

Atrial Basınç Değişikliklerinin ve Kardiak Sinirlerin Plasma Atrial Natriüretik Peptid Seviyesine Etkisi

THE EFFECT OF ATRIAL PRESSURE CHANGES AND CARDIAC NERVES ON
PLASMA ATRIAL Natriüretic PEPTID LEVELS

Dr. Nihat OKÇU* Yard.Doç.Dr. Hikmet KOÇAK**, Yard.Doç.Dr. Arif YILMAZ*,
Doç.Dr. Ebubekir BAKAN***, Doç.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU*

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, **Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi, ***Biyokimya ABD, ERZURUM

ÖZET

14 köpek üzerinde atrial basınç değişiklikleri ve kardiak sinirlerin plasma atrial natriüretik peptid (ANP) üzerine olan etkisi araştırıldı. Köpeklerin yedisinde kardiak sinirler uzaklaştırıldı. Diğer yedisinde kardiak sinirlere dokunulmadı. Daha sonra her iki grupta deneysel olarak mitral obstrüksiyonu oluşturuldu. Deneyin ikinci safhasında mitral obstrüksiyon ortadan kaldırılarak her iki grup köpeğe 1 ml/kg/dk olacak şekilde kanatma işlemi uygulandı. Atrial basınçlar normalin altına düşürüldü. Deneyin her safhasında plasma ANP seviyeleri ölçüldü.

Netice olarak plasma ANP'si her iki grupta atrial basınç değişikliklerine paralel olarak deneyin ilk safhasında yükselme gösterirken, deneyin ikinci safhasında normalin altına düştü. Kardiak sinirlerin plasma ANP'si üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Atrial natriüretik peptid (ANP), Atrial basınç, Kardiak denervasyon

T Klin Kardiyoloji, 1991;4:105-109

Memeli atrium myositlerinin endokrin hücreler gibi içinde büyük sayıda granül ihtiva ettiği yıllarca önce dikkati çekmiştir (1,2). Daha sonraki çalışmalarda bu granüllerin bir çeşit peptid ihtiva ettiği ve vücut sıvıları ile kan basıncının homeos-

Geliş. Tarihi: 12.10.1990

Kabul Tarihi: 30.1.1991

Yazışma Adresi: Dr. Nihat OKÇU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları, ERZURUM

SUMMARY

We researched the association of the plasma atrial natriuretic peptide (ANP) levels with atrial pressure changes and cardiac nerves in 14 dogs. The dogs were divided into two groups. Each group contained 7 dogs. In the second group, cardiac denervation was performed. Left atrial pressure was increased by making partial mitral obstruction in both groups. In the second stage, after atrial pressures were decreased to previous values, the dogs were bled. Eventually, atrial pressures were decreased below the normal value. Plasma ANP levels and, right and left atrial pressures were determined in all stages.

It was concluded that plasma ANP is released from the atria by a direct effect of stretch of the atrial wall, and that there was no specific effect of cardiac nerves on ANP release.

Key Words: Atrial natriuretic peptide, Atrial pressure, Cardiac denervation

Turk J Cardiol, 1991, 4:105-109

tasisinde önemli fonksiyonu olduğu ortaya konulmuştur (3). En sık atrial natriüretik peptid olarak bilinen bu hormonun kan seviyesini düzenleyen faktörler tam olarak bilinmemekle beraber bir çok raporda ANP salgılanmasında en önemli uyarıcı mekanizmanın atrial basınç ve gerilimin olduğu bildirilmiştir (4,5). Bu etki direkt veya indirekt mekanizmalarla olabilmektedir (6).

Bu çalışmada atrial basınçların çeşitli seviyelerinde ve kardiak sinirlerin uzak-

laştırılmasında ANP salgılanmasında meydana gelebilecek değişiklikleri araştırdık.

