle kolondan geçen kısım polisitiren tüplere alınarak nitrojen gazı altında 37°C'de kurutuldu ve derin dondurucuda saklandı.

**2. Radioimmünoassay uygulaması:** Dondurulan numunelere 250 µl tampon solüsyon eklenerek karıştırıldı. Numune ve standartlar çift olmak üzere, standartlar 30-60-120-480-960 pg/ml'lik seriler şeklinde hazırlanarak çalışıldı. Amersham firmasının RPA 512 hANP kit prosedürü takip edilerek iyot-125 işaretli spesifik hANP antikorları kullanılarak gama sayıcıda okundu (değişim katsayısı: %7.1, n:8). Numuneler standart eğriye göre değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların 5'i (%31.25) erkek, 11'i (%68.75) kadın olup yaşları 27-77 arasında (ortalama 47.7±14.7), kontrol grubunda 5 erkek 7 kadın vardı ve yaşları 38-59 arasında değişiyordu (ortalama 43.9±7.2).

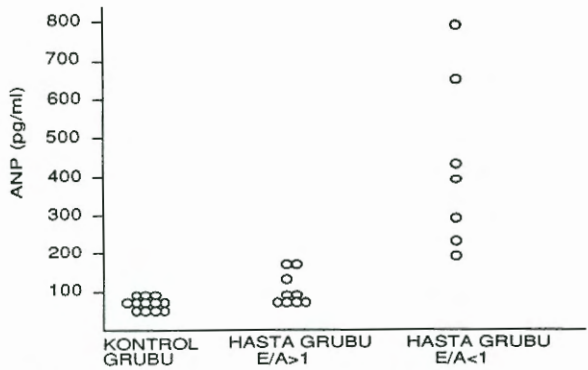
**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sol atriyum, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı, ventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlıkları**

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Sol atriyum çapı (cm)	3.63±0.37	3.26±0.31	<0.01
Arka duvar (mm)	9.12±1.66	8.66±1.07	>0.05
Ventriküler septum (mm)	9.68±1.4	8.5±1.3	<0.05
Sol ventrikül sistolik çap (cm)	3.8±0.25	3.36±0.29	<0.001
Sol ventrikül diyastolik çap (cm)	5.07±0.34	4.5±0.3	<0.001

**Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve ANP değerleri**

	Hasta grubu		Kontrol grubu
	E/A <1	E/A >1	
Sayı	7	9	12
Yaş	59.1±12.1	38.8±9.6	43.7±7.1
ANP (pg/ml)	410.6±209.5*	103.6±37.1**	79.3±15.8

\*: diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlara göre p<0.01, kontrol grubuna göre p<0.001, \*\*: kontrol grubuna göre p>0.05.



**Şekil 1.** Kontrol grubu ve hastaların ANP düzeyleri.

Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu. Hasta grubundaki ANP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.01). Hasta grubunda 7 hastada sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu vardı ve bu hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlara oranla ANP düzeyleri anlamlı derecede yüksekti (p<0.01). Hasta ve kontrol grubu sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı, septum ve arka duvar kalınlıkları ile sol atriyum çapı, ANP düzeyleri, sol ventrikül erken ve geç dolun hızı oranları (E/A) Tablo 1, 2 ve Şekil 1'de gösterildi.

Hasta grubunun sol atriyum genişliği, sol ventrikül sistolik ve diyastolik genişliği ile ventriküler septum diyastolik kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı de-

recede fazlaydı (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığında iki grup arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Sol atriyum çapı diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda olmayanlara göre sayısal olarak fazla bulunmasına karşılık istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Aynı şekilde sol ventrikül hipertrofisi bakımından da diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan hipertansif hastalarda anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda ANP düzeylerinin diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlara oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). Diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlarda ANP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına karşılık, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Natriüretik, diüretik ve vazodilatatör etkisi olan, renin aldesteron ve vasopressin sekresyonunu inhibe eden ANP özellikle atriyumlarda sentez edilerek salgılanır (18,19,20). Atriyum duvarındaki gerilme ANP salınımını etkileyen en önemli faktördür (21). Ancak atriyumlar dışında ventriküllerde de ANP sentezlendiği gösterilmiştir (4).

