

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD

Dr. Ayla SAN (x)
Dr. N. Yılmaz SELÇUK (xx)

ÖZET :

Atrial natriüretik peptid volüm fazlalığında endojen olarak salgılanan güçlü bir natriüretik ve diüretik peptiddir.

Atrial natriüretik peptid, klinik ve deneysel çeşitli şartlar altında volüm homeostazisi ve renal sodyum dengesi üzerindeki araştırmalar için popüler bir araç olarak son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Atrial natriüretik peptid'in fizyolojik rolleri kesin bilinmemektedir. Bu nedenle bu konuyu inceledik.

GİRİŞ :

TANIMI: Atrial natriüretik peptid (ANP) kalp atriumuna ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazodilatör özellikleri olan bir peptid hormondur (1-5).

TARİHÇESİ: İlk defa 1964 yılında Jameison ve Palade kalp atriumu kas hücrelerinin sekretuar granüller ihtiva ettiğini rapor etmişlerdir(1,6). Daha sonra 1981 yılında De Bold, sıçan atriumlarında su-elektrolit dengesini sağlayan ve natriüretik aktiviteye sahip granüllerin olduğunu göstermiştir(1,7-10). 1984'de Cantin ve arkadaşları ile Sagnella ve Mac Gregor isimli araştırmacılar atrial natriüretik peptidleri sıçan ve insan atriumlarından izole etmişlerdir (1). 1985'de Kangawa ve arkadaşları ise atrial natriüretik peptidlerin aminoasit zincirlerini ortaya çıkaran çalışmalar yapmışlardır(1,10).

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN LOKALİZASYONU

ANP, atrial kas hücrelerinde özel granüller halinde bulunur. Bu granüllerin varlığı protein A gold tekniği, Sternberger'in işaretli antikör tekniği gibi ultra-santrifüj çalışmaları ve immunofloresan yöntemiyle gösterilmiştir(7).

x Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ve Nefroloji Bilim dalı, öğretim üyesi, Prof. Dr.

xx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları anabilim dalı araştırma görevlisi.

ANP granülleri sola göre sağ atriumda, subperikardiyal yüzeyde ve atrial appendikste daha fazladır(7).

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN SAFLAŞTIRILMASI VE YAPISI

Homojenize sıçan atriumları üzerinde yapılan ANP'yi saflaştırma çalışmasında kromatografi yöntemiyle düşük orta ve yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere 3 fraksiyon elde edilmiştir. Bunların hepsinde 24 aminoasitlik bir çekirdeğe sahiptir ve çekirdekdeki aminoasit sayısı insan ANP'sinde 25'tir(7).

Normal insanda atrial kas hücreleri içinde 126 aminoasitli bir prohormon olarak bulunan ANP, dolaşıma 28 aminoasitli olarak salınmaktadır. Plazmadaki ANP'nin moleküler ağırlığı 3085,5 Dalton (11-14) ve normal insanda plazma ortalama ANP konsantrasyonu 65 ng/L'dir (15).

Yine aynı atrial kas hücreleri içinde prohormonun oluştuğu aminoasit zinciri sıçanda 152 aminoasit, insan ANP'sinde 15 aminoasitten ibarettir. İkisi arasındaki farklılık sıçan ANP'sinde fazladan C-terminalinde Arginin aminoasidinin olmasıdır(7,16). Bu aminoasit zincirindeki Phe 124 ve Ser 123 ANP'nin biyolojik aktivitesi için önemlidir. Bu aminosaitler zincirden çıkarılsa ANP'nin natriüretik, diüretik, damar genişletici etkisi ve Aldosteron sekresyonunu inhibe edici özelliği önemli ölçüde azalır(7).

Şimdiye kadar izole edilebilmiş ANP'ler şunlardır(7,16,17).

