

Atrial Natriüretik Peptid ve Sempatik Sinir Sistemi İlişkileri

*Dr.Hakan BOZKAYA**
*Dr.GÜL GORSOY***

Homeostazın sağlanması yolunda, makroorganizmanın sodyum-su ve kan basıncı regülasyonu kompleks mekanizmaların etkisi altındadır. Sempatik sinir sistemi, vasküler yatak üzerindeki bilinen etkilerinin yanısıra, baroreseptör aracılıklı mekanizmalar ile renal tubuler sodyum reabsorbsiyonuna neden olur. Ayrıca, başta Renin-Angiotensin-Aldosteron sistemi olmak üzere, kimi nörohumoral sistemler ile yakın ilişkiler içerisindedir. Atrial Natriüretik Peptid'ler (ANP), yeni keşfedilmiş bir peptid hormon ailesidir. ANP'ler ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı gözönüne alınırsa, vücut sodyum-sıvı homeostazı konusunda, son dokuz yılın adeta odak noktasını oluşturdukları söylenebilir. ANP'ler natriüretik, diüretik, hipotansif etkilerinin yanısıra, Renin-Angiotensin-Aldosteron sisteminin spesifik kontrol-regulator hormonu gibi davranırlar. Ayrıca, santral sinir sisteminin kan basıncı, su-tuz regülasyonu ile ilgili merkezlerinde nörotransmitter-nöroregulator işlevleri ile ilgili giderek artan kanıtlar mevcuttur. Tüm bunlar gözönüne alındığında, kan basıncı, vücut sodyum-sıvı volümü homeostazında rol oynayan bu iki sistem arasındaki etkileşimler kaçınılmaz görünmektedir.

Yapılan çalışmalar ANP'ler ve sempatik sinir sistemi arasındaki ilişkiler ile ilgili pek çok kanıt ortaya koymaktadır. Bu kanıtlar, ANP'nin sempatik sistem üzerinde inhibitör etkilere sahip olduğu görüşünü güçlendirirken, sempatik sistemin ANP üzerinde sekresyon veya hedef organ gibi farklı düzeylerdeki etkilerini düşündürmektedir.

*Ankara Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD "Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. ABD

ANP ve sempatik sistem arasındaki ilişkiler dört düzeyde ele alınabilir:

1. Sempatik sinir sisteminin ANP sekresyonu üzerine olan etkileri.
2. ANP'nin sempatik sinir sistemi üzerindeki inhibitör etkisi.
3. Hedef organ düzeyinde, sempatik sinir sistemi ve ANP arasındaki etkileşimler.
4. ANP'nin stimüle ettiği kompensatuar sempatik sistem yanıtı.

1. Sempatik Sinir Sisteminin ANP Sekresyonu Üzerine Etkileri

ANP sekresyonunun arttığı durumların çoğunun ortak özelliği ekstrasellüler volüm artışıdır. Dolayısı ile intratorasik bölgede de artan volüm, atrial distansiyona neden olmakta, atrial distansiyon da ANP sekresyonu için majör stimulusu oluşturmaktadır. ANP sekresyonunda sempatik sistemin rolü konusunda birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. Sempatik denervasyon, kalp hızı ve kan basıncını düşürürken, volüm artışının stimüle ettiği ANP sekresyonunu ortadan kaldırır (1). İn vitro olarak epinefrin, izole sıçan alriumunda, bifazik ANP salınımına yol açmaktadır. Bu ANP sekresyonunu, 2-4. dakikalarda beta-adrenerjik blokaj, 30-35. dakikalarda alfa-adrenerjik blokaj geri çevirmektedir (2). Yine izole sıçan kalbinde norepinefrin ve fenilefrinin (alfa1 agonist), doza bağımlı olarak stimüle ettiği ANP sekresyonu, fentolamin (alfa bloker) ile inhibe edilmektedir. Aynı çalışmada isoproterenolün (beta agonist) ANP sekresyonunu

üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır (3). Bir başka çalışmada isoprenalın (bela agonist) perfüze sıçan kalbinde hemen ortaya çıkan ve kaybolan bir ANP sekresyonuna yol açarken, melhoxamine (aifal agonist) ANP sekresyonunda daha uzun süreli bir artışa neden olmaktadır (4). Sempatimeliklerin DİREKT olarak ANP sekresyonuna yol açtığını destekleyen in vitro çalışmalar, sekresyondan sorumlu adrenerjik stimülasyonun, daha ziyade alfa-adrenerjik aracılıklı olduğunu düşündürmektedir. Genel olarak hücre fonksiyonları intrasellüler düzeyde, adenil siklaz ve fosfoinozidit sistemleri aracılığı ile sağlanır. ANP sekresyonunun, adrenerjik sistemce kontrolü, adenil siklaz aktivasyonundan ziyade fosfoinozidit yolunun aktivasyonuna bağlı görünmektedir. Nitekim bu yolu uyaran forbol esterleri ANP sekresyonuna yol açarlar (4,5,6). Bir forbol ester olan TPA (12-0-tetradecanoylphorbol-13 acetate)'nin stimüle ettiği ANP sekresyonu, methoxamine (alfa agonist) ile güçlenir (4). Bu da pek çok dokuda etkilerini fosfoinozidit sistemi ile gösteren alfa agonistlerin, kalpte de bu yönde etki gösterdiklerini desteklemektedir. Tüm bunlara karşın, azımsanmayacak sayıda in vitro çalışma, ANP sekresyonunda böyle direkt bir etkiyi ortaya koyamamıştır. Gerek direkt uyarıcı etkiyi, gerekse böyle bir stimülasyonda fosfoinozidit sisteminin aracılığını kesin olarak ortaya koymak için, daha ideal koşullarda, daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

İn vivo çalışmalardan elde edilen kanıtlar ise, sempatik sistemin İNDİREKT mekanizmalarla ANP sekresyonuna yol açabileceğini düşündürmüştür. Beta agonistler ve kolinerjikler, in vivo olarak ANP salımına yol açmaktadırlar. Kolinerjik agonistlerde, in vitro olarak böyle bir etki gözlenmemiştir (7). Beta agonistlerin in vitro ANP sekresyonu üzerine olan etkileri ile ilgili çalışma sonuçları ise çelişkilidir (3,4). Tüm bunların yanı sıra, alfa adrenerjik agonistlerin, insanlarda hemodinamik değişikliklerden bağımsız olarak ANP sekresyonuna yol açtıklarının gösterilmesi (3), indirekt hemodinamik etkiler dışında direkt olarak ANP sekresyonuna neden olabileceklerini düşündürmektedir.

Beta agonistlerin pozitif inotrop ve kronotrop etkileri ANP sekresyonunu uyarabilir. Ancak kalp hızı 125/dakika'ya çıktığı zaman ANP sekresyonu sözkormsu olmaktadır (8). Bu hızın altında taşikardi,

majör bir stimulus değildir. Bunun yanısıra inotropik etki sonucu artan myokardiyal iş, ANP sekresyonuna yol açabilir (9). Artan myokardiyal iş ve O₂ ihtiyacının ANP salımına yol açtığı düşüncesi, bugün için spekülatiftir. Bunu direkt gösteren deneysel bir kanıt yoktur. Beta agonistler, periferik vasküler yatak üzerindeki etkileri ile, kalbe venöz dönüşü artırarak da ANP sekresyonunu uyarabilirler. Artmış venöz dönüş, atrium içi basıncını artırarak ANP salımına yol açabilir. Kolinerjik ajanların ANP sekresyonu üzerindeki in vivo etkileri, beta agonistlerin venöz dönüşü artıran indirekt etkilerine benzer görünmektedir.

