

Atrial Natriüretik Faktör

Serdar KULA*

* Arş.Gör.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, ANKARA

TARİHÇE

1980'li yıllardan beri atrial miyositlerde sekretuar granüllerin bulunduğu ve bunların yoğunluğunun sıvı dengesi, atrial gerilme ile değişikliklere uğradığı, diürez ve natriüresi sağladığı ve renin-aldosteron, vazopressin salınımını baskıladığı bilinmektedir.

1961 yılında VVerdener, anestezi altındaki köpeklerde dolaşımdaki yüksek miktarlardaki aldosteron ve vazopressin bulunmasına ve GFR'nin azalmış olmasına karşın, serum fizyolojik infüzyonunun idrar çıkımını ve idrarda sodyum atılımını arttırdığını gösterdi (1). Bu olayların, henüz tanımlanmamış üçüncü bir faktöre bağlı olabileceği ileri sürülmüştü. Bu üçüncü faktör üzerinde yapılan çalışmalarla, dikkatler natriüretik hormon olarak adlandırılan bir mediyatör üzerine yoğunlaştı. O dönemlerde bu mediyatör/mediyatörler kimyasal olarak tanımlanmamış olmasına karşın, bir hormon ya da hormon grubunun Na-K ATPaz enzimini inhibe ederek etki gösterdiğine inanılıyordu ve kaynağı belli değildi.

Kırk yıl kadar önce Kisch, memelilerin ventriküllerinde bulunmayıp atrial hücrelerinde bulunan granülleri elektron mikroskopu ile göstermiş (2), bundan on yıl kadar sonra Jamieson ve Palade tarafından da aynı granüllerin varlığı doğrulanmıştır (3).

Şaşırtıcıdır ki, önceleri Kisch, ardından Jamieson ve Palade'ın bu granülleri göstermesine, VVerdener'in gözlemlerine karşın sekretuar fonksiyonları olduğu bilinen bu granüller, aynı yıllarda Henry ve Gauer'in atrial distansiyonun böbrek üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmaları olduğu halde yeterince ilgi çekmemiştir.

1970'li yıllarda tuz ve su dengesindeki değişikliklerin atrial granüllerin morfolojisini etkilediğinin izlenmesiyle, bu granüllerin su ve tuz dengesinde rol oynayabilecekleri düşünülmüş ve bundan kısa bir süre sonra da de Bold ve arkadaşlarının atrial ekstrelerin hipotan-

sif ve natriüretik etkisi, ardından da aktif peptid tanımlanmıştır.

Her yıl hakkında 900'den fazla makale yayınlanması ANP'in hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların tedavi protokolünde kısa zamanda yer alma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

SENTEZ VE SALINIM

insanlarda preprohormon geni 1 numaralı kromozomun kısa kolundadır. Bu genin ekspresyonu hem glikokortikoidler, hem de tiroid hormonlarınca etkilendir.

Preprohormon, 149-153 aminoasitden (insanlarda 151 aminoasit, 15 kdalton) oluşur ve bir hidrofobik sinyal peptidi taşır. Bu peptidin ayrılması ile 126 aminoasitlik prohormon oluşur ve atriumlardaki miyositlerde depolanır.

Atrial gerilme, artmış atrial basınç, atrial taşikardi ve artmış ozmolalite gibi nedenlerle, prohormonun 28 aminoasitten oluşan terminal parçası ayrılarak dolaşıma geçer.

ANP'in büyük kısmı atrial miyositlerde sentezlenir ve sağ atriumda sola göre daha fazladır. Atriumlardaki tüm miyositler ANP sentezleyebilir. Ventriküller çok az miktarda ANP mRNA içerirler ve bu da özellikle subendokardiumdaki hücrelerdedir (4).

Atrium dışındaki dokularda ANP mRNA oldukça düşük düzeydedir. Beyinde ANP içeren nöronlar özellikle 3. ventrikülün anterolateralinde, hipotalamusta, dolaşım sisteminin santral regülasyonunu sağlayan merkezlerde bulunur.