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1- Kardiyonatrin I | 5- Atriopeptin III |
| 2- İnsan ANP'i | 6- Aurikulin A |
| 3- Atriopeptin I | 7- Aurikulin B |
| 4- Atriopeptin II | |

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN RESEPTÖRLERİ

ANP'in böbrek içindeki reseptörleri glomerullerde ve mesangial hücrelerde bulunmaktadır(18,19). Merkezi sinir sistemindeki ANP reseptörleri radiyografi yöntemiyle sıçan ve kobaylar üzerinde araştırılmıştır(7). Kobaylar üzerinde yapılan araştırmalarda olfaktör bulbus, lateral olfaktör traktüs ve serebellumun granüle hücre tabakalarında çok yüksek yoğunlukta ANP reseptörleri bulunmuştur. Fasikulus retrofleksus, interpedinküler nukleus, subfornikal organ, choroid pleksus ve leptomeninkste yüksek konsantrasyonda ANP reseptörleri tesbit edilmiştir. ANP'nin daha düşük reseptör konsantrasyonları ise nukleus akumbens, dorso-medial ve suprakiasmatik hipotalamik nukleus, paraventriküler talamik nukleus, primer olfaktör korteks ve subkomissural organda bulunmuştur (7,20).

Medulla spinalis ve otonom sinir sisteminde yapılan incelemeler sonunda medulla spinalisin sakral bölümünde, otonom sinir sistemi içerisinde ise superior servikal ve çeliak ganglionlarda yüksek yoğunlukta ANP tesbit edilmiştir(21).

İnsan kan hücrelerinden hangisinde ANP reseptörü bulunduğunu tesbit için yapılan bir çalışmada insan trombositlerinde ANP reseptörleri bulunmuştur. Halbu ki eritrositler, mononükleer hücreler ve granulositlerde bu reseptörlere rastlanmamıştır(12).

Aorta ve adrenal zona glomeruloza hücrelerinde de ANP reseptörleri tesbit edilmiştir(20).

ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN ETKİ MEKANİZMALARI

ANP, hedef dokulardaki spesifik reseptörler yoluyla etki eder. ANP'nin reseptöre bağlanmasıyla özellikle guanilat siklaz aktive olur. c-CMP (siklik guanozin monofosfat) artar ve c-AMP'de (siklik adenozin monofosfat) düşüşe yol açan adenilatsiklaz inhibisyonu meydana gelir.

Bu ikinci haberci sistemler hedef dokularda ANP'nin etkili olmasına yardımcı olmaktadır(12,15). ANP hiçbir hedef dokuda Na^+/K^+ ATP'az (adenozin trifosfataz) aktivitesini değiştirmez(7).

ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN PLAZMADA ARTIŞINA YOL AÇAN NEDENLER

Sağ kalp atriumundaki basıncın yükselmesi ANP'nin plazma seviyelerinde devamlı bir artış meydana getirmektedir. Sağ atrial basınçla ANP'in plazma seviyeleri arasında pozitif bir ilişki vardır(22). Sağlıklı insanlardaki plazmada ANP'i artıran sebepler şöyle özetlenebilir:

- a- İntravenöz tuzlu su yüklenmesi,
- b- Yatmak suretiyle meydana gelen pozisyon değişikliği sonucu dolaşan volümün merkeze kayması,
- c- Kan basıncında ani olarak meydana gelen yükselme ve afterload'ta artış,
- d- Ani olarak sodyum alımında artış (14).
- e- Glukokortikoidler, androjenler ve tiroid hormonları atrial kas hücrelerinden ANP'in sentezini direkt olarak uyarırlar(2).

