

## Kalp Yetmezliğinin Nöroendokrin Tanımı

İsmail MERAL<sup>1</sup> Suat EKİN<sup>2</sup>

### ÖZET

Kalp yetmezliği dolaşımdaki homeostazisi korumak amacıyla birçok nöroendokrin olayların görüldüğü kompleks bir sendromdur. Kalp yetmezliği görülen hastalarda sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive olduğu ve vazopressin salınımında artma olduğu bilinmektedir. Kalp yetmezliği durumunda ayrıca bazı natriüretik maddelerin de salınımında artma olduğu ortaya konmuştur. Kalp yetmezliği olan hastalarda nöroendokrin sistemlerin durumunun iyi anlaşılması tedavide yeni gelişmelere kaynak teşkil edecektir. Bu makale kalp yetmezliği olan hastalarda nöroendokrin sistemlerin durumu hakkında özlü bilgi vermek ve bu bilgileri tedavi durumunda göz önünde bulundurmak amacıyla hazırlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp Yetmezliği, Nöroendokrin, Tedavi.

### SUMMARY

#### Neuroendocrine Manifestation of Congestive Heart Failure

*Congestive heart failure is a complex clinical syndrome characterized by a number of neuroendocrine responses. These responses are designed to maintain circulatory homeostasis. Activation of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system and the release of vasopressin have been clearly documented in patients with congestive heart failure. Certain vasorelaxant natriuretic substances are also released during heart failure. An understanding of these neuroendocrine responses will lead to new developments in therapy. The purpose of this article is to offer a brief review of the neuroendocrine disturbance in heart failure and to put this information into a meaningful context that can be used when considering therapy.*

**Key Words:** Heart Failure, Neuroendocrine, Therapy.

### GİRİŞ

Kalp yetmezliği gelişmişlik oranının artmasına bağlı olarak gittikçe artan bir problemdir. Gelişmiş ülkelerde sağlık gideri için ayrılan kaynakların büyük kısmının kalp yetmezliğinin tedavisi için kullanıldığı bilinmektedir. Bu sendromun patogenezi ne kadar iyi anlaşılırsa tedavisinin de o kadar etkili ve yapıcı olacağı olasıdır. Anjiotensin-çevirici enzim inhibitörlerinin geniş olarak kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılması buna örnek gösterilebilir. Kalp yetmezliği durumlarında sempatik sinir sistemi ve anjiotensin-aldosteron sisteminin aktive olduğu (1,2) ve arjinin vazopressin salındığı (3) bilinmektedir. Bu mekanizma şekil 1'de gösterilmektedir. Kalp yetmezliği durumlarında bu sistemleri harekete geçiren uyarının ne olduğu bilinmemektedir. Ancak sempatik aktivite ve anjiotensin-aldosteron seviyesindeki artış bu sendromun en önemli klinik bulgularıdır (1,2). Bazı

durumlarda arjinin vazopressin de patojenik olarak artabilir (3). Vücuttan su ve tuz atılımını engelleyen ve periferik kan damarlarında konstriksiyon yapan sistemlerin aktive olmasına ilave olarak kalp yetmezliği, şu anda bazı vazodilatör maddelerin örneğin; atrial natriüretik faktör (ANF), bazı prostaglandinler ve dopamin salınması ile de karakterize edilmektedir (12,15,18). Kalp yetmezliğinde salınan vasodilatör natriüretik maddelerle vasokonstriktör/Na<sup>+</sup> atılımına engel olan nörohormonlar arasında kompleks bir ilişki vardır.

Kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan pozitif inotropik maddeler ve diüretikler tedaviden tam sonuç alınmasında yeterli değildir. Artan sempatik aktiviteyi azaltmak için kullanılan  $\beta$ -antagonistler (metoprolol) ve sempatolitikler (bromocriptine, methyldopa ve elanidine) bazı hastalarda faydalı olabilir. Anjiotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörleri tedavide oldukça etkilidirler.

<sup>1</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, VAN.

