

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Murat Turgay*

Kisch tarafından, 1956 tarihinde kobay atrium hücrelerinde küçük osmiofilik cisimler denilen granüler yapıların bulunduğu yayınlanmıştır (1). Plade, sıçanlarda reserpin verilmesi ile bu sekretuvar granüllerde azalma olduğunu yayınlarak, bu granüllerin içinde katekolaminlerin bulunduğunu düşünmüştür (2). Bu granüllerin görünümü endokrin hücrelerinin sekretuvar granüllerine benzemektedir. Bu suretle atrium kas hücrelerinin sekretuvar özelliğe sahip olabileceği düşünülerek pekçok araştırma yapılmıştır. Jamieson ve Palade, bu granüllerin bütün atrium kardiyositlerinde bulunduğunu göstermişlerdir (3). Forssmann ve Giardier, spesifik endokrin granüllerini ihtiva eden hücrelerin, transvers tubuler sistemden zengin olduğunu, ancak, iletim hücrelerinde bu özelliklerin bulunmadığını göstermişlerdir (4). Mc Nutt ve Fawcett ile Bencosme ve Berger atrium hücrelerinin morfolojik yapılarını incelemişlerdir (5,6).

Filogenetik çalışmalar, kardiyak spesifik granüllerin, bazı hayvanların ventrikül hücrelerinde de bulunduğunu göstermiştir (7). Daha sonraki strüktürel çalışmalardan atrial miyokardiyositlerdeki spesifik sekretuvar granüllerin protein tabiatındaki maddeleri ihtiva ettiği ortaya çıkarılmıştır (8,9). 1976 yılında, Marie tarafından ilk defa, bu granüllerin sodyum ve su dengesi ile değişikliğe uğradıkları gösterilmiştir (10). 1981'de De Bold ve arkadaşları, fare atrium homogenatlarını intravenöz olarak farelere vermişler ve sonuçta, hızlı ve kısa süreli diüresis ile natriüresis gözlemişlerdir (11). Gauer ve Henry, sol atriumda balon dilatasyonu yapıldığı zaman, idrar atılımında bir artış olduğunu gözleyerek, böbrek fonksiyonu üzerine atriumun önemli rolüne işaret etmişlerdir (12). Daha sonra aynı durum sağ atriumda da kanıtlanmıştır. Bu arada, Linden ve Steehan, denerve böb-

* A.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

reklerde atrial basınç artımına cevap bulunduğunu göstermişlerdir. (13).

Daha sonra, kalbin atriumundan salınan ve atrial natriüretik peptidler (ANP) denilen hormonal ürünlerin sentezi yapılmış, kromozomal lokalizasyonu idantifiye edilerek, böbrek fonksiyonları, vasküler düz kaslar ile aldosteron ve vazopressin sekresyonu üzerine etkileri araştırma konularına dahil edilmiştir.

MİYOENDOKRİN HÜCRELERİN MORFOLOJİSİ

ANP oluşturan miyokardiyositler çok iyi gelişmiş Golgi apparatuslarına sahiptirler. Bunun yanı sıra, T-sistemi, miyofibriller sarkoplazmik retikulumu ve mitokondriumlardan da zengindir.

Mikroskopik olarak atrium kardiyositleri incelendiğinde, sekretuar granüllerin yuvarlak ve membrana bağlı olduğu görülür. Bu granüler yapıların içinde homojen ince granüler materyel bulunur. Bu granüllerin boyutları cinsler arasında farklılık arzeder.

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN İZOLASYONU VE YAPISI

ANP'lerin izolasyonu için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Flynn (14) 1983 tarihinde izole ettiği kardiyak hormonlara kardiyonatrini adını vermiştir. Buna karşın, Forsmann ve arkadaşları bu hormonlar için kardiyodilatin ismini kullanmışlardır (15).

ANP'nin izolasyonu maksadıyla geliştirilen yöntemler arasında farklılıklar mevcuttur. De Bold ve arkadaşları, sıçan atriumundan kardiyonatrini izolasyonu için diüresis-natriüresis testini kullanmışlardır. Forsmann ve arkadaşları domuzdan kardiyak hormonların izolasyonu için vasküler düz kas testini uygulamışlardır. Aortik kas, ANP'ye karşı çok duyarlı iken, inferior mezenterik arter düz kası çok daha az duyarlı bulunmuştur.