Plazma ANP'sinin yükseldiği hastalıklar ise şöyle özetlenebilir:

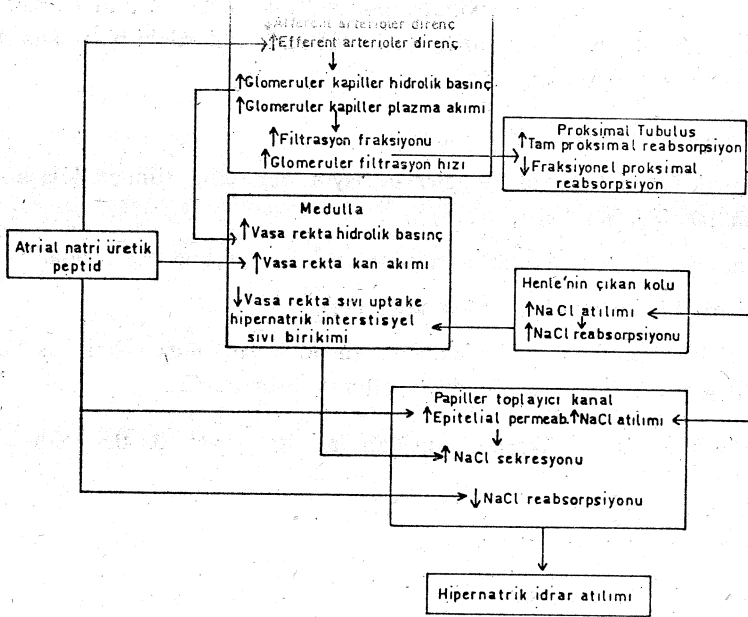
- a- Kronik böbrek yetersizliği (17,23)
- b- Konjestif kalp yetersizliği (9,10).
- c- Esansiyel hipertansiyon (10).
- d- Karaciğer sirozu (10)
- e- Atrial fibrilasyon ve atrial taşikardi (6,24,25)

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN BÖBREK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Yapılan pek çok araştırmada ANP'nin glomeruler filtrasyon hızını (GFR), idrar akım hızını, sodyum, fosfat, magnezyum, kalsiyum ve potasyum atılımını artırdığı idrar osmolalitesini ise azalttığı tesbit edilmiştir (7,16,26). ANP, glomerul-lerde afferent arterioler direnci azaltır, efferent arterioler direnci ise artırır. Böylece glomeruler kapiller hidrostatik basınç artar. Buna bağlı olarak filtrasyon fraksiyonu ve glomeruler filtrasyon hızı artar (7,16,27). ANP, Henle loop'unda transportu, proksimal tubulusta ise hem transport hemde reabsorpsiyonu inhibe eder (27). ANP, böbrek medullasında vasa rekta hidrolik basıncını ve kan akımını artırır. Papiller toplayıcı hücrelere sodyum girişini inhibe eder (7,16,27).

Son dönem böbrek yetersizlikli çocuklarda plazma ANP konsantrasyonları yüksektir(14). Aynı sonuç adult böbrek yetersizliklerinde de tesbit edilmiştir(26). Hemodializle ultrafiltrasyon yapıp volüm azalması oluşturulunca plazma ANP seviyesi düşer (28,29).

ANP'nin böbrek üzerine etkisi ile natriürezis meydana getiren mekanizmalar Şekil 1'de gösterilmiştir(27).



ANP'İN NATRİÜREZİS MEYDANA GETİRİCİ MEKANİZMALARI

ŞEKİL 1

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDİN DÜZ KAS ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

ANP, daha önceden daralmış büyük arterlerin düz kaslarını ve bağırsak düz kaslarını gevşetir (6,27).

ANP vertebral, femoral, karotid veya koroner arterlere göre renal arterler üzerinde daha çok vazodilate edici etkiye sahiptir. Damar düz kasındaki bu gevşeme c-GMP ve özellikle guanilat siklaz aktivitesinde artışla sağlanır(7).

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDİN RENİN-ANGİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

ANP'nin intravenöz verilmesiyle belirgin ve geriye dönüşümlü olarak renin sekresyon hızı, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron seviyesi azalır(9,16,30). Renin sekresyonundaki düşüşün mekanizması tam bilinmemekle birlikte GFR'de ki artışla makula densa'da meydana gelen sodyum konsantrasyonunda yükselme başlıca neden olarak bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir(16). Plazma aldosteronunun ise iki sebeple düştüğü kabul edilmektedir:

- 1- Plazma renin ve angiotensin II.'de azalma,
- 1- ANP'nin adrenal zona glomeruza'da ki reseptörleri yoluyla aldosteron sekresyonunu direkt inhibe etmesi(7).