Sıçanlarda, dopamin reseptör antagonistleri bazal ve ekstraselüler volüm artışı ile uyarılmış ANP sekresyonunu bloke etmektedir. Bu da dopaminerjik mekanizmaların ANP sekresyonuna yol açtığını düşündürür. Ancak böyle bir etki yalnızca periferik dopaminerjik reseptörleri bloke eden domperidon ile ortaya konamamıştır (11). Böylece santral sinir sistemi düzeyinde dopaminerjik mekanizmalar, ANP sekresyonunda daha olası olarak rol oynar. Bununla beraber, insan ve sıçanlarda dopamin infüzyonu, plazma immunoreaktif ANP düzeylerinde artışa yol açmaz (10).

Bu gözlemlerin ışığında, sempatik sistemin ANP sekresyonu üzerine net, açık bir etkisinden söz etmek bugün için imkansızdır. Bununla beraber kimi klinik gözlemler, bu yöndeki etkilere kanıt oluşturabilir. Nitekim, siroz ve nefrotik sendrom gibi asitli-ödemli kondisyonlarda, artmış plazma ANP düzeylerini, atrial distansiyonla açıklamak imkansızdır. Bu patolojik durumlarda artmış sempatik aktivite, ANP sekresyonundan sorumlu olabilir.

2. ANP'nin Sempatik Sistem Üzerine İnhibitör Etkisi

Spontan hipertansif sıçanlarda (SUR) ANP infüzyonu sırasında kan basıncı düşmesine karşın belirgin bir refleks taşikardi oluşmaması, ANP'nin sempatik sistem üzerine inhibitör etkileri olabileceğini akla getirmiştir (11). Sıçanlarda ANP infüzyonu renal sempatik aktiviteyi azaltmış (12), köpeklerde plazma epinefrin ve norepinefrin düzeylerini düşürmüştür (13). Bu inhibitör etki çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir.

— Baroreseptör mekanizmalar aracılığı ile vagomimetik etki.

— Direkt olarak hipotalamik 3. ventrikülün antroventral bölgesi (AV3V)'nin stimülasyonu.

— Prejunctional bir mekanizma ile noradrenerjik transmisyonun inhibisyonu.

— Katekolamin sentezinin supresyonu

— Post sinaptik alfa reseptörlerle interferens

— Çeşitli negatif inotropik maddelerin salınımı.

ANP'ler, kardiyak sensoryal reseptörleri etkileyerek, vagal afferentler aracılığı ile periferik sempatik aktiviteyi baskılayabilir (13). Sıçanlarda sinoaortik denervasyon renal sempatik aktiviteyi azaltır ve ANP'nin hipotansif etkisini güçlendirir. Renal sempatik aktivitedeki bu azalma, biletarel vagotomi ile ortadan kalkar (25). Sempatik tonusun modülasyonu ile ilgili hipotalamik AV3V bölgesinin ANP tarafından direkt stimülasyonu diğer bir olası mekanizmadır. AV3V bölgesinin yanısıra, santral sinir sisteminin pek çok bölgesinde spesifik ANP reseptörleri gösterilmiştir (1,14,15). ANP'nin hipotalamik nöronal eksitabilite üzerine etkisi, nöronun spontan ateşlenme hızını azaltmak şeklindedir (23). ANP'nin başta diensefalik bölge olmak üzere, santral sinir sisteminin sodyum-sıvı-kan basıncı regülasyonu ile ilgili merkezlerinde nörotransmitter-nöroregülatör işlevlerine dair giderek artan kanıtlar mevcuttur. ANP'nin sıçan mezenterik arterinde prejunctional mekanizma ile norepinefrin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (17). Bu, sempatik sistem üzerindeki inhibisyonun yalnızca asantral değil, periferik sinir sistemi üzerinden de olabileceğini göstermektedir. Sıçan parasempatik gangliada, ANP benzeri immunoreaktivite saptanmış olması da bu diğer bir kanıt teşkil etmektedir (24). Bunların yanısıra, ANP invitro olarak, feokromasitoma hücrelerinde katekolamin sentezini doza bağımlı olarak baskılar (18). Böylece ANP, Dopamin beta hidroksilaz aktivitesini inhibe ediyor olabilir ve bu etki, ANP-sempatik sinir sistemi interaksyonunda negatif feed-back rol oynuyor olabilir. ANP'nin, post sinaptik alfa reseptörlerle interferens, çeşitli negatif inotropik maddelerin salınımına yol açması gibi etkilerle, sempatik sistem inhibisyonu yapabileceğine ait henüz güçlü kanıtlar elimizde yoktur.