MATERYAL VE METOD

14 köpek (vücut ağırlıkları 18.0 ± 4.2 kg olan) üzerinde çalışma yapıldı. Köpekler yedişerden iki gruba ayrıldı. Her iki gruba 30 mg/kg sodyum thiopentone (pentotal) ile uyutularak entübe edildi. %35 O₂ ve %65 azot karışımı gaz ile "ohio" marka anestezi cihazı ile ventile edildi. Sol femoral arter ve vene kateter yerleştirilerek arteriel takip KA-435 petaş monitörü ile izlendi. Sol 4. interkostal aralıkta lorakotomi yapıldı. 1. gruba kardiak sinirlere dokunulmadı. 2. gruba kardiak denervasyon yapıldı. Kardiak denervasyon Randall (7)'m larif ettiği metotla yapıldı. Önce sol torasik vagus gevşek olarak bağlandı, daha sonra vena kava superior 3. kaburga seviyesinde hafifçe ekarla edilerek sağ torasik vagus bulunarak bağlandı. Stellare ganglionale scrbestleştirilerek 1/3 ali kısmı ve torasik sempatik zincirlerde gevşek olarak bağlandı. Aynı işlem özofagus ekarla edilerek retroplevral bölgeden geçirilip sağ stellar ganglionun görülebilir kısmı içinde yapıldı. Bu işlemlerden sonra perikart açıldı. Ventrolateral kardiak sinire ulaşmak için sol superior pulmoner venin perikartla birleşme yerinin hemen altından girilerek bağlandı. Ana pulmoner arter ile aort arasındaki dokuların disseksiyonu yapılarak buradaki sinirler ve pulmoner arter adventisiasındaki küçük sempatik sinirler kesildi. Şekil 2'de kardiak denervasyonun peripulmoner görünümü şematize edilmiştir (Rondall 1980, lit.7). Kalbin sağ taraf denervasyonu için vena kava superior perikarda yapıştığı yerden ayrıldı. Bu bölgedeki vena.azigoz etrafındaki dokular disseke edildi, sinir lifleri bağlandı.

Denervasyon etkili olup olmadığını anlamak için 24 mg/kg nitrogliserin verilerek arteriel basınç ve kalp hızındaki değişiklikler gözlemlendi. Bir köpek hariç diğerlerinde kan basıncı ve kalp hızında önemli bir değişiklik olmadı. Denervasyon işlemi tamamlandıktan sonra sağ atrium appendiksi yoluyla pulmoner artere termodilüsyon kateteri, sol atrial appendiksi yoluyla sol atriuma cerrahi eldiven parmaklığından yapılmış balonlu kateter yerleştirildi. Kardiak output ve koroner perfüzyon basınçları, pulmoner basınç ve triple index ölçümleri Com-1 Amerikan Edwards Kardiak output ve HX-PG 1 Epson Computer yardımıyla hesap edildi.

Her iki gruptan anesteziden hemen sonra, cerrahi işlem öncesinde femoral venden çalışma için kan alındı. Sol atriumdaki balon her iki grupta şişirilerek kısmi mitral obstrüksiyon oluşturulup sol atrial basınç artırıldı. Femoral venden kan örnekleri alındıktan sonra balon söndürüldü. Atrial basınç önceki seviyesine düştükten sonra her iki gruptan kan alınmaya başlandı. Kan alma işlemine 30 ml/kg oluncaya kadar devam edildi. Atrial basınçlar devamlı kontrol edildi.

Alınan kan örneklerinin plasması ayrıldıktan sonra -20 derecede derin dondurucuda muhafaza edildi. ANP radyoimmunoassey metoduna göre çalışıldı. Hemodinamik parametreler 5 dk'da bir kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmelerde Student's t-testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Tablo 1'de her iki hayvan grubunda anesteziden hemen sonra, kısmi mitral obstrüksiyon ve hemoraji esnasında bulunan değerler görülmektedir. Şekil 1'de kısmi mitral obstrüksiyon esnasındaki, Şekil 3'de kanatma anındaki atrial basınçlar, ANP, kalp hızı ve kan basıncı değerleri şematize edilmiştir. Şekil 2'de ise kardiak denervasyon peripulmoner görünümü kabaca şematize edilmiştir.

Kısmi mitral obstrüksiyon yapıldıktan sonra 3 dk içerisinde sol atrial basınç her iki grupta yaklaşık olarak önceki değer 4 misline yükselmiştir (1.