Akciğerde, periferik alveolar duvarlardaki ovoid hücrelerde ANP bulunmaktadır. Yüksek miktardaki ANP mRNA düzeylerine aortik arkın adventisiasmda da rastlanılmıştır (5).

Atrium dışındaki ANP sentezleyen dokuların fonksiyonları her ne kadar tam olarak tanımlanamamışsa da, ANP'in santral vazomotor regülasyon, pulmoner fonksiyonlar ve baroreseptör aktivitelerinin kontrolünde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Geliş Tarihi: 03.01.1996

Yazışma Adresi: Dr.Serdar KULA
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD,
ANKARA

ANP salınımını uyaran en önemli etken atrium gerilmesidir. En fazla ANP artışı da akut hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve valvüler kalp hastalıklarında olur (1).

NATRIÜRETİK PEPTİDLER VE RESEPTÖRLERİ

Natriüretik peptid sistemi üç tip peptid içerir: ANP, beyin natriüretik peptid (BNP) ve C tip natriüretik peptid (CNP).

ANP en güçlü natriüretik etkiye sahip peptid iken, CNP'in etkisi daha zayıftır. BNP ilk olarak domuz beyininden elde edilmiştir ve etkileri ANP'e benzer. Ancak sentez, sekresyon ve klirensi ANP'den farklıdır. Her ne kadar "beyin" ekini almışsa da sentezlediği yer miyokardial hücrelerdir.

ANP ve BNP, miyokardial hücrelerden salınıp dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, CNP'e dolaşımda rastlanmaz. CNP, daha çok vasküler endotel, beyin, böbrek, barsak ve kalpte ölçülebilir konsantrasyonlarda saptanabilir (6). Diğer yandan CNP güçlü venodilatatör etkiye sahipken, ANP'in bu etkisi zayıftır (6).

Natriüretik peptidlere ait üç tip reseptör vardır: A, B ve C reseptörleri. A ve B tip reseptörler hedef organlardaki etkilerden sorumlu iken, C tip reseptörler klirens reseptörleridir ve hormonal etkileri yoktur. Sadece peptidin dolaşımdan uzaklaştırılmasına yardımcı olurlar. B tipi reseptörlere spesifik olarak bağlanan CNP iken, C tip reseptörler her üç tip natriüretik peptidi de bağlarlar (7).

Schulz-Knappe, 1988'de insan idrarında a-ANP'e benzeyen, fakat N-terminalinde ondan 4 aminoasit daha uzun olan bir peptid bulmuş ve ürodilatin (Renal natriüretik peptid=RNP) adı verilmiştir (8).

ANP'İN ETKİLERİ

Fetüste ANP

Fetal umbilikal arterdeki ANP konsantrasyonu, maternal konsantrasyonla uyumlu olmamakla birlikte hafif yüksek ya da aynı olabilir. Umbilikal arterdeki ANP konsantrasyonu, umbilikal venden belirgin olarak yüksektir. Bu da plasentanın ANP'İ tuttuğu ve tükettiğini gösterir (9).

ANP konsantrasyonu hipervolemide artarken, hemoraji de azalır.

Fetal hipokside artan ANP pulmoner vazodilatatör etki açısından önemlidir. Artan ANP salınımı ile birlikte fetal idrar yapımı da artar.

Rh izoimmunizasyonu nedeni ile 28. gebelik haftasında kordosentez yapılan fetüslerde ANP konsantrasyonu artmış bulunur ve intrauterin transfüzyon ile de bu artış görülebilir. Bütün bunlar, fetüsde üçüncü trimestere doğru patolojik ya da iatrojenik volüm artışla-

riyla ANP konsantrasyonlarında artış olduğunu gösterir (10).

Fetal ANP umbilikal kan akımını artırır. İntrauterin gelişme geriliğinde plasentada ANP reseptörlerinin yoğunluğu azalmıştır (11).