Yukarıda sayılan bu mekanizmalar aracılığı ile, ANP'nin sempatik sistem üzerinde inhibitör etkisi kesin gibidir. Bu sempatolitik etkinin, ANP'nin

natriüretik ve hipotansif etkilerine ne ölçüde katkıda bulunduğu ise henüz, iyi anlaşılammıştır. ANP'nin sempatik sistem üzerindeki bu etkisi, nörohumoral regülasyonunun ince bir ayrıntısını teşkil ediyor olabilir.

3. Hedef Doku Düzeyinde ANP ve Sempatik Sinir Sistemi Etkileşimleri

ANP ve dopamin hedef dokuda benzer yönde değişiklikler oluşturur. Her ikisi de, böbrekte glomeruler filtrasyonu, renal kan akımını ve natriüzezi artırır. Bunun yanısıra, sıçanlarda doamin antagonistlerinin ANP'nin natriüretik etkisini bloke etmeleri, ANP'nin natriüretik etkisinin dopaminerjik reseptörler aracılığı ile olduğunu düşündürmüştür. Benzer sonuçlar hem prensinaptik hem postsinaptik dopamin reseptör antagonistleri ile elde edilmiştir (16). Böylece dopaminerjik aracılıklı natriüretik aktivitede, reseptör düzeyindeki bir interaksiyondan ziyade, ANP'nin kendi spesifik reseptörü aracılığı ile renal dopaminerjik aktiviteyi artırması daha olası görünmektedir. Ancak tüm bunlara rağmen, dopamin antagonistleri renal vazokonstrüksiyona yol açarak da natriüzezi baskılıyor olabilir. Gerçekte ANP'nin natriüretik etkisinde, dopaminerjik mekanizmaların aracılığı olmayabilir. Nitekim izole böbrekte, ANP üriner dopamin ekskresyonunu artırmaz.

Yeni çalışmalar, fizyolojik koşullarda renal innervasyonun ANP'nin natriüretik etkisinde esaslı olmadığını göstermektedir (19). Böylece fizyolojik kondüsyonlarda, hedef organ düzeyinde sempatik sinir sisteminin ANP'nin aksiyonlarını etkilemesi uzak bir olasılık gibi görünmektedir. Ancak; konjestif kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom gibi sempatik aktivitenin arttığı patolojik durumlarda, renal sempatik sinir aktivitesi patofizyolojik öneme sahip olabilir. Asitli, ödemi bu üç kondüsyonda, ANP'nin natriüretik etkisinde bir baskılanma sözkonusudur (20,21). ANP'ye baskılanmış yanıtın nedeninin artmış renal sempatik tonus olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (20,21). Nitekim ANP'nin baskılanmış natriüretik etkisi, renal denervasyonla geri çevrilebilmektedir (20,21). Ayrıca, portal hipertansiyon oluşturulan köpeklerde ANP'ye azalmış natriüretik yanıtın renal sempatolitik etkili vazopresin tarafından artırıldığı gösterilmiştir (20,21). Bu patolojik durumlarda kardiyak ve hepatik baroreseptör sensitivite değişikliği,

ANP'nin vagal afferentler üzerinden olan sempatik sistemi inhibe edici etkisinin ortadan kalkmasına neden olabilir. Bu gözlemler ışığında, kimi patolojik durumlarda artmış renal sempatik aktivite yüzünden, ANP'nin natriüretik etkisinin ortadan kalkması bu hastalıkların patofizyolojisinden sorumlu bir mekanizmayı teşkil ediyor olabilir.

