

Kronik Karaciğer Hastalığında Endojen Digoksin Benzeri İmmünoreaktif Maddeler (EDLIS=Endogenous Digoxin Like Immunoreactive Substances)

Dr. Hakan BOZKAYA, Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. Yusuf UZUN, Dr. Eralp TUTKAK,
Dr. Ali Reşit BEYLER, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU, Dr. Abdülkadir DÖKMECİ

Özet: Bu çalışmada, kronik karaciğer hastalığında EDLIS'in (Endojen digoksin benzeri immünoreaktif maddeler) rolü araştırıldı. Çalışmaya 30 sağlıklı kontrol, 22 kronik hepatitli (KH) ve 33 sirozlu hasta dahil edildi. EDLIS'in kan düzeyleri kronik hepatit ve sirozlu hastalarda kontrollere göre belirgin olarak yüksekti (sırasıyla $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Sirotiklerin EDLIS düzeyleri, kronik hepatitli hastalardan daha yüksekti ($p < 0.005$). Bu sonuçlar, kronik karaciğer hastalığında artmış bir EDLIS sekresyonunun varlığını düşündürdü. EDLIS 'ın artmış kan düzeyleri, bir natriüretik hormon hipersekresyonunu yansıtır olabilir.

Anahtar kelimeler: Endojen digoksi benzeri immün reaktif maddeler, siroz, kronik karaciğer hastalığı

Endojen digoksin benzeri immünoreaktif maddeler (EDLIS= Endogenous digoxin like immunoreactive substance) kavramı, RIA (radioimmunoassay) ile ölçüm yapıldığında digoksin antikorları ile kros reaksiyon veren digoksin dışı maddeler için kullanılır. Kardiyak glikozidlere benzer steroid yapılı çeşitli hormon ve ilaçlar digoksin antikorları ile kros reaksiyon verirler (1). Dolaşımda bulunan, kimyasal yapısını henüz iyi bilmediğimiz bir natriüretik faktör olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz inhibitörünün (Natriüretik Hormon), bu kros reaktivitenin %70 inden sorumlu olduğu speküle edilmiştir (2). Bu nedenle ölçülen EDLIS düzeylerinin, önemli ölçüde Natriüretik Hormon düzeylerini yansıttığı kabul edilir. Eksperimental çalışmalar ve teorik yaklaşımlar, EDLIS'in kardiyak glikozid antikorlarıyla reaksiyon vermesinin yanı sıra, kardiyak gli-

Summary: In this study, the role of the EDLIS (Endogenous Digoxin Like Immunoreactive substances) in chronic liver disease was investigated. 30 healthy controls, 22 patients with chronic hepatitis and 33 patients with cirrhosis included in the study. Blood levels of EDLIS were significantly higher in patients with chronic hepatitis and with cirrhosis than in controls (respectively, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Respectively, EDLIS levels were higher in cirrhotics compared with patients with chronic hepatitis ($p < 0.005$). These results suggested that there was increased blood levels of EDLIS might be reflect a natriuretic hormone hypersecretion.

Key words: Endogenous digoxin-like immunoreactive substances, cirrhosis, chronic liver disease

kozidlerin spesifik sellüler reseptörüne bağlanıp membran $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz enzim inibisyonu yapabileceğini düşündürmektedir (2,13).

Sağlıklı kontrol, hipertansifler ve tuz yüklenen sağlıklı insanların kan ve idrarlarında ölçülebilir düzeyde EDLIS bulunmaktadır (2, 3, 4, 5). Daha yüksek düzeyler ise renal, kardiyak hepatik yetersizlikler, gebeler ve yenidoğanda bildirilmiştir (6, 7, 8, 9). Bazı yazarlar, spirinolakton tedavisi altındaki sirotik hastalarda artmış digoksin düzeylerini yalancı pozitiflik olarak bildirdiler (9). Enfeksiyöz hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, yağlı karaciğer ve metastatik karaciğer tümörlerinde artan EDLIS düzeyleri bildirildi (10). Sodyum ve sıvı balansının sağlanmasında rol oynayan nörohumoral mekanizmalardaki değişikliklerin kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan asit ve periferik ödem oluşumunda rolü olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada, karaciğer hastalığı zemininde yeter-

siz Na^+ ve su atılımı nedeniyle değişen vücut sıvı balansına nasıl bir EDLIS yanıtı olduğunu araştırdık.