Yenidoğanda ANP

Term bir yenidoğanda doğum sonrasında görülen sağ atrial basınç, GFR ve sıvı dengesi değişikliklerinde olasılıkla ANP'in rolü vardır (11).

ANP respiratuar distres sendromunda iyileşme fazında diürezisi sağlar ve diürezin gözlenmemesi ileride gelişebilecek olan bronkopulmoner displazi için belirleyici olabilir (11).

ANP'nin normal değerleri yenidoğan döneminden sonra yaşa bağımlı değişiklikler göstermez. Kord kanında hafif yüksektir, fakat term bebeklerde ilk birkaç gün içinde hızla artarak postnatal 1. haftada en yüksek değerlerine ulaşır (9,12). Prematür infantların diyet tuzlarının artırılması plazma ANP düzeyini arttırmaktadır (13). Bu da erken postnatal hiponatremiyi önlemek üzere yapılan girişimlerin neden başarısız olduğunu açıklamaktadır.

RDS'li prematürelde hayatın ilk birkaç gününde belirgin olarak yüksek ANP konsantrasyonları izlenir. Solunum sıkıntısının arttığı durumlarda daha yüksek olup, diüretik fazında daha da yükselir. ANP, prematürelde sağlıklı matürlere göre daha yüksektir. Yüksek ANP ve ADH konsantrasyonlarının erken postnatal periyodda sonra da devam etmesi, bronkopulmoner displaziye eşlik eder (14).

Santral Sinir Sistemi ve ANP

ANP hipotalamusta yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Kan-beyin bariyeri ve koroid pleksusda da ANP reseptörlerinin bulunması, ANP'nin serobrospinal sıvı yapımında rol oynadığını düşündürür (15). Serebrospinal sıvıda da ANP bulunmuştur.

Nasıl yaptığı bilinmese de, santral ANP'in serebral dolaşımı düzenlediği bilinmektedir (16). intrakranial kanamalarda beyin ödemi azalttığı bildirilmektedir (17,18).

Sleep apne/hipopne sendromunda, hastalarda nokturnal natriürez, diürez ve ANP artışı izlenir.

Endokrin-Metabolik Hastalıklar ve ANP

ANP'nin fizyolojik dozlarında plazma renini azalır. Bu supresyon özellikle makula densadaki sodyum yükünün artışına bağlıdır. Santral etki ile vazopressin azalır. Vazopressindeki azalma vasküler tonusun azalmasında ve ANP'nin diüretik ve natriüretik etkilerinin güçlenmesinde etkilidir.

Cushing sendromunda ya da ekzojen yollarla glukokortikoid verildiğinde serum ANP düzeyi yükselir (19). Primer hiperaldosteronizmde de ANP düzeyleri artar (20). Bunlar intravasküler volüm artışıyla açıklanabilirse de, glukokortikoidlerin direk etkilerini de göz önünde bulundurmak gerekir.

ANP, Bartter sendromunda da rol oynar. Buradaki aşın tuz kaybı, hiporeninemi ve kronik volüm kaybına karşın ANP seviyesi belirgin olarak yüksektir (20).

Bartter'in tam zıttı olan Gordon sendromunda ise artmış plazma volümüne karşı normal ve volüm artışına cevapsız bir ANP seviyesi izlenir (20).

VVoldman, ANP'in düşük konsantrasyonlarda luteinize edici hormonun uyardığı progesteron ve testesteron yapımında inhibisyona, yüksek konsantrasyonlarda ise testesteronun bazal düzeyinde ve uyarılmış salınımlarında artmaya neden olduğunu saptamıştır.

invivo deneylerde ANP ile dopamin düzeylerinde artış gözlenmezken, invitro çalışmalarda dopamin yapımında artış izlenmiştir. Bu artışın dopamin p hidroksilazın inhibisyonu ile olduğu öne sürülmektedir (21).

Böbrek Üzerine Etkileri

ANP'nin etkisi ile, böbreklerde kan akımı değişmeden ve hatta azalmış olmasına karşın, GFR ve su klirensi artar (22). Adını da aldığı natriüretik etkisine ek olarak, kalsiyum, potasyum, magnezyum, lityum ve fosfat atılımında da artış görülür (22).