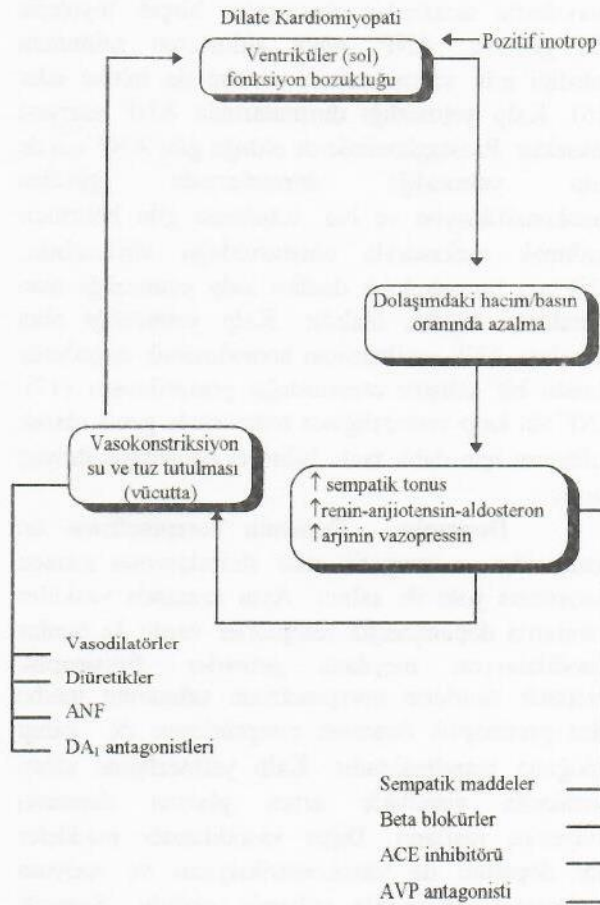
<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, VAN.



Arjinin vasopressin antagonistleri tedavi amacıyla şu anda araştırma safhasındadır. Bazı vasodilatörlerin (isosorbid dinitrate ve hidralazine) hastalığın tedavisinde etkileri pek olmamıştır. Dopaminerjik reseptör (DA<sub>1</sub>) antagonistleri (fenoldopam ve ibopamine) ve atrial natriüretik faktör (ANF) tedavi açısından araştırma safhasındadır (Şekil 1). Bu makalenin amacı kalp yetmezliği olan hastalarda nöroendokrin sistemlerin durumu hakkında özlü bilgi vermek ve bu bilgileri tedavi durumunda göz önünde bulundurmaktır.

**Sempatik sinir sistemi:** Kalp yetmezliği, ileri dönemlerde plazma norepinefrin seviyesinin artması ile karakterize olur (4). Bu nedenle sempatik ve parasempatik sistem fonksiyonları arasında bir anormallik mevcuttur. Bu anormallik kalp transplantasyonu ile giderilebilir (5). Bu anormalliklerin nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte dolaşım sisteminin homeostasisini muhafaza etmek olduğu düşünülmektedir. Bugün aslında sempatik

sistemde olan aktivasyonun kalp yetmezliğinin patogeneziğine katkıda bulunduğu, katekolaminlerin insan miyokardiyumu için toksik olduğu ve ciddi ventriküler aritmileri oluşturduğu bilinmektedir (6,7). Presinaptik dopamin reseptör antagonisti olan bromocriptin, plazma norepinefrin seviyesinde akut bir azalma sağlayarak hemodinamik düzenlilik oluşturur. Taşikardili ve üçüncü kalp sesine sahip idiopatik dilate kardio-miyopati hastaların durumu, az dozlardaki  $\beta$ -blokörlerinin gittikçe titre dozları çok dikkatli bir şekilde kullanılarak birkaç haftada düzeltilebilir. Ancak bu tür tedavinin geniş bir şekilde kullanımı mümkün değildir. Çünkü bu tür tedavi çok dikkat isteyen ve tedavi gören hastaların sadece bir kısmının iyileşme gösterdiği tedavi şeklidir. Bununla beraber, kalbi aşırı sempatik stimülasyondan korumak tedavi yönünden ilgi çekiciliğini hala sürdürmektedir (8).



Şekil 1: Kalp yetmezliği siklusunu.

**Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi:** Kalp yetmezliğinde plazma renin aktivitesinin yükseldiği 40 yıldan fazla bir süreden beri bilinmektedir.

(9). Böbrekler molekül ağırlığı fazla olan (40.000) bu proteolitik enzim için asıl üretim kaynağı olmasına rağmen, kan damarları da katkıda bulunur (10,11). Renin, anjiyotensinojen veya renin substratına etki ederek anjiyotensin I oluşturur. Anjiyotensin-I ise çevirici enzim tarafından anjiyotensin II'ye çevrilir (Şekil 2). Anjiyotensin II genellikle kalp yetmezliğinin görüldüğü hastalarda artar. Renin aktivitesi anjiyotensin II için bir göstergedir. Kalp yetmezliğinin şiddetine bağlı olarak renin aktivitesi de artar. Kronik kalp yetmezliklerinde renin aktivitesi çok yüksektir ancak akut durumlarda renin aktivitesi normal olabilir. Kalp yetmezliğinde reninin böbreklerden salınımına sebep olan mekanizmalar şunlardır:

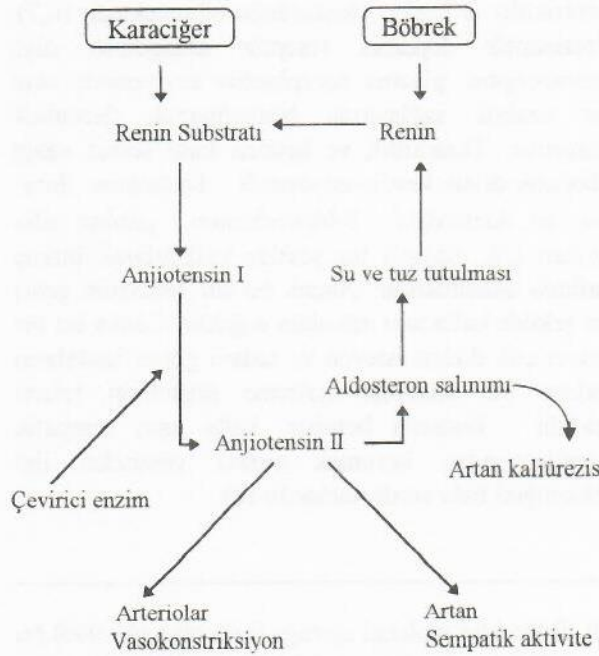
1-Sempatik aktivitedeki artışa bağlı olarak böbreklerde  $\beta$ -adrenoreseptör stimülasyonu.

2-Böbreklerin dolaşım hacim/basınç oranında azalma olduğunu algılaması (hacim/basınç oranında azalma böbrek vasküler dokularındaki baroreseptör mekanizmasından dolayıdır).

Anjiyotensin II çok etkili bir vasokonstriktördür ve norepinefrinin terminal sempatik sinir sonlarından salgılanmasını kolaylaştırır. Ayrıca anjiyotensin II adrenal kortekse etki ederek su ve tuz atılımını engelleyen hormon olan aldosteronun salınımına da neden olur. Aldosteron aynı zamanda çok etkili bir kaliüretiktir. Böylece hipokalemiye neden olarak ventriküler aritmiler için ortam hazırlar (10,11). Anjiyotensin II'yi inhibe eden herhangi bir maddenin kalp yetmezliği sendromunun tedavisinde en önemli rolü oynayacağı söylenebilir. Bu iddiamız da anjiyotensin çevirici enzim inhibitörlerinin kalp



yetmezliği tedavisinde tüm dünyada geniş çaplı kullanılmasıyla desteklenmektedir (10).



Şekil 2: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi.

