

Kalp atriumunun ekstrasellüler sıvı volümünün ayarlanmasında rolü olduğundan uzun zamandan beri şüphelenilmektedir (10). Volüm artışı esnasında atriumun gerilmesi önlenince idrar akımında artış olmaktadır (11). Volüm artışı olmadan bir balon ile sağ atrium gerilince idrarda tuz ve su atılmasında artış görülür (18).

Paroksizmal atrial taşikardilerden sonra da sıklıkla diürezis ve natriürezis oluşmaktadır (43).

Atriumun balon veya artan volümle gerilmesi veya paroksizmal atrial taşikardilerden (PAT) sonra ortaya çıkan renal cevap subendokardiumda olduğu düşünülen, atrial gerilmeye hassas reseptörlerle oluşan reflekse atfedilmişti (6). Humoral bir mediatörün rolü olabileceği düşünülmüş ancak gösterilememişti. 1956 da Kirsan, 1964 yılında Jameison ve Palade atrial myositlerin içerisinde granüller tespit ettiler. 1981 de de Bold bu humoral mediatörü gösterdi. Atriumdan hazırladığı ekstraktların natriürezis, diürezis yaptığını, venriküllerden hazırlananların ise bu etkiye sahip olmadığını gösterdi (7).

TERMİNOLOJİ; Atrial faktörün bir peptid olduğunu biliyoruz. Aminoasit dizisi, karboksi ve amino uçlarının uzunluğu ve yapısının farklılığı nedeniyle etkisi ve molekül ağırlıkları farklı pek çok natriüretik peptid atriumdan izole edilmiştir. Tüm bu peptidlere generik isim olarak ATRİN denilmektedir (25, 39).

Başlıcaları şunlardır:

- Atriopeptin I, II, III (27),
- Kardionatrin I, II (9),
- Atriopeptigen (27),
- Alfa insan atrial natriüretik peptid,
- Gamma insan atrial natriüretik peptid,
- Alfa sıçan atrial natriüretik peptid,
- ilamina sıçan atrial natriüretik peptid,
- Auriculin A, B (24),
- Atrial natriüretik faktör 1-33,
- Atrial natriüretik faktör 3-33,
- Atrial natriüretik faktör 8-33 (20, 31).

BİYOSENTEZ: Diğer sekrete edilen peptidler gibidir. Gen kodundan mRNA tarafından kopya edilir (transkripsiyon). ÜNA'da iki intron ile birleşmiş üç ekson vardır: 1. ekson proatrinin ilk 16 aminoasidini ve signal peptidi, 2. ekson karboksi terminal thyrosin hariç geri kalan proatrin, 3. ekson karboksi terminal thyrosini kod eder. Volüm değişiklikleri ve tuz alımı transkripsiyon hızına tesir ederek atrin biyosentezini ayarlar (5, 26, 28).

Atrin molekül yapısı, biyosentezi Şekil-1'de gösterilmiştir,

Pre-proatrin insanda 151, sıçan ve farede 152 aminoasitten oluşmuştur. Signal peptidten ayrılma sonucu oluşan proatrinde 126 aminoasit bulunmaktadır.

Signal peptidin endoplazmik retikulumu geçmek için gerekli olduğu düşünülmektedir. İnsan ve sıçanın proatrin aminoasit dizileri % 87 oranında aynıdır (28).

Atrin, proatrinin karboksiterminalinin aynısıdır. İnsanda 28 aminoasitten oluşmuştur. Atrium ekstraktlarından elde edilmiştir. 28 aminoasitten oluşan dizinin bazı parçalarının kopması sonucu daha ufak peptidler oluşmuştur. Atrin biyolojik olarak aktif parçası disülfid bağları ile bağlı olan 17 aminoasitten oluşan parçasıdır (23). Tüm vazoaktif ve natriüretik aktivite için karboksiterminal gereklidir (20, 34).