Tablo 1. Kardiak Denervasyon Yapılan (Grup 2) ve Yapılmayan (Grup 1) Gruplardaki Deney Öncesi ve Deney Esnasındaki Bulgular

P a r a m e t r e	Grup	Kısmi mitral darlık	HerrorDji			Ce-e / - : e* pa' . e"e'e'
			10'	23'	>3C	
Sol atrial basınç(mm Hg)	1	23,2i 16	4±-,-	1,7;2,6	-2:0.4	-'.4i * i
	2	2 22 - 0,-	32 -28	r.;	c,e,e,2	
Sağ atrial basınç(mm Hg)	1	3 2 - 3,6	15 t 08	2 3 i l "	3,05*0,32	25*
	2	2,8-0,4	13 i 0,4	05 * O.	0,20*0,-0	
Kalp hızı/dk	1	14 0 - 9	128 i 8	1 3 1 C	9	122 - - :
	2	124 t 4	122 t 4	1 2 , i 3	1 2 - - 6	
Arteri el basınç(mm Hg)	1	11 2 s 22	116 ± 11	110*05	* 36*2-	* / - - :
	2		114 - ; :	'2% - - ; :		
Kardiak o. il pu t l t / d k	1	1,7 2 - 3,02			1,68*0,21	* e - - 13 2 , 1 - ç t - -
	2	1,74*0,04			1,62*0,03	
Hematokrit(%)	1		34 - 0,9	362 *2,1	3 6 5 *2	3b * - -
	2		35«»'	3 E * - ; :		
A N P pg/ml	1	12 2,4 t 6,1	72*1,3	i ^ s ; »	52 - 3,2	*6,2 * ' '
	2	124 14,2	10 - 32	52 - 3S	53 - 1,6	

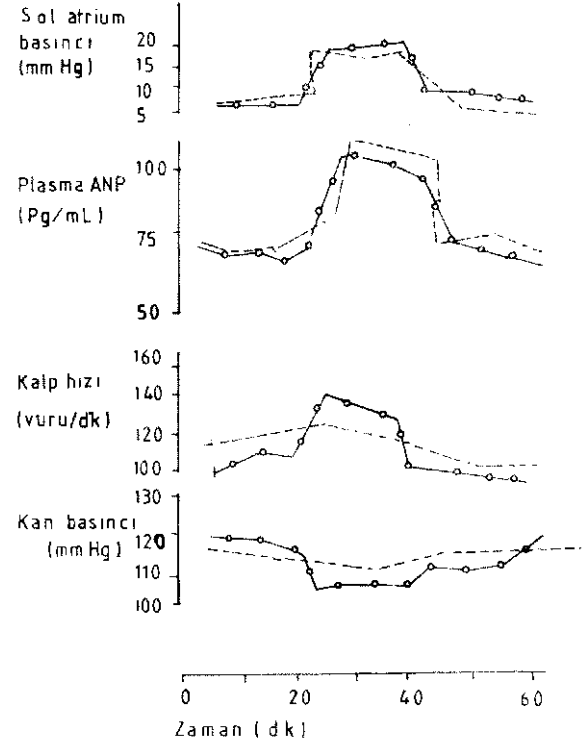
grupla 23.2 ± 1.6 mmHg, 2. grupta 22.2 ± 0.4 mmHg ($p < 0.025$). Bu esnada bakılan ANP değeri sırasıyla $122,4 \pm 6.1$ pg/ml ve 124 ± 4.2 pg/ml bulundu ($p < 0.05$). Atrial basınç yükselmesini takiben 10 dk içerisinde bakılan ANP seviyelerinde ilk 3 dk'da bakılan ANP seviyesinden önemli bir farkı yoktu (123 ± 3.2 pg/ml ve 126 ± 2.4 pg/ml). Bundan sonra her iki grupta atrial balon söndürüldü. Atrial basınçlar her iki grupta 2 dk içerisinde normale döndü. Basınçlar normale döndükten 20 dk sonra bakılan ANP seviyeleri 1. grupta 88 ± 2.4 pg/ml, 2. grupta 82 ± 2.8 pg/ml bulundu. Deneyin son safhasında her iki grupta kanatma işlemi yapılmış olup, kanatmanın 10 dk'sında atrial basınçlar deneyin başında bulunan değerlerin altına düşmeye başladı. Kanatmanın 20 dk'sında yaklaşık 350 ml kadar kan alındığında bakılan atrial basınçlar: 1. grupta sol atrial basınç; 1.7 ± 0.8 mmHg, sağ atrial basınç 0.3 ± 0.1 mmHg 2. grupta sol atrial basınç 1.0 ± 0.4 mmHg, sağ atrial basınç 0.5 ± 0.1 mmHg bulundu. Bu esnada bakılan ANP seviyeleri ilk grupta 54 ± 2.4 pg/ml, 2. grupta 52 ± 2.8 pg/ml bulundu (her iki grupta $p < 0.05$). Diğer bulgular (kalp hızı, arteriel basınç, kardiyak output ve hematokrit) Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de görüldüğü gibi ANP seviyesi her iki grupta; kısmi mitral obstrüksiyon oluşturulunca artan atrial basınca bağlı olarak önceki değere göre anlamlı olarak yükselmiştir ($p < 0.05$). Yine kanatma işleminden sonra atrial basınçlar her iki grupta düşmüş olup plasma ANP seviyesinde buna paralel olarak hem ilk hemde ikinci değere göre anlamlı şekilde düşmüştür ($p < 0.05$). Bulgularda 1. ve 2. grup arasında kalp hızı hariç önemli bir fark yoktu ($p > 0.05$). Kalp hızı 1. grupta 2. gruba göre gerke kısmi mitral obstrüksiyon gerekse hemoraji esnasında anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.0005$ ve 0.025).