4. ANP'nin Ortaya Çıkardığı İlemodinamik Değişikliklere Kompansatuar Sempatik Sistem Yanıtı

Bolus ANP enjeksiyonu ile plazma norepinefrin düzeyinde bir artış ortaya çıkmaktadır. Bu geçici artış, ANP'nin ortaya çıkardığı hipotansiyona refleks sempatik sistem yanıtı olabilir. Bununla beraber, spontan hipertansif sıçanlarda, ANP'nin natriüretik ve diüretik etkilerinde bir dissosiasyon sözkonusudur. Wistar-Koyoto sıçanlara yedi günlük ANP infüzyonu yapıldığında, renal sempatik aktivite azalır, kan basıncı düşmeden natriürez ortaya çıkar. Spontan hipertansif sıçanlarda ise aynı şekilde uygulanan ANP infüzyonu, renal sempatik aktivite ve sodyum ekskresyonunda değişiklik yapmadan kan basıncını düşürür (13). Wistar-Kyoto sıçanlarında renal sempatik tonustaki azalma natriüretik etkiye katkıda bulunuyor olabilir. Spontan hipertansif sıçanlarda ise, kan basıncı düşmesi ile ortaya çıkan refleks sempatik sinir aktivitesi artışı, ANP'nin sempatiklik etkisini yenerek natriüretik aksiyonu

azaltıyor olabilir. Yüksek ANP dozlarında hipotansifaksiyon daha belirgin hale geldiğinde, natriüretik etkide ortaya çıkan azalma, refleks renal sempatik tonus artışı ile ilgili olabilir.

Bu dört noktada ele alınan ANP-sempatik sinir sistemi ilişkileri yeterince açıklık kazanmamış olmakla beraber, in vitro çalışmalar ve bazı klinik gözlemler ışığında, bazı hastalıklarda patofizyolojide iyi anlaşılmamış kimi fenomenlere ışık tutabilir. Sempatik sistemin ANP sekresyonunu şümüle edici etkisi, siroz gibi atrial distansiyonun mümkün olmadığı hallerde, artmış plazma ANP düzeylerinden sorumlu mekanizmayı teşkil ediyor olabilir. ANP'nin sempatik sistem üzerindeki inhibitör etkisi, ANP sekresyonunun arttığı durumlarda ANP'nin natriüretik ve hipotansif etkilerine katkıda bulunabilir. Siroz, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom'da artmış renal sempatik aktivite, ANP'ye bir renal yanısızlık oluşturabilir. Böylece bu hastalıklardaki su-tuz retansiyonu giderek artar. Bunun yanısıra sirozun erken döneminde artmış renal sempatik aktivite, bir yandan da ANP'ye bir renal yanısızlık oluşturarak asit oluşumundan primer sorumlu olmak üzere su-luz retansiyonuna neden olabilir. Gelecekteki çalışmalar, ANP-sempatik sistem ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlarken, vücut sodyum-sıvı-kan basıncı regülasyonunda rol oynayan nörohümorale mekanizmalara yeni birer köprü oluşturacaktır.