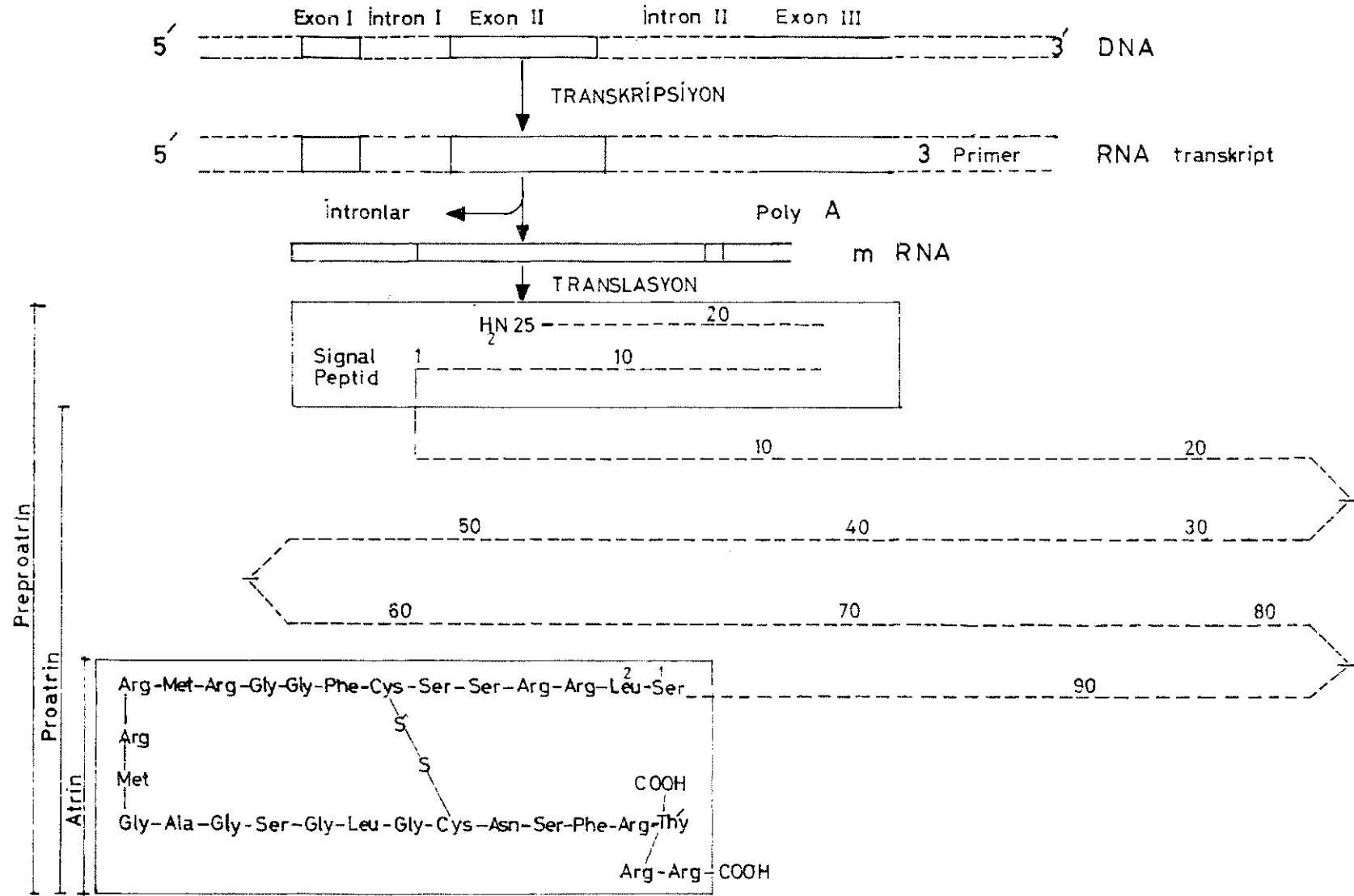
Aminoterminalin uzaması ise aktivite kaybına neden olmaktadır (39).

İNTRASELÜLER DEPOLANMA: Memelilerde atrium myositlerinin içerisinde granüllerde sekresyon ürünleri gösterildi. Bunlar nükleer kutupta salkım gibi toplanmaktadırlar (22).