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDİN KARDİYOVASKULER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

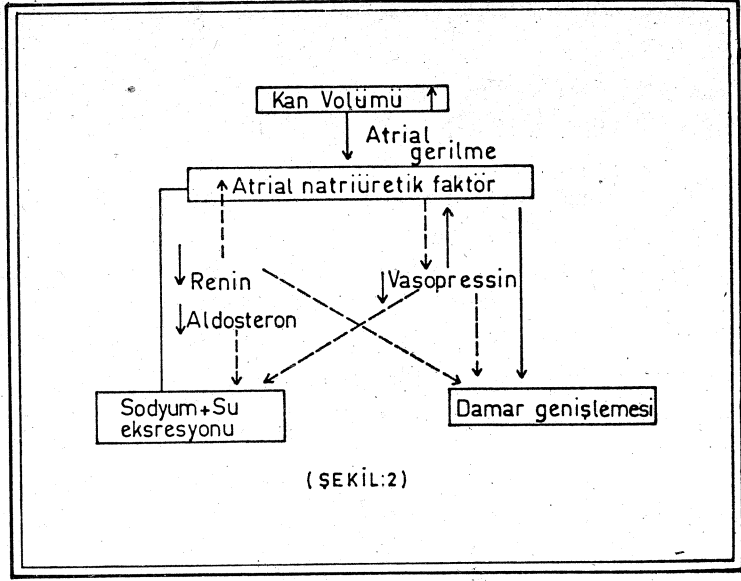
ANP, konjestif kalp yetersizlikli hastalara verildiği zaman kardiyak output, kardiyak indeks, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve ejeksiyon hızında belirgin bir artışla birlikte sağ atrium ve pulmoner arter basınçlarında düşüş meydana geldiği gösterilmiştir(31).

Konjestif kalp yetersizliğinde ANP, aldosteron, pulmoner wedge (kama) basınç, kardiyak indeks ve sistemik damar direncinde değişiklikler meydana getirir (9).

Sol ventrikül end-diyastolik basınç ve atrial çapta artışın olduğu kardiyak dekompanseasyon durumlarında ANP sistemi kronik olarak aktive olur (32). Atrial basınçta artışa sebep olan atrial fibrilasyon, atrial taşikardi gibi durumlarda ANP kanda yükselir (6,24,25).

Esansiyel hipertansiyon ve renovasküler hipertansiyonda plazma ANP düzeyleri incelenmiş ve yaş arttıkça esansiyel hipertansiyonlularda ANP düzeyinin nor-

motensiflere göre daha anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir. Renovasküler hipertansiyonlular ise normotensiflere göre daha yüksek plazma ANP'sine sahiptir (4,33). ANP kan basıncında düşüş meydana getirir. ANP'nin uzun süre düşük dozda infüzyonu esansiyel hipertansiyonlu hastalarda semptomatik hipotansiyon meydana getirebilir(31,34). Şekil II'de konjestif kalp yetersizlikli hastalarda ANP'nin etkileri özetlenmiştir (35).



ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Merkezi sinir sistemi(MSS) üzerinde ANP'ye ait bağlanma yerlerinin beyinde subfornikal organ, median eminens, area postrema, nukleus traktus solistarius ve 3. ventrikülün ön bölümünü içine alan hipotalamik bölge olduğunu yukarıda belirtmiştik. Bunlardan nukleus traktus solistarius,area postrema, 3. ventrikülün ön bölümü renine bağlı hipertansiyonun gelişmesinden ve kontrolünden sorumludurlar.