MATERYEL VE METOD

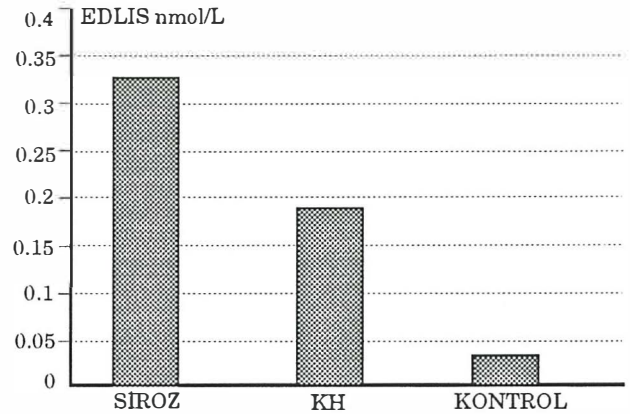
Çalışmaya 30 sağlıklı kontrol, (yaş ortalaması 33), 33 (yaş ortalaması 42) ve 22 kronik hepatit (yaş ortalaması 35) dahil edildi. Siroz ve kronik hepatit tanıları klinik ve biyokimyasal incelemelerin yanı sıra, ultrasonografi, endoskopi ve karaciğer biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ile konuldu. 33 sirozlu hastanın 25'inde B virusu, 6'sında C virusu, birinde alkol, bir hastada da primer bilyer siroz etyolojiyi oluştuyordu. 22 kronik hepatitli hastanın 2'sinde kronik persistan hepatit, diğerlerinde kronik aktif hepatit mevcuttu. Etiyoloji 15 vakada B virusu, 7 vakada C virusu idi. Hastalarda kardiyovasküler, renal, pulmoner bir hastalığı ait herhangi bir kanıt yoktu. Hiçbir hasta, kardiyak glikozid, diüretik ve vazoaaktif bir ilaç almıyordu. Kontrol ve hastalar bir haftalık 100 mmol/gün Na^+ diyeti altında iken EDLIS için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri hemen santrifüj edilerek, ayrılan serumlar - 70 derecelik dondurucuda saklandı. EDLIS düzeyleri RIA yöntemi ile ölçüldü (24).

SONUÇLAR

Plazma EDLIS düzeylerinde siroz ve kronik hepatik (KH) grubunda kontrollere göre belirgin artış görüldü (siroz: 0. 35, KH: 0. 21 kontrol: 0. 03 nmol/L) (sırasıyla $p < 0. 0001$ ve $p < 0. 0001$). Siroz ve kronik hepatit hastalarında plazma EDLIS düzeyleri belirgin olarak artmakla beraber bu artış sirozlularda daha belirgindi. Siroz grubunun EDLIS düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p < 0. 005$) (Şekil-1).

TARTIŞMA

RIA ile serum digoksin düzeylerinin ölçümünün klinik uygulamaya girmesiyle çeşitli araştırmacılar amniyotik sıvı, umbikal kord, ve gebe kadınlarda, yalancı pozitif artmış kan digoksin düzeyleri bildirdiler (12). Önceki çalışmalarda Flier ve arkadaşlarının Bufo Marinus'ların serumlarının hem radyoreseptör hem de RIA ile kardiyak glikozidlerle kros reaksiyon verdiğini göstermesi (13), Gruber ve arkadaşlarının salin yüklenmiş



Şekil 1: Hasta ve kontrollerde EDLIS Düzeyleri

köpeklerin serumlarında hem digitalis benzeri immünoreaktivite hem de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz enzimini inhibe etme özelliğine sahip bir maddeyi saptamaları (14), bu konuda yeni ufuklar açmıştı. Bu bulgular eşliğinde çeşitli yazarlar, insan ve hayvanların doku ve vücut sıvılarında bulunan endojen bir maddenin, digoksin için spesifik antikora bağlanma özelliği ile birlikte $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz enzimini kompetitif olarak innhibe edebileceğini ve bu maddenin Natriüretik Hormon olduğunu speküle ettiler (1,3).