GFR'deki artış, efferent glomerüler arteriolde kasılma, afferent glomerüler arteriolde dilatasyon ile sağlanır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların dializ öncesinde yükselen ANP düzeyleri hemodializ ya da periton dializinden sonra intravasküler volümlerle birlikte azalır. Bu azalma dializ hastasının kilo kaybı ya da sıvı kaybı ile orantılıdır.

Schafferhaus, norepinefrin ve gentamisine bağlı renal yetmezlikte ANP'nin tedavi edici etkilerini göstermiştir (23). Diabetik böbrekte GFR, renal plazma akımı, intraglomerüler basınç artmıştır. GFR'deki artış afferent ve efferent arteriollerin direncindeki azalmaya ve glomerüler transkapiller hidrolik basınç farkının artışına bağlıdır. Diabetteki bu GFR artışını açıklayacak mekanizmalardan biri de kronik plazma artışıyla uyarılan ANP'dir.

Buna karşın diabetik böbrekte ANP reseptörlerinin azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Akut poststreptokoksik glomerülonefritle de ANP düzeyleri, hem artmış damar içi volüm artışına hem de azalmış reseptör duyarlılığına bağlı olarak artar (24).

Damarlar Üzerine Etkileri

ANP Invitro deneylerde damar düz kaslarını gevşetir. Aorta ve renal arterler en büyük gevşeme yanıtını veren damarlardır, iliac ve femoral arterler gibi distal arterler de daha az duyarlıdır.

ANP etkisi ile oluşan düz kas gevşemesi sırasında guanilat siklaz ve siklik GMP'de artış izlenir, cGMP artışının endotel bütünlüğünün bozulduğu durumlarda da görülmesi, ANP'in guanilat siklaz üzerinden etki gösterdiğine işaret eder (19).

ANP'in kas gevşetici etkisi atropin, prostoglandin, p-agonist, ouabain ya da antihistaminiklerle bloke edilemez. Bütün bunlar ANP'i bilinen en etkili vazodilatatörlerden biri yapar. ANP, vazodilatasyonu kalsiyum salınımı, ardından da eksitasyon kontraksiyonu inhibe ederek de sağlar (19).

insanlarda ANP infüzyonu ile kardiyak output ve kan basıncı azalır, kalp hızı artar. Kalp hızındaki artış olasılıkla vazodilatasyona sekonderdir. Venoöz dönüşüm azalması, kardiyak atım hacmini de azaltır.

ANP, kapiller permeabiliteyi artırarak, ekstrasvasküler alana sıvı geçmesine neden olur. Hem bu, hem de diüretik etkisi nedeniyle plazma volümündeki azalmaya bağlı hemokonsantrasyon etkisi gelişir (25).

Kalp Hastalıkları ve ANP

Konjestif kalp yetmezliği vasküler dirençte artmayla birlikte, su ve tuz birikimiyle seyreden bir tablodur. Sodyum birikimi azalmış renal kan akımı ve GFR'ye bağlıdır. ANP, konjestif kalp yetmezliğinin bu etkilerini vazodilatatör, natriüretik, diüretik etkileri ve azalmış renal kan akımına karşın GFR'de sağladığı artış ile antagonize eder. Konjenital kalp hastalıklarında da akım ve basınç değişiklikleri bu hastalıkların da önemli birer ANP uyarım nedeni olduklarını göstermektedir. Septal defektli çocuklarda, ANP düzeyleri şantın ölçüsüne orantılıdır.

Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda sağ atrium basıncı ile ANP seviyeleri arasında direkt ilişki saptanmıştır. Bazı araştırmacılar büyük arter transpozisyonlu yenidoğanlarda sol atrium basıncı ile ANP arasında da benzer bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (26). Bu hastalarda septosomi sonrasında ANP normal düzeylere iner.