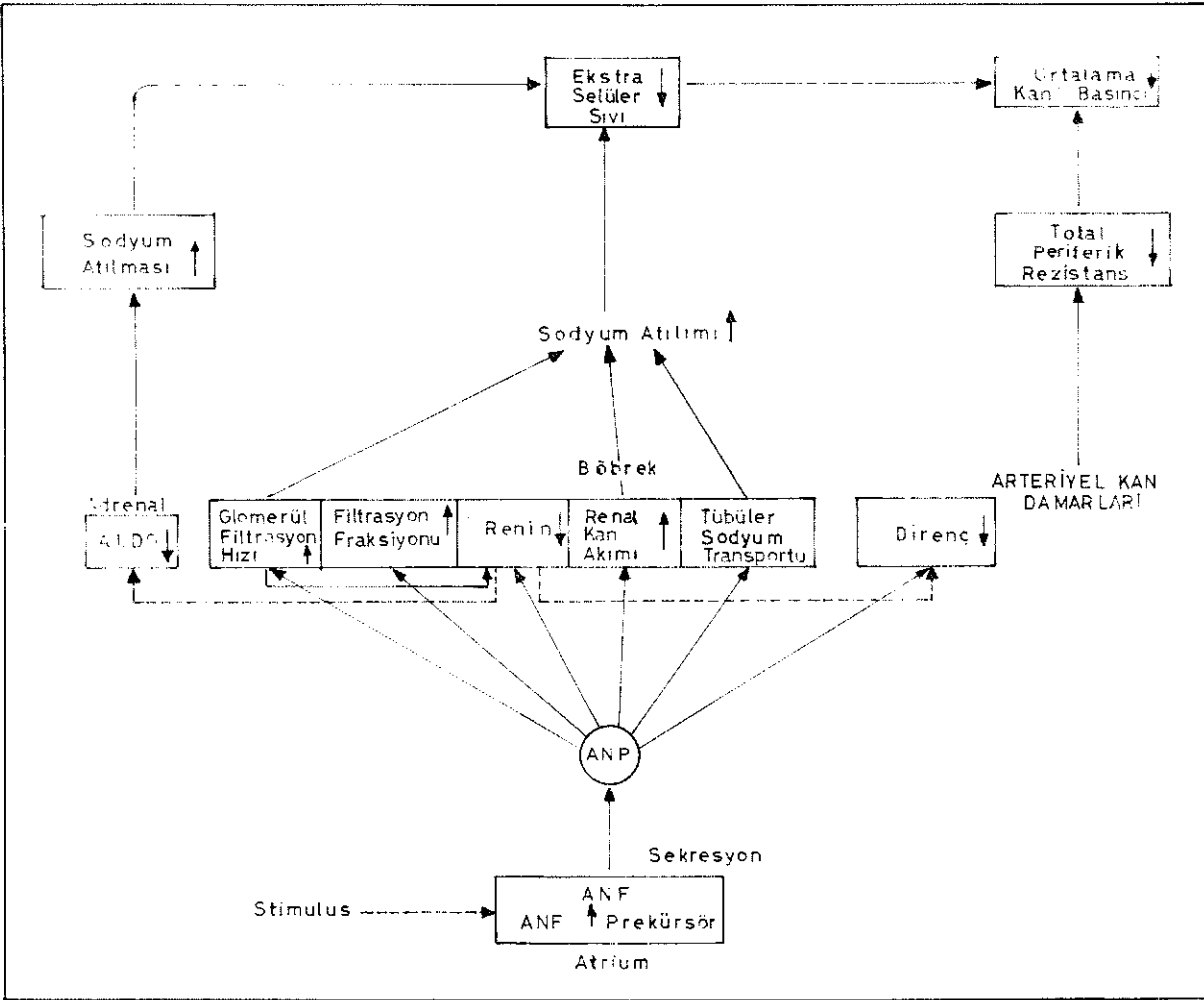
İmmüno kimyasal teknikler kullanılarak atrinin peptid fragmanlarına karşı oluşturulan antikorlarla depolanmanın özellikle atrium granüllerinde olduğu gösterilmiştir. Ventriküllerde depolanma yoktur (17). Prohormon atrium da bulunan granüllerde depolanmaktadır (17,45).