Bu çalışmada vücut sıvı ve tuz balansını değiştiren kronik karaciğer hastalığında bir natriüretik hormon olarak speküle edilen EDLIS'in rolü araştırıldı. EDLIS düzeylerine, ciddi bir su-tuz balansı anomalisi henüz ortaya çıkmamış kronik karaciğer hastalığının erken dönemini yansıtan kronik hepatitlerde ve dekompanse aşamaya gelmiş ciddi sıvı volümü ve hemodinamik anomalileri olan sirotiklerde bakıldı. Çalışma sonuçları sirotiklerde EDLIS düzeylerinin belirgin olarak arttığını göstermektedir. Na^+ retansiyonu ve total vücut sıvı volümü artışı, sirozun karakteristik özelliklerindendir (15). Renal mekanizmalarda göze çarpan değişiklikler, Na^+ reabsorbsiyonunda artış ve serbest su klirensinin azalmasıdır. Bu süreçte, artan vücut sıvı volümünü kompanse ederek azaltmaya dönük bir Natriüretik hormon hipersekresyonu beklenen bir yanıtıdır. EDLIS düzeylerinde saptanan artış, bu hipersekresyon durumunu düşündürmektedir. Benzer yönde değişiklikler natriüretik ve vazodilatör etkili, orijinal olarak atrial kardiy-

sitlerden salgılanan Atrial Natriüretik Peptidler (ANP) için gösterilmiştir (16). Böylece sirozda ortaya çıkan Na^+ ve su retansiyonunda bir natriüretik faktör eksikliği söz konusu değildir. Bu iki Natriüretik faktörün artmış kan düzeylerine rağmen sirozun karakteristik bulgusu azalmış üriner Na^+ atılımıdır. Yapılan çalışmalarda natri/diüretik etkili ANP' e karşı bir renal insensitiviteden sorumlu majör faktörün artmış renal sempatik tonus olduğu ileri sürülmüştür (17). Benzer bir fenomen, EDLIS için de geçerli olabilir. Bu nedenle hedef organ düzeyinde EDLIS ile interaksyona girebilecek olası mekanizmalarla EDLIS ilişkisinin araştırılması gereklidir.

Bu çalışmada ortaya konan daha ilginç bulgu, kronik karaciğer hastalığının erken, kompanse dönemini yansıtan kronik hepatit olgularında da EDLIS düzeylerinin artmış olmasıdır. Henüz asit ve periferik ödem gelişmemiş, su-tuz balansı ciddi değişiklikler oluşmamış bu vakalarda artan EDLIS düzeylerinin kompansatris bir mekanizma olduğu şüphe ile karşılanabilir. Nitekim klasik underfilling teorisi, renal Na^+ reabsorbsiyonunun ikincil bir fenomen olduğunu ileri sürer (18). Na^+ reabsorbsiyonu, asit oluştuktan sonra azalan intravasküler volümü kompanse etmeye yöneliktir. Bu teori kapsamında erken dönem kronik karaciğer hastalığında EDLIS artışının kompansatris olduğu söylenemez. Ancak sirotik asit gelişimini açıklayan diğer 2 teori, overflow ve periferik arteriyel vazodilatasyon teorileri kapsamında, EDLIS artışı açıklanabilir. Overflow teorisi asit oluşumunda Na^+ reabsorbsiyonunun primer olduğunu ileri sürer (19). Henüz asit gelişmeden, çok iyi bilmediğimiz kimi refleks arklar, renal efferent sinir trafiğini artırarak Na^+ reabsorbsiyonuna yol açar. Artan vücut volümü lokal mekanik intrahepatik faktörlerle biraraya gelince abdominal kaviteye sıvı transüdashyonu olur (asit). Bu teori kapsamında henüz erken dönemde artan Na^+ reabsorbsiyonu-

nu kompanse etmeye dönük bir natriüretik hormon hipersekresyonu olabilir. Periferik arteriyel vazodilatasyon teorisi, sistemik hemodinamik değişikliklerin asit formasyonunda birincil olduğunu ileri sürer (20). Karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan vazodilatasyon, arteriyel yatakta adeta kendisini bir boşluk olarak gösterecek, arteriyel underfilling'i kompanse edecek bir Na^+ reabsorbsiyonuna yol açabilecektir. Arteriyel yatağın underfilling'i ile aktive olan sempatik sistem, antidiüretik hormon, Renin-Angiotensin-Aldosteron sistemi gibi vazokonstriktör efektör mekanizmalar, Na^+ reabsorbsiyonundan sorumlu tutulurlar. Böylece henüz asit gelişmeden artan Na^+ reabsorbsiyonu, bir natriüretik faktörce kompanse edilebilir. Yine bu teori kapsamında EDLIS vazokonstriktör efektör sistem içinde aktive olabilir.