Kapak ve koroner arter hastalıkları gibi kalbin sol tarafında basınç değişikliklerine yol açan hastalıklarda ANP düzeyindeki artıştan sol atriumun; pulmoner hipertansiyon, sıvı yüklenmesi gibi durumlarda ise sağ atriumun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Konjestif kalp hastalıklı çocuklarda ANP düzeyleri yüksek olmasına karşın, konjenital kalp hastalığı olan çocukların hepsinde bu yükselme izlenmez (27). Pediatrik yoğun bakım ünitelerinde sağ atrium ve pulmoner basınç yüksekliklerinde gösterilen yüksek ANP düzeyleri, ANP'in konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp patolojileri ve pulmoner hipertansiyon gibi kalbin volüm ve basınç yükünü arttıran patolojik mekanizmaları antagonize ettiğini gösterir.

Kalp yetmezliği ağırlaştıkça ANP düzeyi de azalır. Bu da kalbin pompa gücünün azalması ile birlikte sekresyon gücünün de azaldığını gösterir.

Ağır kalp yetmezliklerinde dışarıdan verilen ANP'in periferik direnci azaltması ve kardiyak atım hacmini arttırmasına karşın, diüretik ve natriüretik etkileri görülmez.

Kalp yetmezliği ağırlaştıkça atrial ANP sentezi ve gen ekspresyonu azalırken, ventriküllerdeki gen ekspresyonu devam etmektedir.

Paroksizmal atrial taşikardili hastaların öyküleri dinlenildiğinde, taşikardi sonrasında diürez olduğu gözlenir. PAT sırasında ANP seviyeleri yükselirken, atak sonrasında normale döner (28,29). ANP düzeyindeki artış atrium basınçlarında herhangi bir değişiklik olmadan oluşmaktadır. Ellenbogen ve arkadaşları basınç değişikliği olmadan atriumları uyarılmışlar ve ANP düzeyinin taşikardi ile arttığını gözlemlemişlerdir (30). Bu gözlem atrial gerilmenin ANP salınımına yol açtığı varsayımını doğrulamaktadır.

Sağlıklı deneklerde ANP infüzyonu ile intraatrial iletim zamanı, PR intervalı, sağ atrial efektif refrakter periodu ve ventriküloatrial refrakter periodda belirgin azalma görülür (31).

Hipertansiyon ve ANP

Esansiyel hipertansiyonda ANP, çocukluk çağında normal iken adolesan çağda yüksektir. Hipertansiyonlu hastalarda plazma ANP seviyeleri ile natriürez ve diürez uyumlu değildir. Bu da ANP'in hipertansiflerde damar geçirgenliğini artırarak etkili olduğunu düşündürür (32).

Çalışmalarda ANP'in hipotansif, kronotropik etkilerinin hipertansiflerde normotansiflere göre daha fazla olduğu dikkat çekicidir (33,34).

Hipertansif ebeveynlerin çocuklarında, diyetle yüksek miktarda sodyum alımına karşı ANP yanıtı yetersizdir.

Astım ve ANP

ANP damar düz kaslarını olduğu gibi, hava yollarının düz kaslarını da gevşetir. ANP-salbutamol kombinasyonu, bronkodilatasyonu tek başlarına olduğundan daha fazla uyarırlar (35). ANP inhalasyon yoluyla verildiğinde de bronkodilatasyon yapar ve nonspesifik bronşial reaktiviteyi azaltır (36).

Hipokside ANP seviyeleri artar. Akut bronşial obstrüksiyonda ANP seviyesinde belirgin artışın yanısıra pulmoner klirens reseptörlerinin azaldığı gösterilmiştir (37).

İlaçlar ve ANP

Norepinefrin a agonistler, vazopressin, halotan, nifedipin, felodipin ve morfin ANP salınımını arttırırlar. Na-K ATPaz inhibitörleri de ANP'in hem sentez hem de salınımını arttırırlar. Bu nedenle ouabain ve digoksin dolaşan ANP'İ arttırırlar (38).