TARTIŞMA

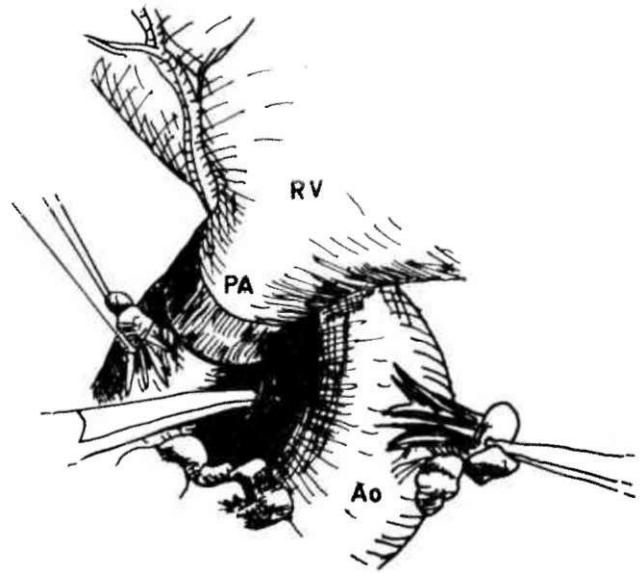
Köpek atriumundaki ANP'nin natriüretik etkisi diğer memelilerin ANP'sinde benzerlik göstermektedir. İnsan ANP'sinin C-terminalindeki amino asit dizilimi köpek ANP'sinin C-terminalindeki aminoasit dizilimine benzer (8,9).

ANP'nin salgılanma mekanizması kesin bilinmemekle beraber daha çok atrial basınç artışı ve gerilimi ile direkt veya nöro-humoral mekaniz-

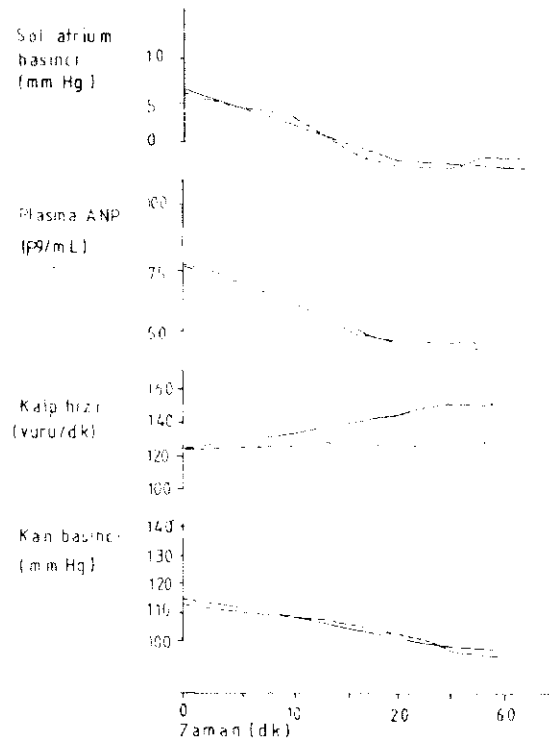
maların atrial reseptörleri uyarmasıyla indirekt bir ilginin olduğu üzerinde durulmaktadır (10-13). Ledsome (4), ANP salgılanmasında atrial reseptörlerin atrial distansiyondan etkilenmediğini bildirmiştir.