Çalışmada, sirozda KH' e göre EDLIS düzeylerinde daha belirgin artış, EDLIS'in kompansatris hipersekresyonu hipotezine uygun düşmektedir. Aynı bulgu, overflow ve periferik arteriyel vazodilatasyon teorilerine bir kanıt oluşturmaktadır. Böylece karaciğer hastalığının erken döneminden sirotik aşamaya doğru olan hiyerarşi içinde bozulan Na^+ ve sıvı balansı, giderek artan EDLIS düzeyleri ile kompanse ediliyor olabilir. Ancak hedef organ düzeyinde EDLIS 'a karşı gelişen duyarsızlık, kendini yetersiz natriürezle gösterecektir. Böylece vücut su-tuz sistemik hemodinami balansı giderek bozulacaktır.

Tüm bunlara karşın EDLIS'in kimyasal yapısını ve orijin aldığı organ(ları) iyi bilmiyoruz. Muhtemelen küçük molekül ağırlıklı (500 daltondan küçük), peptid yapılı olmayan (muhtemelen steroid halkası içeren), bir maddedir (21). Olası olarak hipotalamus ve/veya adrenalde sentezlenip dolaşıma katılmaktadır (3). Bu nedenle bugün için EDLIS 'ın fizyolojik-farmakolojik etkilerini ve efektör nörohumoral sistemle olan ilişkilerini sınavabilme şansımız mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. Clerico A: Digoxin- like immunoreactivity, Endogenous Cardiac Glycoside-like Factor(s) and Natriuretic Hormone: More than a hypothesis. *J Nucl Med Allied Sci* 1987; 31: 341- 356,
2. De Wardener HE, Clarkson EM : Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 1985; 65: 658-745.
3. Haddy FJ: Endogenous digoxin-like factor or factors. *N Eng J Med* 1987; 316 : 621-622.
4. Gault MH, Vasdev SC, Longerich LL, et al.: Plasma digitalislike factor (s) increase with salt loading. *N Eng J Med* 1983; 309 : 1459.
5. Ghione S, Balzan S, Montali U, et al.: Plasma digoxin-like immunoreactivity in essential hyperansion : relation to plasma renin activity. *J Hypertension* 1983; 1 (suppl 2) : 142-144.
6. Graves SW, Valdes R, Brown BA, et al. : Endogenous digoxin-like immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrinol and Metab* 1984; 58 : 748-751.
7. Madrenas J, Codina S, Monne J, et al.: Digoxin-like immunoreactivity in the serum of patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1986; 43 : 303-304.
8. Shilo L, Adawi A, Solomon G, Shenkman L: Endogenous digoxin-like immunoreactivity in congestive heart failure. *Br Med J* 1987; 295 : 415-416.
9. Shilo L, Shapiro MS, Dolev S, Shenkman L : Endogenous digoxin-like material in patients with liver disease. *Ann Int Med* 1985; 103: 643.
10. Yang SS, Korula J, Sundheimer JE, Keyser AJ : Digoxin-like immunoreactive substances in Chronic liver disease. *Hepatology* 1989; 9: 363-366.
11. Zeegers JJW, Maas AHJ, Willebrands AF, et al.: The radioimmunoassay of plasma digoxin. *Clin Chim* 1973; 44: 109-117.
12. Ebara H, Suzuki S, Nagashima K, et al.: Digoxin and digoxin-like immunoreactive substances in amniotic fluid, cord blood and serum of neonates. *Pediatr Res* 1986; 20: 28-31.
13. Flier JS, Marato-Flier E, Pallatlo JA, Mc Isaac D: Endogenous digitalis-like activity in the plasma of toad *Bufo marinus*. *Nature* 1979; 279: 341-343.
14. Gruber KA, Whitaker JM, Buckalew VM Jr: Endogenous digoxin-like substance in plasma of volume expanded dogs. *Nature* 1980; 287: 1-3.
15. Epstein M: The sodium retention of cirrhosis: A reappraisal. *Hepatology* 1986; 6: 312-315.
16. Sonnenberg H: Mechanisms of release and renal tubular action of atrial natriuretic factor. *Federation Proc* 1986; 45: 2106-2110.
17. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al: Renal response to atrial natriuretic factor in patients with advanced liver cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 21-26.
18. Arroyo V, Baddalamenti S, Gines P: Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Min Med* 1987; 78: 645-650.
19. Henriksen JH: The overflow theory of ascites formation: a fading concept? *Scan J Gastroenterol* 1983; 18: 833-837.
20. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al: Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.
21. Kelly RA, O'Hara DS, Canessa ML, et al.: Characterization of digitalis-like factors in human plasma. *J Biol Chem* 1985; 260: 11396-11405.