Kandoksatril bir oral nötral endopeptidaz inhibitörüdür ve ANP düzeylerini arttırır (39). Nötral endopeptidaz, içinde akciğerin de bulunduğu birçok dokuda bulunan ve ANP klirensinde rol oynayan bir enzimdir.

Diğer Etkiler

"ANP, antimitojenik ve antiproliferatif etkilidir. Bu etki, vasküler düz kaslar, beyin, kemik, miyositler, eritrosit prekürsörleri ve endotelial hücrelerde de görülür (40).

*Birçok türde olduğu gibi insanlarda da akrozom reaksiyonunu indükler. Fertilize oositler içeren folikül sıvılarında da ANP'e rastlanılmıştır (41).

*Makrofajlardaki nitrik oksid sentezini inhibe eder (42).

*J. Strauus dinleyen insanlarda atrial dolun fraksiyonu ve dolaşan ANP'in arttığı izlenmiştir (43).

*Küçük hücreli akciğer tümörlerinde ANP sentezlenir. Bu gözlem, bu tip kanserlerdeki hiponatremiyi açıklayabilir (44).

"Eritrositlerde Na/H iyon değişimini aktive eder (45).

*Bex ve Corbin adlı araştırmacılar ANP'in vazodilatör etkisinin de katkısıyla impotans tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmektedirler (46).

*Sirozda, ne ventriküler basınç artışı ne de ventriküler dilatasyon olmamasına karşın, henüz açıklanmayan bir mekanizmayla ventriküler ANP gen ekspresyonu artar (47).

*Siklosporinin indüklediği endotelin-1 salınımını inhibe eder (48).

*Finlandiya'da pilotların simülör ve gerçek uçuşlar arasındaki endokrin yanıt farklılıkları araştırılmış, simülasyon ve gerçek uçuşlar arasında adrenalin, noradrenalin, ACTH, (3 endorfin ve kortizol düzeyleri farklı değilken, ANP gerçek uçuşlardan sonra anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (49).

ANP'in Etkileri

1. Dolaşım sistemine etkileri

- Damar düz kaslarını gevşetir.
- Kapiller permeabiliteyi arttırır.
- Kardiak atım hacmi ve kan basıncı azalır, kalp hızı artar.

2. Böbrekler üzerine etkileri

- 'Glomerüler filtrasyon hızı artar.
- Sodyum, kalsiyum, potasyum, magnezyum, lityum ve fosfat atılımını arttırır.
- Medüller kan akımı artar.

3. Solunum sistemi üzerine etkileri

- Respiratuar distres sendromunda iyileşme döneminde diürez sağlar.
- Bronşial düz kasları gevşetir.

4. Endokrin sistem üzerine etkileri

- *ADH salınımını azaltır.
- Endojen/ekzojen steroidlerle plazma düzeyleri artar.
- Bartter sendromunda arlarken, Gordon sendromunda azalır.
- Düşük konsantrasyonlarda testesteron yapımını baskılar, yüksek konsantrasyonlarda ise uyandır.
- 'Dopamin düzeyini arttırır.
- Renin-aldosteron sistemini baskılar.

5. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

- Beyin omurilik sıvısının yapımında rol oynar.
- Serebral dolaşımı düzenler
- Beyin ödemi azaltır.