1. Sonnenberg H: Mechanisms of release and renal tubular action of atrial natriuretic factor. *Federation Proc* 1986; 45: 2106-10.
2. Wong NLM, Wong EFC. AU OH, HU DCK: Effect of Alpha and Beta-adrenergic stimulation on atrial natriuretic peptide release in vitro. *Am J Physiol* 255 (Endocrinol. Metab. 18): 1988, E 260-11 264.
3. Currie MG, Newman WH: Evidence for Alpha-1 adrenergic receptor regulation of atriopeptin release from the isolated rat heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1986, 137: 94-100.
4. Ruskoaho HS, Ippolito J: Adrenergic effect on the atrial natriuretic peptide secretion and vasoconstriction induced in the perfused rat heart by phorbol ester. *Eur. J Pharmacol* 1988, 148: 317-25.
5. Ruskoaho H, Toth M, Lang R: Atrial natriuretic peptide secretion: Synergistic effect of phorbol ester and A23187. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 133: 81-8.
6. Shields PP, Clembotski CC: Regulation of Atrial Natriuretic factor-(99-126) Secretion from neonatal rat primary atrial cultures by activators of protein kinases A and C. *Biol Chem* 1989, 5: 264 9322-8.
7. Garoia R, Lachance D, Thibault G, et al: Mechanisms of release of atrial natriuretic factor. Effect of chronic administration of Alpha and Beta-adrenergic and cholinergic agonists on plasma and atrial ANF in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1986, 136: 510-20.
8. Ngol Wyeth RP, Bisset JK: Prohormone atrial natriuretic peptides 1-30, 31-67, and 99-126 increase in proportion to right ventricular pacing rate. *A Heart J* 1989, 117:385-91.
9. Rankin AJ: Mechanisms for the release of atrial natriuretic peptide. *On J Physiol Pharmacol* 1986, 65:1673-79.
10. Tulassay T, Rascher W, Hajdu J, et al: Influence of Dopamine on Atrial Natriuretic Peptide Level in Premature infants. *Acta PaediatrScand* 1987, 76:42-6.

11. Kuchel O, Debinski W, Raoz K, et al: An emerging relationship between peripheral sympathetic nervous activity and atrial natriuretic factor. *Life Sci* 1987, 40: 1545-51.
12. Tjornehoj P, Mark AL, Morgan OA, et al: Activation of vagal depressor reflexes by atriopeptins inhibits renal sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1986, 251 (Heart Circ Physiol 20): 111252-111259.
13. Holtz J, Sommer O, Bassenge E: Inhibition of Sympathoadrenal activity by Atrial natriuretic factor in dogs. *Hypertension* 1987, 9: 350-4.
14. Kawata M, Nakao K, Morita N et al: Atrial Natriuretic polypeptide: Topographical distribution in the rat brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry. *Neuroscience* 1985, 16:521-46.
15. Quirion R: Atrial natriuretic factors and the brain: An update. *Trends Neurosci* 1988, 11:58-62.
16. Pettersson A, Hodner J, Hodner T: The diuretic effect of atrial natriuretic peptide (ANP) is dependent on dopaminergic activation. *Acta physiol Scand* 1986, 126: 619-21.
17. Nakamaru M, Inagami T: Atrial natriuretic factor inhibits norepinephrine release evoked by sympathetic nerve stimulation in isolated perfused rat mesenteric arteries. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989, 120:107-112.
19. Pettersson A, Hedner J, Hedner T: Relationship between renal sympathetic activity and diuretic effects of atrial natriuretic peptide (ANP) in the rat. *Acta physiol Scand* 1989, 135:323-33.
20. Koopko JP, Dibona GF: Blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in chronic sodium-retaining disorders. *Am J Physiol* 1987, 252 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 21): F 865-1X71.
21. Koopko JP, Jones S, Dibona GF: Renal nerves mediate blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1987, 252 (Regulatory Integrative Comp. Physiol 21): R1019-R1023.
22. Hartupree DA, Trapani AJ, Koepke JP, Blaino EH: role of Renal Nerves in the potentiation of Atriopeptin induced natriuresis by vasopressin. *Circ Res* 1989, 64:370-5.
23. Wong M, Samson WK, Dudley CA, Moss RL: Direct Neuronal action of atrial natriuretic factor in the rat brain. *Neuroendocrinology* 1986, 44:49-53.
24. Debinski W, Outkowska J, Kuchel O: ANF-like peptide (S) in the peripheral autonomic nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1986, 134:279-284.
25. Vatner SF, Manders WF, Knight DR: Vagally Mediated regulation of renal function in conscious primates. *Am J Physiol* 1986, 250 (Dealt Circ Physiol 19): H546-H549.