Şekil 1. Kısmi Mitral Obstrüksiyon Esnasındaki Parametrelerin Grafik Olarak Görünümü



Şekil 2. Kardiyak Denervasyonun Peripulmoner Görünümü



Şekil 3. Hemoraji Esnasında Parametrelerin Grafik Olarak Görünümü

Biz çalışmamızda atrial basınç değişikliklerinin ANP seviyesi üzerine etkisini araştırmak için hayvanlarda kısmi mitral darlığı ve bunu müteakip kanama husule getirerek atrial basıncı değiştirdik. Atrial basınç (sol taraf) yaklaşık olarak baştakinin 4 misline çıkarıldığında plasma ANP seviyeside 3-4 dk içerisinde yükseldi ($76,2 \pm 3,8$ pg/ml'den $122,4 \pm 6,1$ pg/ml'ye, $p < 0,05$). Çalışmamızda kardiyak denervasyon yapılan grupta yapılmayan grup arasında ANP seviyesinde önemli bir fark tesbit edilemedi. Ledsome ve Arkadaşları (14) da kısmi mitral obstrüksiyonu yaptıkları köpeklerde ANP'nin plasma seviyesinin yükseldiğini, ancak bu yükselmenin vagotomi yapılmış veya beta adrenerjik blokajı yapılmış köpeklerden farklı olmadığını göstermişlerdir. Sonnerberg ve Veres (15) alfa reseptör aktivasyonunun sıçanlarda ANP salgılanmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Diğer araştırmacılar (16-18) taşikardi ile ANP salgılanmasının arttığını bildirmişlersede, bu artış taşikardinin atrial basınç ve gerilimi artırması ile ilgili

olabilir. Çalışmamızda 1. grupta hemorajiden sonra taşikardi oluşmasına rağmen ANP seviyesinde düşme görülmesi, ANP salgılanmasında kalp hızının değil atrial basıncın etkili olduğunu göstermektedir.

Atrial balon söndürüldükten sonra ANP 10 dk'da düşmeye başlamış 20 dk'da önceki değerine düşmüştür. ANP'nin ilk değerine gelmesinin, yükselmesinden daha uzun sürmesi onun bioaktivitesi ve klirensi ile ilgili olabilir.

Kanatma işlemini takiben 10 dk'da atrial basınçlar düşmeye başlamış ve 20 dk'da sol atrial basınç ilk değerinin 4 misli altına düşmüştür. Kanatmanın ilk 10 dk'sında ANP seviyesi düşmeye başlamış 20 dk'da her iki grupta pik seviyeye ulaşmıştır. Bundan sonra kanatma işlemi devam etmesine rağmen her iki grupta ANP seviyesinde daha fazla bir düşme görülmemiştir. 1. ve 2. grup arasında ne atrial basınçlarda nede ANP seviyesinde istatistikî yönden anlamlı bir fark görülmemesi, kardiyak sinirlerin ANP salgılanmasına spesifik bir etkisi olmadığını gösteriyordu. Kihara (19), guanethidinle tedavi altına aldığı sıçanlarda ve kontrol grubunda şalin infüzyonu yapmış ve iki grupta da ANP seviyesini yüksek bulmuştur. Haas ve arkadaşları da (20) parasempatik sinir sistemi ve otonomik ganglionların akut blokajının volüm ekspansiyonuna bağlı ANP yükselmesine bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Plasma ANP seviyesinin kanamanın belirli bir seviyesinden sonra etkilenmemesi onun basal bir seviyede iken atrial basınç daha fazla düşmeye devam etse bile artık etkilenmediğini gösteriyordu. Bu özellik diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (21,22).