KAYNAKLAR

1. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; 254:1-15.
2. Klsch B. Studies in comparative electron microscopy of the heart. II. Guinea pig and rat. *Exp Med Surg* 1955; 13:404-28.
3. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964; 23:151-72.
4. Baxter JD, Lewicki JA, Gardner DG. Atrial natriuretic peptide. *Bio/Technology* 1988; 6:529-46.
5. Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Intern* 1990; 37:1148-60.
6. Wei CM, Aarhus LL, Miller VM, Burnett JC. The action of C-type natriuretic peptide in isolated canine arteries and veins. *Am J Physiol* 1993; 264:71-3.
7. Jamison RL, Canaan-Kuhl S, Pratt R. The natriuretic peptides and their receptors. *S American J Kidney Diseases* 1992; 20(5):519-30.
8. Valentin JP, Humphreys MH. Urodilatin: a paracrine renal natriuretic peptide. *Seminars in Nephrol* 1993; 13(1):61-70.
9. Kikuchi K, Shiomi M, Horie K, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration in healthy children from birth to adolescence. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:380-4.
10. Kingdom JCP, Jardine AG, Doyle AJ, Connel JMC, Gilmore DH. Atrial natriuretic peptide in the fetus. *Br Med J* 1989; 299:1081-82.
11. Stephenson TJ. Atrial natriuretic factor: the heart as an endocrine organ. *Arch Dis Child* 1990; 65:1293-94.
12. Takemura N, Koyama H, Sako T, Suzlki K, Motoyoshi S. Plasma atrial natriuretic peptide in normal calves during the first 10 days of life. *Res Vet Sci* 1994; 57(2):251-2.
13. Tulassay T, Rascher W, Seyberth HW, Lang RE, Toth M, Sulyok E. Role of atrial natriuretic peptide in sodium homeostasis in premature infants. *J Pediatr* 1986; 109:1023-27.
14. Stephenson TJ, Broughton PF, Hetmanski D, Yoxal B. Atrial natriuretic peptide in the perterm newborn. *Biol Neonate* 1994; 66(1):22-32.
15. Steardo L, Nathanson JA. Brain barrier tissues: end organs for atriopeptins. *Science* 1987; 235:470-3.
16. Nakao N, Itakura T, Uematsu Y, Yokote H, Nakai H, Komal N. A possible involvement of central atrial natriuretic peptide in cerebral cortical microcirculation. *Neurosurgery* 1992; 30:236-40.
17. Doczi TP, Joo F, Balas I. ANP attenuates brain edema accompanying experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Wien* 1995; 132(1-3):87-91.
18. Rosenberg GA, Estrada EY. Atrial natriuretic peptide blocks hemorrhagic brain edema after 4-hour delay in rats. *Stroke* 1995; 26(5):874-7.
19. Davis AL. Atrial natriuretic factor. *Adv Pediatr* 1989; 36:137-50.
20. Tunny TJ, Gordon RD. Plasma atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism (before and after treatment) and in Bartter's and Gordon's syndromes. *Lancet* 1986; 272-3.
21. Murphy MB, Bass AS. Dopamine, its receptors, and atrial antiuretic peptide. *Am J Hyper* 1990; 3(6 Pt 2):55-8.
22. Richards AM, İkram H, Yandle TG, et al. Renal haemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985; 1:545-9.
23. Schafferhans K, Heidbreder E, Sperber S. Atrial natriuretic peptide in gentamicin induced acute renal failure. *Kidney Int* 1988;34:101-3.
24. Özdemir S, Saatçi U, Beşbaş N, Bakkaloğlu A, Özen S, Koray Z. Plasma atrial natriuretic peptide and endothelin levels in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:519-22.
25. McKay MK, Huxley VH. ANP increases capillary permeability to protein independent of perfusate. *Am J Physiol* 1995; 268(3 pt 2): 139-48.
26. Andersson S, Tikkanen I, Pesonen E. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in newborns with transposition of great arteries. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:72-5.
27. Kikuchi K, Nishioka K, Ueda T. Relationship between plasma atrial natriuretic polypeptide concentration and hemodynamic measurements in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1987; 111:335-42.
28. Kojima S, akabarie S, Ohe T, et al. Plasma atrial natriuretic polypeptide and polyuria during paroxysmal tachycardia in Wolf-Parkinson-White syndrome patients. *Nephron* 1986; 44:249-52.
29. Oliver JR, Turidale N, Lakin C, et al. Plasma atrial natriuretic polypeptide concentrations during and after reversion of paroxysmal supraventricular tachycardias. *Br Heart J* 1988; 59:458-62.
30. Ellenbogen KA, Mohanty PK, Sowers JA, et al. Atrial natriuretic factor release is enhanced by incremental atrial pacing. *Am Heart J* 1988; 116:489-96.
31. Crozier I, Richards AM, Foy SG, İkram H. Electrophysiological effects of atrial natriuretic peptide on the cardiac conduction system in man. *Pace-Pacing & Clinical Electrophysiology* 1993; 16(4 pt 1):738-42.
32. Nichols MG, Richards AM. Human studies with atrial natriuretic factor. *Endoc Metabol Clin N Am* 1987; 16:199-223.
33. Tonolo G, Richards AM, Manunta P, et al. Low dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* 1989; 80:893-902.
34. Gellai M, De Wolf RE, Kinter LB, Beeuwkes III R. The effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, heart rate, and renal functions in conscious, spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1986; 59:56-62.