Subfornikal organ ise tuz ve su dengesiyle birlikte kan basıncının MSS'de ki kontrol yerleridir(7). Bunlardan başka ANP reseptörlerinin bulunduğu MSS' de ki choroid plexus, silier cisim, pia mater gibi yerleri ANP etkilediği zaman vücut su ve elektrolit dengesiyle birlikte serebrospinal sıvı üretim hızı düzenlenir (20,36).

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

ANP ile hormonlar arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. ANP'nin sentez ve sekresyonunun glukokortikoidler(deksametazon vb.), androjenler (testosteron vb.) ve tiroid hormonları, (T3,T4) gibi multihormonal kontrol altında olduğu araştırmalarda tesbit edilmiştir(2). ANP, kardiyovasküler sistem içinde bu hormonların biyolojik etkilerinin pekçoğunun düzenleyicisidir(2).

Sodyum, volüm veya kan basıncı üzerinde etkili olan hormonlarla ilişkisi araştırılan ANP'nin plazma arginin vazopressin seviyesini düşürdüğü tesbit edilmiştir. Plazma noradrenalin seviyesini yükselttiği, aldosteronun adrenal zona glomerulozadan salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir(31).

SONUÇ

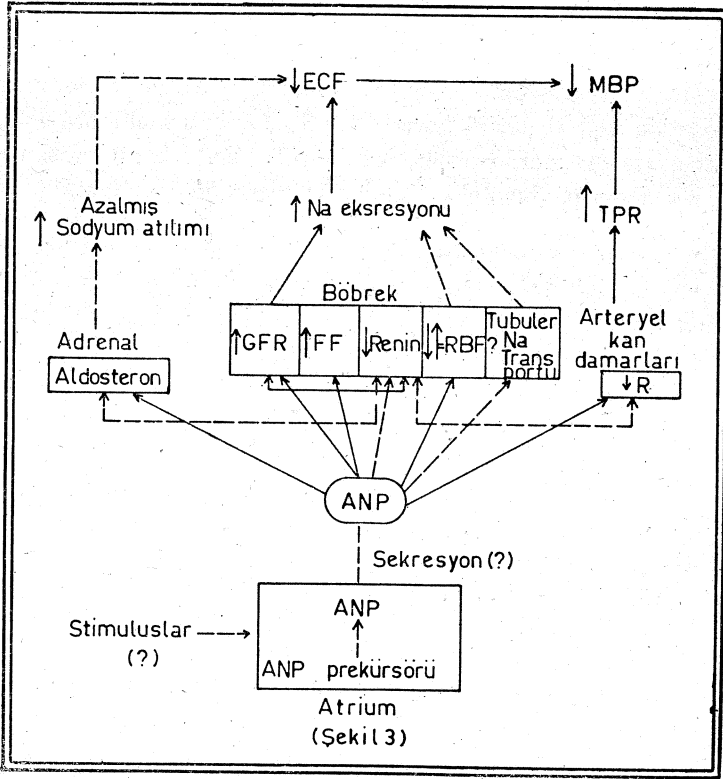
ANP, kalbin atriumlarından salınan natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptid hormondur.

ANP insan atrial kas hücrelerinden plazmaya 28 aminoasit ihtiva eden bir peptid şeklinde salınmaktadır. Moleküler ağırlığı 3085,5 daltondur ve normal insan plazmasında 65ng/L konsantrasyonunda bulunur. Böbrek içinde mesangial hücreler ve glomerullerde, MSS'nin çeşitli yerlerinde, trombositlerde, düz kaslarda, adrenal zona glomeruloza'da ANP'e ait reseptörler tesbit edilmiştir. Sağ atrial basıncı artıran fizyolojik ve fizyopatolojik durumlarda ANP plazmaya salınmaktadır.