Myositlerde gösterilen bu depolar ve içindeki

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi



Şekil 1. İnsan atrinin biyosentezi ve aminoasit dizisi



Şekil-2. Atrinlerin bilinen ve muhtemel olan etkileri

prohormon miktarları diyetteki su ve tuz miktarları ile yakından ilişki içerisinde bulunmaktadır (5, 7).

İmmünotokimyasal teknikle proatrin benzeri materyalin santral sinir sisteminde de biosentez ve depolanmasının yapıldığı kabul edilmektedir (32).

### ATRİN SEKRESYONUNUN KONTROLÜ VE SALINIM MEKANİZMALARI

İnvitro olarak, yüksek atrial perfüzyon basıncına cevap olarak perfüzyona geçen maddelerin sıçanlara IV olarak verilmesinin diürezis ve natriürezise neden olduğu gösterildi (8). Perfüzyattan atrin benzeri maddeler elde edildi.

Normal gönüllü kişilere yüksek miktarda tuz içeren diyet verilmesi, tuzlu su infüzyonları yapılması, volüm artışı ve sağ atrium gerilmesi ile immünoaktif atrin seviyelerinin artmasına neden olur.

Polifosfositid sisteminin aktive olması atrinlerin salınımını sağlamaktadır.

Prostaglandinlerin yüksek olduğu durumlarda ör-

neğin Bartter sendromunda plazma atrin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Prostaglandin sentezini inhibe edici ilaçlar verilince atrin seviyeleri normale dönmüştür. Bu da atrin salınımında prostaglandinlerin rolünün olduğunu düşündürür.

Arginin-Vazopressin, fenilefrin, angiotensin II infüzyonları atrial myositlerden atrin salınımına neden olmaktadır (21). Bu etkilerin alfa reseptörler aracılığıyla veya direkt olarak olduğu düşünülmektedir (36).

Dezoksikortikosteroid alımı sıçanlarda 12 saatte plazma atrin seviyelerinde artışa neden olmaktadır, oluşan natriürezis ve diürezis mineralokortikoid escape etkiyi meydana getirir.

Kronik olarak oluşan atrial basınç yükselmeleri ve çeşitli anestezi ilaçları atrin seviyelerini değiştirir (20).

Normal insanlarda atrin plazma konsantrasyonu 23-63 pg/ml olarak rapor edilmiştir. Yüksek tuzlu diyet ve tuzun akut olarak infüzyonu atrin seviyelerinde 2-3 misli artışa neden olmaktadır (33).

ATRİN ekstraselüler sıvının homeostazısında önemli bir humoral komponenttir.

**ATRİN RESEPTÖRLERİ:** Radyoaktif maddelele bağlanmış atrin kullanılarak atrin reseptörlerinin vücuttaki dağılımı incelenmiştir. Böbrek glomerülleri, medüller ve papiller vaza rektalarda yoğun birikim olmaktadır. Santral sinir sisteminde de birikim gösterilmiştir. Böbrek proksimal tübülüsünde birikim gösterilememiştir.

Muhtelif çalışmalarla değişik hedef dokular gösterilmiştir. Sığır, sıçan adrenal glomerulozası, sıçan mezenterik arteri, sıçan aorta ve böbreği, tavşan böbreği bunların başhcalarıdır (44).

Atrin bu bağlanma yerlerine yüksek afinite gösterir. Atrin amino terminalinden disülfid bağına kadar olan parçası bağlanma için gerekli değildir. Disülfid bağları bağlanma için çok önemlidir. Karboksi terminaldeki arginin kaybı bağlanma afinitesini azaltır (14).

Bağlanmanın % 90'ı reversible olmaktadır.