Kısmi mitral obstrüksiyon ve kanama esnasında kalp hızında 1. grupta artış olmasına rağmen, 2. grupta olmaması kardiyak denervasyonun etkisine bağlandı. Yine kanamaya rağmen her iki grupta hematokritte önemli bir düşme olmaması splenik kontraksiyona ve kanamanın erken safhasında intravasküler alana yeterli sıvı geçmemesi ile ilgilidir.

Sonuç olarak; atrial basınç değişiklikleri ile ANP seviyesi arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Buna karşın kardiyak sinirlerin plasma ANP seviyesine bir etkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Kisch B et al: Electron microscopy of atrium of heart quines pig. *Exp Med Surg*, 1956, 14:99-112.
2. Jamieson JD, Palede GB: Specific granules in atria muscle. *J Cell Biol*, 1964, 23:151-72.
3. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Joyce SL, Gilchrist NL: Renal, hemodynamic, and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusion in normal man, and effect of sodium intake. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63:946.
4. Ledsome JR, Wilson N and et al: Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Can J Physiol Pharmacol*, 1985, 63:759-42.
5. Synhorst DD and et al: Atrial distension of isolated rabbit hearts and release of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol*, 1988, 225 (2 pt 2).
6. Lung RE, Tholken II and et al: Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*, 1985, 314:264-6.
7. Randall WC, Kaye MP, Thomas JX, Barbe MJ: Intrapericardial Denervation of Heart. *Clin and Lab Invest*, 1980, 29:101-9.
8. Oikawa S, Imal M, Inuzuka C and et al: Structure of dog and rabbit precursors of atrial natriuretic polypeptides deduced from nucleotide sequence of cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985, 132:892-9.
9. Matsud II et al: Molecular biology of atrial natriuretic peptides. *Endocrinol Metab Clin North. Am*, 1987, 16:43-61.
10. Dietz JR: Release of natriuretic factor from rat heartlung preparation by atrial distension. *Am J Physiol*, 1984, 247:R1093-6.
11. Raine AEG, Erne P, Bürgisser E, Müller FB, Bolli P and et al: Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1986, 315:533-7.
12. Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, Ozawa T, Arai O, Isibashi M, Yamaji T: Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. *J Clin Endoc Metab*, 1986, 63:823-7.
13. Yamasaki Y et al: Effects of oral water load and intravenous administration of isotonic glucose, hypertonic saline, mannitol and furosemide on the release of atrial natriuretic peptide in men. *Acta Endocrinol*, 1988, 119:269-76.
14. Ixdsome JR, Wilson N, Rankin AJ, Gurneya GA: Time course of release of atrial natriuretic peptide in the anaesthetized dog. *Canad J Of Physiol and Pharmacol*, 1986, 64:1017-21.
15. Sonnenberg II and Veress AT: Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 124:443-9.
16. Tikkanen I, Fyrquist K, Metsarinne and Leidenius R: Atrial natriuretic peptide in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Lancet*, 1985, 11:40-1.
17. Rankin AJ, Courneya CA, Wilson N and Ledsome JR: Tachycardia releases atrial natriuretic peptide in the anesthetized rabbit. *Life Sci*, 1986, 38:1951-7.
18. Kojima S et al: Physiologic changes during supraventricular tachycardia and release of atrial natriuretic peptide. *Am J Cardiol*, 1988, 62:576.
19. Kihara M, Nakao, Morii N, Sugawara A and et al: Responses of plasma atrial natriuretic polypeptide to isotonic volume expansion in conscious spontaneously hypertensive and chronically guanethidine-treated rats. *J Hypertension*, 1986, 4(Supp 13):321-4.
20. Haass M, /ukowska-Grojec Z, Kopin IJ, Zamir N: Role of autonomic nervous system and vasoactive hormones in release of atrial natriuretic peptides in conscious rats. *J Cardiovas Pharmacol*, 1987, 10:424-32.
21. Ogawa K, Smith AF, Hodsman GP, Jackson B, Woodcock EA, Johnston CI: Plasma atrial natriuretic peptide: Concentration and circulating forms in normal man and patients with chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1987, 14:95-102.
22. Pamela G, Geer, Bin C, Wang, Gloria FG, RobertJ, Leadley RR and Kenneth E. Goetz: Effect of hemorrhage on plasma atriopeptin levels in conscious dogs. *Proc Of the Soc for Exper. Biology and Med*, 1988, 187:3:327-34.