**Vazopressin:** Antidiüretik hormon olan vazopressin (AVP) aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktördür (12). AVP'nin kalp yetmezliğinde arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Anjiotensin II'nin AVP'yi artırdığı bilinmekle beraber, kalp yetmezliğinde AVP'yi kesin olarak neyin artırdığı izah edilmiş değildir. Genel olarak AVP'nin kalp yetmezliğinde normal seviyenin iki katına çıktığı biliniyor. Ancak bazı hastalarda AVP normal seviyede olabilir. Vazopressin oranında olan küçük değişiklikler kalp yetmezliği olan hastaların vasküler direncinde artma ve kalp debisinde azalma meydana getirir (13). AVP'de bir artma meydana gelmişse, AVP vasküler antagonistleri verilerek kalp debisinde bir artma meydana getirilebilir (19).

Sempatik sinir sistemi ve AVP arasındaki ilişkinin anlaşılması için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır. Hayvanlarda merkezi  $\alpha_2$  stimülasyonunun AVP salınımını azalttığı biliniyor (14). Kalp yetmezliğinde  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerinin inhibe edildiği düşünülürse, AVP artımının  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerdeki bu inhibisyonun kaynaklanacağı muhtemeldir. Ancak bu olasılığın ve daha başkalarının bilimsel olarak incelenmesi lazım ki AVP'nin kalp yetmezliğinde neden arttığı ve bu

artışın, sendromun klinik ifadesinde ne gibi bir rol oynadığı öğrenilebilir.

**Prostaglandinler:** Prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) metabolitleri ve prostaglandin  $F_{1\alpha}$  kalp yetmezliği görülen hastalarda artar (15). Vasküler düz kaslarda oluşturulan  $PGE_2$  doku perfüzyonunu azaltmak amacıyla salınır. Norepinefrin ve angiotensin II'de  $PGE_2$ 'nin salınmasını sağlar. Prostaglandinlerin kalp yetmezliğindeki asıl görevleri bilinmemekle birlikte lokal damarlarda vazodilatasyon oluştursunlar diye üretilip salındığı düşünülmektedir. Prostaglandinlerin salınımının artması kalp debisinin ve böbreklere gelen kan akımının azaldığı durumlarda böbrek fonksiyonunu belirli bir düzeyde tutmak için oldukça önemlidir (20).

**Atrial Natriüretik Faktör:** Memeli atriumları sekresyon granülleri içerirler. Atriumlarda bir genişleme meydana geldiği zaman (Extracellüler  $Na^+$  da artma olması veya taşikardi), bu granüller 21 ile 28 amino asitten oluşan ve ANF denilen peptidi salgırlar. Dolaşım sisteminde ANF siklik guanozin monofosfat tarafından oluşturulan birçok biyolojik etki gösterir. ANF, renin aldosteron salınımını önlediği gibi vazopressinin etkisini de inhibe eder (16). Kalp yetmezliği durumlarında ANF seviyesi yüksektir. Prostaglandinlerde olduğu gibi ANF'nin de kalp yetmezliği durumlarında görülen vazokonstriksiyon ve  $Na^+$  tutulması gibi belirtileri azaltmak amacıyla oluşturulduğu söylenebilir. ANF'nin farmakolojik dozları kalp yetmezliği olan hastalarda faydalı olabilir. Kalp yetmezliği olan hastalara ANF verilmesinin hemodinamik değerlerde olumlu bir gelişme oluşturduğu gösterilmiştir (17). ANF'nin kalp yetmezliğinin tedavisinde geniş olarak kullanımı için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Dopamin:** Dopamin norepinefrinin ön maddesidir ve sempatik sinir stimülasyonu sonucu eksositoz yolu ile salınır. Aynı zamanda vasküler dokularda dopaminerjik reseptörler vardır ki bunlar vasodilatasyon meydana getirirler. Presinaptik sempatik sinirlerin norepinefrinin salınımını inhibe eden presinaptik dopamin reseptörlerine de sahip olduğuna inanılmaktadır. Kalp yetmezliğine sahip hastalarda genellikle artan plazma dopamin seviyesine rastlanır. Diğer vasodilatatör maddeler gibi dopamin de vazokonstriksiyonu ve sodyum tutulmasını azaltmakla yükümlü olabilir. Sentetik olarak üretilen dopaminerjik reseptör antagonistleri son zamanlarda kalp yetmezliğinin klinik tedavisinde kullanılmak amacıyla araştırma aşamasındadır (18).