**SİKLİK NÜKLEOTİDLER ÜZERİNE ETKİ:** Atrin bir çok dokuda siklik guanozin monofosfat birikimine neden olmaktadır (cGMP) Atrin faaliyetlerinde bu nükleotidin ikinci haberci olduğu, hücre içi mediatör olduğu düşünülmektedir (4, 41).

Atrial ekstraktların sıçanlara verilmesi ile idrar ve plazmada cGMP seviyeleri artmaktadır. Atrin infüzyonu ile plazma cGMP seviyelerinde artış gösterilmiştir. (12). cGMP birikimi glomerüllerde fazla olmaktadır. Henlenin çıkan kulpunda, toplayıcı kanallarda da birikim olmakta, proksimal tübülüsde birikim olmamaktadır (37).

Damar düz adalesinde cGMP birikimi adale tonusunun kaybı ile ilgilidir (42).

Atrin spesifik hücre yüzeyindeki reseptörlerle ilişkiye girip guanilat siklaz enzimini aktive eder ve cGMP yapımına neden olur. Bu madde de ikinci haberci olarak düz adale kontraksiyonunu inhibe eder (42).

**VASKÜLER ETKİ:** Atrin damar düz adalesinin kontraksiyonunu inhibe etmektedir. Sentetik atrin dizilerinde de bu spazmolitik etki bulunmaktadır. İn vitro olarak renal arter ve aorta üzerinde yüksek hassasiyetli spazmolitik etki gösterildi (19),

Sıçan ve köpeklerde koroner arter, pulmoner arter, dalak arteri, iliak ve mezenterik arterler üzerinde değişik etkiler bulunmuştur.

**ALDOSTERON BİYOSENTEZ VE SEKRESYONUNA ETKİ:** Atrin aldosteron salınımına direkt olarak etki etmektedir. Angiotensin II, potasyum klorid, ACTH, PG 1 ve dibütyrl cAMP'nin uyardığı aldosteron salınımını azaltır (13). Aldosteronun progesteron ve 25 hidroksi kolesterolden sentezini azaltmaz (13).

Adrenal glomerulozasından hazırlanan preparatlarda spesifik atrin reseptörleri gösterilmiştir (35, 39).

Anestezi edilmiş köpeklerde atrin İV infüze edilince renin sekresyon hızı ve plazma renin aktivitesi, plazma aldosteron seviyeleri düşmektedir. Aldosteron seviyesindeki düşüş renin, angiotensin II seviyesindeki düşüşten olabilir. Atrin infüzyonu sonucu meydana «elen akut natriüretik cevap aldosteron sekresyonunu baskılar. Atrin adrenal glomeruloza hücrelerine reseptörler aracılığıyla veya direkt etkisi de aldosteron salınımını etkiler \ :••).

Renin ihtiva eden \ ;;glomerüller hücrelerde afferent arteriyolun *div ar Ş ciniği* değişince renin salımim olmaktadır. **Henlenin** çıkan kulpundaki makula densa hücreleri, distal tübülüsdeki sodyum ve klor iyon konsantrasyonundan değişikliklerle Juksta glomerüller hücrelerden renin salınımını kontrol ederler.

Atrin Jukstaglomerüller hücreler üzerinde direkt olarak renin sekresyonunu inhibe edici etki yapar. Renine bağımlı hipertansiyon, ekstraselüler volürn azalması, anestezi, inferior vena kava konstriksiyonunda oluşan renin salınımı atrin tarafından önlenir (40).

**ATRİN VE BÖBREK:** Atrin en önemli fizyolojik etkisi, bolus halinde veya devamlı olarak infüzyon halinde verildiği zaman oluşan böbrekten su ve tuz atılımındaki belirgin artıştır. Mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış, bu konuda çalışmalar devam Pt-mektedir.

Bolus halindeki uygulamada hemen başlayan ama geçici idrar akımında artış olmaktadır. Su atılımı ile birlikte solut atılımı da artar. Na, K, P, Mg atılımı artar. Tüm solütlerin atılımında tespit edilen artma tübül reabsorpsiyonun inhibe olduğunu düşündürür (7, 16).