35. Nally JE, Clayton RA, Thomson NC, Mo Grath JC. The interaction of alpha-human natriuretic peptide with salbutamol, sodium nitroprusside and isosorbide dinitrate in bronchial smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1994; 113(4):1328-32.
36. Hulks G, Thomson NC. High dose inhaled atrial natriuretic peptide is a bronchodilator in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994; 7(9): 1593-97.
37. Klinger JR, Arnal F, Warburton RR, Ou LC, Hil NS. Downregulation of pulmonary atrial natriuretic peptide receptors in rats exposed to chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1994; 77(3):1309-16.
38. Morise T, Takeuchi Y, Okamoto S, Takeda R. Stimulation of atrial natriuretic peptide secretion and synthesis by Na/K ATPase inhibitors. *Biochem & Biophysiol Res Commun* 1991;176(2):871-81.
39. Angus RM, Mc Galium MJ, Nally JE, Thomson NC. No effect of the oral neutral endopeptidase inhibitor candoxatril, on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(6): 1084-89.
40. Appel RG. Growth-regulatory properties of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1992; 262(6 Pt 2):911-8.
41. Anderson RA, Feathergill KA, Drisdell RC, Rawlins RG, Mack SR, Zanaveld RJ. Atrial natriuretic peptide as a stimulus of the human acrosome reaction and a component of ovarian follicular fluid: correlation of follicular ANP content with in vitro fertilization outcome. *J Androl* 1994; 15(1):61-79.
42. Volmar AM, Schulz R. Atrial natriuretic peptide inhibits nitric oxide synthesis in mouse macrophages. *Life Sei* 1995; 56(7):149-55.
43. Mockel M, Rocker L, Stork T, Vallert J, Danne O, Eichstadt H, Muller R, Hochrein H. Immediate physiological responses of healthy volunteers to different types of music: cardiovascular, hormonal and mental changes. *Eur J Appl Physiol* 1994; 68(6):451-9.
44. Campling BG, Sarda IR, Baer KA, Pang SC, Baker HM, Lofters WS, Flynn TG. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopresin by small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75(10):2442-51.
45. Petrov V, Amery, A, Lijnen P. Role of cyclic GMP in atrial natriuretic peptide stimulation of erythrocyte Na/H exchange. *Eur J Biochem* 1994; 22(1): 195-9.
46. Bex F, Corblin A. Atrial natriuretic factor stimulates testosterone production by mouse interstitial cells. *Eur J Pharmacol* 1985; 115:125-6.
47. Poulos JE, Gower WR, Fontanet HL, Kalmus GW, Vesely DL. Cirrhosis with ascites: increased atrial natriuretic peptide messenger RNA expression in rat ventricle. *Gastroenterology* 1995; 108(5):1496-503.
48. Kohno M, Yokokawa K, Mandal AK, Horio T, Yasunari K, Takeda T. Cardiac natriuretic peptides inhibit cyclosporine-induced production of endothelin in cultured rat mesangial cells. *Metabolism* 1995; 44(3):404-9.
49. Leino T, Leppaluoto J, Huttunen P, Ruokonen A, Kuronen P. Neuroendocrine responses to real and simulated BA Hawk MK51 flight. *Aviat Space Environ Med* 1995; 66(2): 108-13.