Böbrekte GFR'yi, idrar akım hızını, sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum atılımını artırır. Afferent arterioller direnci artırır, efferent arterioller direnci ise azaltır. Kronik böbrek yetersizliğinde plazma ANP'si yüksektir. Hemodiyalizde ultrafiltrasyonla volüm azaltılınca ANP seviyesi düşer. Daha önceden daralmış damar düz kaslarını gevşetir. Renin ve aldosteron sekresyonunu inhibe eder. Kardiyak output, kardiyak indeks, atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonunda artış ile sağ atrium ve pulmoner arter basınçlarında düşüş meydana getirir. MSS'deki reseptörleri yoluyla ANP, su-elektrolit ve kan basıncı üzerindeki etkilerini gerçekleştirir. Glukokortikoidler, androjenler ve tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini düzenler. Plazma vazopressin seviyesini düşürür.

Üzerinde pekçok araştırmaların yapılmaya devam edildiği ANP hakkında bilinmeyenler yinede pekçoktur. İleride yapılacak ve yapılmakta olan çalışmalarla pekçok hastalığın tedavisinde bu peptidin ilaç olarak kullanılması belki mümkün olacaktır.

Şekil III'de ANP'nin özellikleri özetlenmiştir(16).



Şekil III : ECF : Ekstrasellüler sıvı
 MBP : Ortalama kan basıncı.
 TPR : Total periferik direnç.
 FF : Filtrasyon fraksiyonu.
 RBF : Böbrek kan akımı.
 R : Direnç.

SUMMARY :

ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE

Atrial natriuretic peptide (ANP), a potent natriuretic and diuretic peptide of which endogenous release is associated with volume expansion.

It is recently became available as an interesting tool to study volume homeostasis and renal sodium handling in a variety of clinical and experimental conditions.

The physiological roles of atrial natriuretic peptide is not clear. Than we discussed this subject.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Rinne, A, Teenaho O, Jarvinen M. Atrial natriuretic polypeptides in the specific atrial granules of the rat heart: Immunohistochemical and immunoelectron microscopical localization and radioimmunological quantification. *Acta histochem.* 80: 19-20, 1986.
- 2- Matsubara, H, Hirata Y. Effects of Steroid and Thyroid hormones on-synthesis of Atrial Natriuretic Peptide by cultured Atrial myocytes of rat. *Biochemical and Biophysical Research communications*, 145: 336-343, 1987.
- 3- Sterzel, R, Luft C, Lang E. Effects of atrial natriuretic factor in rats with renal insufficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 110: 63-68, 1987.
- 4- Larochelle, P, Cusson R, Gutkowska J. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension, *British Medical Journal*, 294: 1249- 1251 1987.
- 5- Chabrier, P, Poubert P, Braquet P. Specific binding of atrial natriuretic factor in Brainmicrovessels. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84: 2078, 1978.
- 6- Ackermann M. Atrial natriuretic peptide localization in the Human Heart, *JAMA* 256: 1048, 1986.
- 7- Genest J. Atrial natriuretic factor, *Circulation* 75 (Suppl. I) I-118 1987.
- 8- Marumo F, Sakamoto H, Ando K. A Highly sensitive Radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide(ANP) in human plasma and urine, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 137: 231-236, 1986.
- 9- Cody, J, Atlas A, Laragh J. Atrial natriuretic factor in normal subjects and Heart Failure Patients, *J. Clin. Invest.* 78: 1362, 1986.
- 10- Nishiuchi T. Radioimmunoassay for atrial natriuretic peptide: Method and results in normal subjects and patients with various diseases, *Clinica. Chimica. Acta* 159: 45-57, 1986.
- 11- Saxenhofer H, Gnadinger M. Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure, *Kidney International* 32: 554, 1987.
- 12- Strom T, Weil J. Platelet receptors for atrial natriuretic peptide in man, *Life Sciences* 40: 769-773, 1987.