Anesteziye edilmiş köpeklere sentetik atrin devamlı İV infüzyon halinde verilince ortalama arteriyel kan basıncı düşer, glomerül filtrasyon hızı (GFR), idrar akım hızı, iodyum ve potasyum itrahi artar, serbest su kürelisinde belirgin bir değişiklik olmaz, idrar osmolalitesinde azalma tespit edilir. Total renal vasküler rezistansta değişiklik olmamaktadır. Fraksiyonel sodyum atılımı ve filtrasyon fraksiyonunda önemli artışlar olmaktadır.

Atrin sodyum reabsorpsiyonuna muhtemel inhibisyonu medüller çıkan loop ve medüller kollektör kanallarda olur (3). Epitelial ion transportunu ve renal Na-K ATPazı inhibe ettiği gösterilemedi. İzole edilmiş epitel hücrelerinde Na ve Cl transportunu etkilemez (3, 30, 39). Fosfat proksimal tübülüsden emilmektedir. Proksimal tübülüsde ise atrin reseptörü bulunmamaktadır. Fosfatüri, ya atrinin direkt olarak proksimal tübülüs epiteline etkisi ya da artmış bulunan proksimal tübülüs akım hızı nedeniyle oluşmaktadır (15).

Atrin renal vazokonstriksiyonun güçlü inhibitörüdür. Glomerül filtrasyon hızını artırır. Sentetik atrinlerde de aynı etkilerin devamlı olarak oluşabileceği gösterilmiştir (15). Yüksek renovasküler rezistanslı köpeklere yüksek doz sentetik atrin infüzyonu yapılarak renal kan akımında uzun süreli artışlar elde edilmiştir (3, 45).

Glomerül mikroponktür çalışmaları tek nefronda atrinin plazma kan akımında, glomerül filtrasyon hızında, filtrasyon fraksiyonunda belirgin ve devamlı artışlar yaptığını gösterdi (5).

Efferan arteriyelde de atrin tarafından vazokonstriksiyon meydana getirilir, bu da filtrasyon basıncının artmasına neden olur.

Atrin relatif tübülo-glomerüler imbalans oluşturarak, proksimal tüp ve loop'daki akım hızını artırarak etki yapabilir (15).

**KALP ÜZERİNE ETKİ:** Atrin infüzyonu ile ortalamaya arteriyel basınç, sağ ve sol atriyal basınçlarda düşüş tespit edildi. Preload üzerine önemli oranda etki yaptığı gösterildi.

**TERAPÖTİK ETKİLERİ:** Plazma atrin seviyeleri böbrek fonksiyonlarından etkilenmemektedir. Glomerül filtrasyon hızının önemli düşüş gösterdiği akut renal yetmezlikli hastalarda atrinin renal plazma akımı, inülin klirensi ve sodyumun reabsorpsiyonunu daha yüksek seviyelere çıkardığı gösterildi. Böbrek yetmezliği daha hafif olarak seyretti.

**Kronik diyaliz programına alınan kronik renal yetmezlikli hastalarda hipervolemiyi plazma atrin seviyelerinin iyi bir şekilde yansıttığı gösterildi. Diyaliz sonrasında kiloların ve atrin seviyelerinin düştüğü gösterildi. Kontrollü yapılan çalışmalarda kronik diyaliz programındaki insanlarla normal kişiler arasında plazma atrin seviyelerinde kişinin volüm fazlalığı ile paralellik göstermek üzere atrin plazma seviyeleri yüksek bulundu. Atrin volüm artışına bağlı hipertansiyonu önlemede önemli bir rol oynayabilir.**

Sol ventrikül endiyastolik basınç ve atrial çap artımı bulunan kardiyak dekompanzasyonlu kişilerde plazma atrin seviyeleri yüksek bulunmuştur.

## SONUÇ

1981 yılında De Bold tarafından deneysel olarak atrinin gösterilmesinden sonra bugüne kadar bu konuda pek çok çalışma ve ilerleme olmuştur. Bugün artık tüm aminoasit dizisi bilinmekte ve sentetik olarak elde edilebilmektedir.