## SONUÇ

Kalp yetmezliği birçok nörohormonal olayların olduğu çok kompleks bir sendromdur. Vazokonstriksiyon ve  $\text{Na}^{++}$ un vücutta tutulması, kalp yetmezliğinde vazodilatasyon ve  $\text{Na}^{++}$ un vücuttan atılımından daha ağır basar. Bu faktörler arasında ilginç bir ilişki bulunmaktadır. Mesala, norepinefrin ve anjiotensin II prostaglandin oluşumunu artırırken, AVP indirekt olarak ANF oluşumunu artırır. Bu ilişkinin tam anlaşılması kalp yetmezliğinin patogenezinin tam olarak anlaşılmasına neden olacağı gibi, kalp yetmezliğinin tedavisinde de çok etkili bir yöntemin bulunmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1.Kramer RS, Mason DT, Braunwald E: Augmented sympathetic neurotransmitter activity in the peripheral vascular bed of patients with congestive heart failure and cardiac norepinephrine depletion. *Circulation*. 38: 629-634, 1968.
- 2.Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA: Role of the renin-angiotensin system in the systematic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 58: 763-770, 1978.
- 3.Goldsmith SR, Francis GS, Cowley A, Levine TB, Cohn JN: Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive failure. *JACC* 1: 1385-1390, 1983.
- 4.Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 41: 233-243, 1978.
- 5.Levine TB, Olivari MT, Cohn JN: Effects of orthotopic heart failure. *Am J Cardiol*. 58: 1035-1039, 1986.
- 6.Garcia R, Jennigs JM: Pheochromocytoma masquerading as cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 29: 568-571, 1972.
- 7.Francis GS: Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am J Cardiol*. 57: 3B-7B, 1986.
- 8.Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM: Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 72: 536-546, 1985.
- 9.Merril AJ, Morrison JR, Brannon EG: Concentration of renin in renal venous blood in patients with congestive heart failure. *Am J Med*. 1: 468-472, 1946.
- 10.Laragh JH: Hormones in the pathogenesis of congestive heart failure: vasopressin, aldosterone and angiotensin II. *Circulation*. 25: 1015-1023, 1962.
- 11.Dzau VJ: Vascular wall renin-angiotensin pathway in control of circulation. *Am J med*. 77:31-36, 1984.
- 12.Monos E, Cox RH, Peterson CH: Direct effect of physiologic doses of arginine vasopressin on the arterial wall in vivo. *Am J physiol*. 243: H167-H173, 1978.
- 13.Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Olivari MT, Goldenberg I, Cohn JN: Hemodynamic effects of arginine vasopressin in congestive heart failure. *JACC* 8:779-783, 1986.
- 14.Kimura T, Shoji M, Litake K, Ota K, Matsui K, Yoshinga K: The role of central  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenoreceptors in the regulation of vasopressin release and cardiovascular system. *Endocrinology*. 114: 1426-1432, 1984.
- 15.Punzengruber CB, Stanek B, Sinzinger H, Silberbauer K: Bicyclo-prostaglandin  $\text{E}_2$  metabolite in congestive heart failure and relation to vasoconstrictor neurohumoral principles. *Am J Cardiol*. 57: 619-623, 1986.
- 16.Dillingham MA, Anderson RJ: Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science*. 231: 1572-1573, 1986.
- 17.Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS, Shaknovitch A, Pandolfino K, Clark M, Camargo MJF, Scarborough RM: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: plasma levels and renal, hormonal and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* 78: 1362-1374, 1986.
- 18.Wilson BC, Francis GS, Ziesche SM, Nelson JA: Acute hemodynamic response to oral fenodopam, a dopamine receptor antagonist, in chronic congestive heart failure. *JACC*. 7: 70A, 1986.
- 19.Nicod P, Waeber B, Bussien J-P, Goy JJ, Turini J, Nussberg J, Hofbauer KG, Brunner HR: Acute hemodynamic effects of a vascular antagonist of vasopressin in patients with congestive heart failure. *Am J Physiol*. 55: 1043-1047, 1985.
- 20.Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH: Prostaglandines in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med*. 310: 347-352, 1984.