- 13- Imada T, Takayanagi R. Identification of a peptidase which processes atrial natriuretic factor precursor to its active form with 28 aminoacid residues in particulate fractions of rat atrial homogenate, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 143: 587-592, 1987.
- 14- Gnadinger M, Saxenhofer H. Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure *Kidney International* 32: 554-561; 1987.
- 15- Pai S, Cutler R. Atrial natriuretic peptide A Minireview Part I, *Dialysis Transplantation* 17: 190-191, 1988.
- 16- Maack T, Rose M, Camargo F. Atrial natriuretic factor: Structure and functional properties, *Kidney International* 27: 607-615, 1985.
- 17- Laragh J. Atrial natriuretic hormone, Renin-Aldosterone system and blood pressure electrolyte homeostasis, *The New England Journal of Medicine* 313: 1330-1340, 1985.
- 18- Kreisberg J, Synthetic Atrial Peptide (AP II) fails to inhibit inositol Triphosphate (IP 3) release and contraction induced by vasopressin (V) in cultured mesangial (MS) cells, *Kidney International* 31: 277, 1987,
- 19- Butlen D. Atrial natriuretic (ANP) receptors along the nephron, *Kidney International* 31: 262, 1987.
- 20- Mantyh C. Localization of specific binding sites for atrial natriuretic factor in the central nervous system of rat, guinea pig, cat and human, *Brain Research* 412: 329-342, 1984.
- 21- Morii N, Itoh H. Atrial natriuretic polypeptide in spinal cord and autonomic ganglia, *Biochemical and Biophysical Research communications* 145: 196-201, 1987.
- 22- Akabane S. Release of atrial natriuretic polypeptide by graded right atrial distension in anesthetized dogs, *Life Sciences* 40: 119-125, 1987.
- 23- Stummvoll H. Human atrial natriuretic peptide in various degrees of renal insufficiency, *Kidney International* 31: 128, 1987.
- 24- Wencker M, Lechleitner P. Early decrease in atrial natriuretic peptide in acute Myocardial Infarction, *The Lancet* I: 1369, 1987.
- 25- Miller W, Edwards B, Zimmerman R. Dissociation between atrial natriuretic factor and renal sodium excretion (uNa V) in response to tachycardia in the dog, *Kidney International* 31: 280, 1987.
- 26- Albano J, Raman G. Atrial natriuretic peptide in adults on Haemodialysis, *Nephrology Dialysis Transplantation* 1: 128-129, 1986.

- 27- Pai S, Cutler R, Pettis J. Atrial natriuretic peptide: A Minireview Part II, Dialysis Transplantation 17: 262-264, 1988.
- 28- Riska C, Tikkanen I, Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide as an indicator of volume and cardiac state in haemodialysis patients, Nephrology Dialysis Transplantation 1: 128, 1986.
- 29- Zoccali C, Ciccarelli M, Mallamaci F, Delfino D. Alfa-Human atrial natriuretic peptide in chronic renal failure: Relationship with body fluid volume status, Nephrology Dialysis Transplantation 1: 128, 1986.
- 30- Tulassay T, Rascher W. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome, Kidney International 31: 1391, 1987.
- 31- Tang J, Xie, C, Xu C, Therapeutic actions of Alfa-Human atrial natriuretic polypeptide in 16 clinical cases, Life Sciences 40: 2077-2086, 1987.
- 32- Mendez R, Pfeffer J, Ortola F. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) is elevated in rats with myocardial infarction and faulure independent of sodium intake, Kidney International 31: 2709, 1987.
- 33- Kohno M, Yasunari K, Matsuura T. Circulating atrial natriuretic polypeptide essential hypertension, Am. Heart J. 113: 1160-1163, 1987.
- 34- Janssen W, Long, P. Effect of humanatrial natriuretic peptide on blood pressure after sodium depletion in essential hypertension, British Medical Journal 293: 351-353, 1986.
- 35- Cohen J, Harrington J, Kassirer J, Madias N. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure, Kidney International 31: 1402-1415, 1987.
- 36- Steardo L, Nathanson J. Brain Barrier Tissues end organs for atriopeptins, Sciences 235: 470-473, 1987.