Çeşitli uyaranlar sonucu plazmaya geçen atrin renal plazma akımını önemli derecede değişikliğe uğratmadan glomerül filtrasyon hızı, solütlerin atılımında, filtrasyon fraksiyonunda önemli artışlar meydana getirmektedir. Ortalama arteriyel basıncı düşürmekte, renin-aldosteron salınımını belirgin bir şekilde inhibe

etmektedir. Vazokonstriktörlerin belirgin bir antagoniği gibi davranarak damar düz kas hücrelerini gevşetmektedir. Kalbin preloadunu azaltmakta, akut renal yetmezlikte iyileştirici bir rol oynamaktadır.

Atrinler ekstraselüler sistemin homeostazisinde önemli rol oynayan humoral maddelerdir.

Hipertansiyon, çeşitli nefrozlar, kardlomyopati gibi durumlar da etyopatogeneze ve tedavide ne gibi rol alabileceği, değişik ilaçlarla olan ilişkileri halen tartışma konusu olan atrinler ile ilgili çalışmalar giderek artan bir hızda devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bianchi C, J Gutkowska, et al.: Radioautographic localization of I atrial natriuretic factor in rat tissues. *Histochemistry* 82:441-452, 1985.
2. Burnett J, J Crangeb, T Oppenorth: Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am.J.Physiol.* 247 U'863-866, 1984.
3. Briggs J, et al.: Micropuncture studies of the renal effects of atrial natriuretic substance. *Pflugers Arch.* 395: 271-276, 1982.
4. Ballerman B, B Brenner: Biologically active atrial peptides. *J.Clin.Invest.* 76:2041-2048, 1985.
5. Camargo MFJ, et al.: Vascular effects of atrial extracts. *Am.J.Physiol.* 246:F447-456, 1984.
6. De Bold AJ: A rapid and potent natriuretic response to IV injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28:89-94, 1981.
7. De Bold AJ: Heart atria granularity effects of changes in water electrolyte balance. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 161:508-511, 1978.
8. Dietz JR: Release of natriuretic factor. *Am.J.Physiol.* 247:1093-1096, 1984.
9. Flynn TG, et al.: The aminoacid sequence of an atrial peptide. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 117:859-865, 1983.
10. Gauger OH, JP Henry, C Belm: The regulation of ESS volume. *Ann.Rev.Physiol.* 32:547-595, 1970.
11. Goetz KL, AS Mermreck, (iL Lilick: Atrial receptors. *Am.J.Physiol.* 219:(32) 547-595, 1970.
12. Garcia R, et al.: Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Proc.Soc. Exp.Biol.Med.* 178:155-159, 1985.
13. Gordon DJ, TJ Tunny: Indomethacin and atrial natriuretic peptide in Bartter's syndrome. *The New Engl.J. of Med.* 315:(71) 459, 1981.
14. Hirata Y, II Tamita, II Yoshimi, SA Atlas, S Dahl: Rats have increased natriuretic factor in atria but are hyporesponsive to it. *Bioehrni.Biophys.Res.Comniun.* 125: 562-568, 1984.
15. Huang CL, et ah: Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J.Clin.Invest.* 75:769-775, 1985.