Hipertansiyonda sol ventrikül hipertrofisi gelişir (6) ve sol ventrikül hipertrofisi ANP sentezini stimüle eder (4). ANP angiotensin II gibi sodyum retansiyonuna yolaçan vazokonstriktör hormonlara karşı etki gösteren önemli bir hormondur (11). ANP'nin renin-angiotensin sistemini antagonize etmenin yanında (22) renal, koroner arterler ve diğer vasküler yataktaki düz adaleleri gevşetici etkisi de vardır (23,24). Vazodilatatör etkisiyle total vasküler rezistansı düşürürken, afterloadı azaltarak kardiyak indeksi düşürebilir (25,26). Ayrıca hipertansif hastalarda ANP'nin hem akut hem de kronik kullanımı kan basıncını düşürmektedir (25,27,28,29).

Stimpel ve arkadaşları (13) hipertansif hastalardaki ANP yüksekliğinin kalp volümü ve sol ventrikül hipertrofisinin EKG bulguları ve sol atriyum hipertrofisi ile ilişkisinin olduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamızdaki hipertansif hastalarda da kontrol

grubuna göre hem sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı, sol atriyum genişliği ve ventrikül septum kalınlığı fazlaydı, hem de ANP düzeyleri yüksekti. Bu bulgularımız literatürle uyumluydu. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi açısından anlamlı fark bulunmadı. Literatürde sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden de sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulabileceği gösterilmişse de (8,30) bizim vaka sayımızın azlığı nedeniyle bu konuda kesin bir yargıya varamadık.

Matsubara ve ark. (12) ağır hipertansif hastalarda ANP düzeylerini yüksek bulurken, orta derecedeki hastalarda ANP düzeylerini normotensiflere yakın buldu. Talartschik ve ark. (14) hipertansif hastalarda ANP'yi normal, Genest ve ark. (15) ise akut kan basıncı yükselmesinde ANP'yi yüksek bulurken, kronik ve kan basıncı yüksekliklerinde normal düzeylerde bulmuşlardır. Bizim çalışmamıza ağır hipertansiyonlu hastalar alınmadı. Orta derecedeki hipertansiyonlu hastalarda normotensiflere oranla anlamlı derecede yüksek ANP değerleriyle karşılaşıldı. Ancak, hasta grubu diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ve olmayanlar olarak kıyaslandığında, diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda ANP seviyeleri, diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayan hipertansiflerle kontrol grubunun ANP değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Çalışmalarda diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ANP düzeyleri arasındaki ilişkiden bahsedilmemektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda ANP seviyelerinin yüksek bulunması iki sebebe bağlı olabilir. Birincisi; hipertansiyon nedeniyle sol ventrikülün hipertrofiye uğraması ve hipertrofi nedeniyle artmış ANP granüllerinden ANP salınımının artması, ikincisi; sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu nedeniyle sol atriyum boşalmasının zorlaşması ve atriyumlardaki basınç artışı nedeniyle duvar geriliminin artırmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlarda ise sol atriyum duvar gerilimi fazla artmadığı için atriyal ANP salınımının az olması nedeniyle ANP normal bulunabilir. Literatürdeki hafif hipertansiyonlularda normal bulunan ANP seviyeleri daha çok diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayanları kapsıyor olabilir.

Wambach ve Kaufman (31) plazma ANP düzeylerinin 20-30 yaşında  $25 \pm 10$  pg/ml, orta yaşlarda  $56 \pm 10$  pg/ml olduğunu ve yaşla birlikte ANP'nin yükselebileceğini bildirmişlerdir. Sagnella ve ark. (32) hipertansif hastalarda ANP seviyelerininin yüksek olduğunu, normotensiflerde yaşla birlikte ANP'nin arttığını, ancak hipertansiflerde yaşla ANP arasında ilişki bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda yaş bakımından fark bulunmamaktadır. Hasta grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda olmayanlara oranla yaş ortalaması yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu gruptaki hastalarda bulunan ileri derecede yüksek ANP düzeylerine yaşın da etkisi olmakla birlikte, asıl önemli faktörün diyastolik fonksiyon bozukluğu olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayan orta dereceli hipertansif hastalarda ANP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek değildir. Ancak sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunan hipertansiflerde ise kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı ANP yüksekliği bulunmaktadır. Bu bulgularla, hipertansiyonda kompensatuar mekanizmalardan biri olan ANP'nin ancak diyastolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıktıktan sonra aşırı olarak salgılanmaya başladığını söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Adams SP: Structure and biologic properties of the atrial natriuretic peptides. *Endocrin Metab Clin N Am* 1987; 16:1
2. Cernacek P, Crowthall JC, Leuy M: ANP: Blood levels in human disease and their measurement. *Clin Chem* 1988; 21:5
3. Goetz K: Physiology and pathophysiology of atrial natriuretic peptides. *Am J Physiol* 1988; 254:E1
4. Ruskoaho H, Kinnunen P, Taskinen T, et al: Regulation of ventricular atrial natriuretic peptide release in hypertrofied rat myocardium. Effect of Exercise. *Circulation* 1989; 80:390
5. Tekemura G, Fujiwara H, Horike K, et al: Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989; 80:1137
6. Dunn FG, Burns JMA, Harnung RS: Left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am Heart J* 1991; 122:312
7. Smith VE, Schulman P, Karimeddini MK, et al: Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy. II Pathogenic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:869
8. Inoue I, Massie B, Loge D, et al: Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53:120

9. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC: Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:1500
10. Topol EJ, Trail TA, Fortuin NJ: Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312:277
11. Itoh H, Prat RE, Dzau VJ: Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86:1690
12. Matsubara H, Mori Y, Takashima H, et al: Simultaneous measurement of alfa-human atrial natriuretic factor and NH2-terminal fragment of pro-h ANP in essential hypertension. *Am Heart J* 1989; 118:494
13. Stimpel M, Kaufmann W, Wambach G: Atrial natriuretic peptide (ANP) in essential hypertension: humoral marker for salt sensitivity and hypertensive heart disease at a clinically asymptomatic state? *Z Kardiol* 77 (Suppl): 1988; 92
14. Talartschik J, Eisenbauer T, Schrader J, et al: Low atrial natriuretic peptide plasma concentrations in 100 patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3:45
15. Genest J, Larochelle P, Cusson JR, et al: The atrial natriuretic factor in hypertension. *Hypertension* 11 (Suppl): 1988; 13
16. Braunwald E: Assessment of cardiac function. In *Heart Disease*. Braunwald E (ed). Fourth eds. WB Saunders Co, Philadelphia 1992; p.439
17. Hartter E, Woloszczuk W, Stummuolt K: Radioimmunoassay of atrial natriuretic peptides in human plasma. *Clin Chem* 1986; 32:441
18. Cantin M, Genest J: The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocr Rev* 1985; 6:107
19. Laragh JH: Atrial natriuretic hormone, the renin aldosterone axis and blood pressure electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; 313:1330
20. Needleman P, Greenwald JE: Atriopeptin: A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med* 1986; 314:828
21. Ruskoaho H, Lang RE, Toth M, Ganten D, Unger T: Release and regulation of atrial natriuretic peptide. *Eur Heart J* 8 (Suppl G): 1987; 99
22. Postan SO, Braunwald E: Renal disorders and heart disease. In *Heart Disease*. Braunwald E (ed). Fourth eds. WB Saunders Co Philadelphia 1992; p.1860
23. Bolli P, Muller FB, Linder L, et al: The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. *Circulation* 1987; 75:221
24. Chu A, Morris KG, Kuehl WD, et al: Effects of atrial natriuretic peptide on the coronary arterial vasculature in humans. *Circulation* 1989; 80:1627
25. Volge M, De Luca N, Indoti C, et al: Acute hemodynamic effects of atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Kidney Int* 1988; 34:83
26. Bolli P, Müller FB, Linder L, et al: The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. *Circulation* 1987; 75:221
27. Richards DM, Nicholls MG, Ikram H, et al: Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alfa atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985;

9:545

**28. Fenoy JF, Quesada T, Garcia-Salom M, et al:** Hemodynamic effects of chronic infusion of r ANP in renal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1989; 256:H 1393

**29. Tonolo G, Richards AM, Manunta P, et al:** Low-dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* 1989; 80:893

**30. Dreslinski GR, Frohlich ED, Dunn FG, et al:** Diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart di-

sease: Atrial emptying index. *Am J Cardiol (Abstract):* 1981; 47:469

**31. Wambach G, Kaufman W:** Standardization of plasma determination of atrial natriuretic peptide (ANP). *Z Kardiol* 77 (Suppl):1988; 31

**32. Sagnella GA, Shore AC, Markandu ND, et al:** Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1986; 25:179