16. IlummaiHI Id, I. Kaij: Low diet protein dissociates glomerular and atrial natriuretic (actor. Clin.Res. 33: 48.1A, 198.1.
17. Iliret M, M Cantin: l'ltrastrin tur d cytochemistry atrial miiM k\* <ells. I.ah.Invest. 30:121-132, 1974.
18. Ilrnry lP, Oil (linger: Kviilrncc of atrial location of rei epiors in l'liii'licing urine flow. (arc.Res. 4:85-92, 19.K..
19. Isiiihara I. ct al.: Vasodilatory and diuretic actions of alia human atrial natriuretic peptide. Life Sci. 36:1205-121,1, 198,1.
20. Kangawa K, ll Matosno: Purification and complete aminoacid sequence of hANP. Biochem.Biophys.Res. Coi.imun. 117:819-86,1, 1983.
21. Manning IT, et al.: Vasopressin stimulated release of alriopeptin. Science 229:39.1-397, 198,1.
- M.uuiino I, II lInetani, ll Sakamoto: Characteristics of .itii.it natiurcln peptide in plasma and urine renal diseases. Kidney International 31:1330-1340, 198.1.
23. Maark T: Atrial natriuretic factor. Kidney Intern. 27: (j07-615, 1981.
21. M.i.u-k T: Atrial natriuretic factor. Am,J.Mcd. 77:1069-197,1, 1984.
- 2.1. Marin Gretz, et al.: Dopamin receptors antagonists inhibit the natriuretic response to atrial natriuretic factor. Life Sei. 3:(3f>) 2171-6, 198.1.
- 2(>. Nakayama N, et al.: mRNA sequence of human cardioidilatin. Nature 310:699-701, 1984.
27. Nakamoto M, JI Shapiro, L Chan: The protective effect of atrial natriuretic factor on ischemic acute renal failure. Kidney Intern. 31 :37 1, 1987.
28. Nemen M, et al.: Gene structure ol human cardiac hormone precursorc. Nature 312:614-656, 1984.
29. Oikawa S, et al.: Cloning sequence analysis for human atrial natriuretic peptide. Nature 309:724-726, 1984.
30. Pleller M, R Mendcz, FV Ortolu: Plasma atrial natriuretic peptide is elevated in rats with myocardial infarction and failure independent of sodiun intake. Kidney Intern. 31:279, 1987.
- Sl. Scidman CK, et al.: Nucleic sequence of human atrial natriuretic factor gene. Science 226:1206-1209, 1984.
32. Saper CB, DG Standaert, MG Currie, P Needleman, DM Geller: Atriopeptin immunoreactive neurons in the brain presence in cardiovascular regulatory areas. Science 227:1047-1049, 1985.
33. Shenker Y, et al.: Atriopeptins. J.Clin.Invest. 76:1684-1687, 1985.
34. Sugiyama M, et al.: Synthesis of atrial natriuretic peptides. Biophy.Res.Commun. 123:338-344, 1984.
35. Schiffrin EL, LChartier, GThiboult, M Cantin, JGenest: Vascular and adrenal receptors for ANF in the rat. Circ. Res. 56:801-807, 1985.
36. Sonnenberg H, WA Cupples: Intrarenal localisation of the natriuretic peptides. J.Physiol.Phar. 60:1149-1152, 1981.
37. Tremblay J, R Gerzer, P Vinoy, SC Pang: The increase of cGMP by ANP correlates with the distribution of particulate guanylatecyclase. F.E.B.S. 181:17-22, 1985.
38. Tulussay T, W Rascher, FE Lang: Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. Kidney Intern. 31:1391-1395, 1987.
39. Thiabault G, et al.: Structure activity relationships of natriuretic factor. Biochem.Biophys.Res.Commun. 125: 938-946, 1984.
40. Volpe M, G Odell, IID Kleinert: Effect of atrial natriuretic factor on blood pressure renin and aldosteron in Goldblatt hypertension. Hypertension 1:4348, 1985.
41. Verbürg K, RH Freeman: Plasma atrial natriuretic factor is natriuretic decreased during chronic sodium retention in dogs with low out put heart failure. Kidney Intern. 31:291, 1987.
42. Wakitani K, et al.: Comperative vascular pharmacology of the atriopeptins. Circ.Res. 56:621-627, 1985.
43. Wood PE, et al.: Diuresis after paroksysmal atrial tachicardi. Br.Heart J. 25:273-283, 1963.
44. Wapier MA, et al.: Atriopeptids. Proc.Nat.Acad.Sci. 81:594-610, 1984.
45. Wakitani K, BR Cole, MG Currie, SP Adams, P Needleman: Atriopeptins correlation between renal vasodilatation and natriurezis. Am.J.Physiol. 249:F49-F53, 1985.