ANP prekürsörü, 126 amino asitli polipeptid olup, geçici olarak büyük pro-hormonlar halinde sekretuar granüllerde depo edilirler. Bazal sekretuar durumlar altında ANP prekürsörünün yarı ömrü 2 dakikadan azdır. Buna karşın, prohormon-ANP'nin depo formunun yarı ömrü bir saatten daha uzundur. Prohormon-ANP sekretuar granüllerde depo edilir. İzole hayvan kalplerinden salınan prohormon ANP'nin karboksi ucundaki 28 amino asitli peptid major aktif biyolojik formu teşkil eder (16,17). Prohormon-ANP'nin N-terminal kısmı-

nın biyolojik olarak herhangi bir fonksiyona sahip olup olmadığı bilinmemektedir.

28 amino asitli ANP (Ser 99-Tyr 126), dolaşımdaki major hormon formunu oluşturur.

Prohormon-ANP'nin ANP'ye dönüşümü, parçalayıcı enzim tarafından oluşur. İn vitro şartlarda, serum, trombositler ve trombin formasyonları, prohormon-ANP'yi daha küçük aktif peptidlere dönüştürebilme kapasitesine sahiptirler. Buna karşın, prohormon-ANP, plazma veya sirküle eden kanda hızlı bir değişime uğramaz (18). Bu suretle, ANP'nin prohormon ANP'den oluşumunun sekresyon esnasında kalpte yer aldığı düşünülür.

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN MOLEKÜLER FORMLARI

ANP izolasyonu esnasında izolasyon işlemlerine bağlı olarak fragman farklılığı oluşur. Sıçan atriumundan 4 major kardiyonatrin elde edilmiştir. Bunların arasında en fazla olanı, kardiyonatrin IV'tür. Flynn ve arkadaşları tarafından, 126 ve 28 polipeptidlerinin, preprohormonun tabii parçalanmış ürünleri olduğu gösterilmiştir (19). Büyük ve küçük moleküler formlar çeşitli isimler altında tanımlanmıştır. III ve 106 a.a.'li geniş molekül, atriopetigen ismi altında yayınlanmıştır (20). Forsmann ve arkadaşları, domuz ve sığır atriumundan, 88 a.a. içeren bir molekül elde etmişlerdir. Buna kardiyodilatin 88 ismini vermişlerdir (21). Yine, Flynn ve arkadaşları, 78 a.a.'den oluşan ve kardiyonatrin II adını verdikleri moleküler yapıyı tarif etmişlerdir (19). Kanagawa, sıçan atriumundan elde ettiği ve beta-ANP ismini verdiği molekülü yayınlamıştır (22).

ANP'nin sirküle eden formu, morfin tedavisindeki sıçanların plazmalarından izole edilmiş ve bunun 28 a.a.'li peptid (Ser 99-Tyr 126) olduğu gösterilmiştir. 26 a.a.'li sentetik ANP ile mukayese edilmek üzere çeşitli ANP'lerin yapısal aktiviteleri çalışılmıştır. Kısa formların, biyolojik aktivitelerinin mukayeseli çalışmaları, diüretik-natriüretik aktivite, aort ve rektum gevşemesi, sıçan zona glomerulosa hücre kültürlerinden aldosteron sekresyon inhibisyonu ve mezenterik arter düz kas membranlarına bağlanması üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu arada (Arg 101-Tyr 126) 26 a.a.'li dizi en potent bulunmuştur.

ANP SALINIMINA ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Sıhhatli bireylerde plazma ANP düzeyi, genellikle 10-80 pg/ml'dir. Bu plazma seviyeleri, angiotensin II ve vazopressin değerleri ile korelasyon gösterir.

İnsanlara sıvı infüzyonu yapılarak akut dolaşım yüklenmesi yapıldığında plazma ANP düzeyinde 2-5 misli artış husule getirir (23). Yine, konjestif kalp yetmezliğinde ve kronik böbrek yetmezliğinde plazma ANP düzeyi 20 misli yükselme meydana getirir (24).

Esansiyel hipertansiyon hastalarında, ANP düzeyi 2 misli artmıştır (25). Sirozda, plazma ANP düzeyinde kronik yükselme tesbit edilmiştir. Bartter sendromu, Gordon sendromu ve primer aldosteronizmde ise azalma gözlenmiştir.

Paroksizmal taşikardi vakalarının % 50'sinde poliüri bulunur. Poliürinin mekanizması, atrial basınçta yükselme ile arginin vazopressinin refleks inhibisyonudur. Canepa-Anson ve arkadaşları, taşikardi esnasında poliürinin natriüresis ile birlikte olduğunu yayınlamışlardır (26). Yine, paroksizmal taşikardi esnasında yüksek plazma ANP düzeyleri tanımlanmıştır (27).

Siddetli yanık vücuttan sıvı kaybı ile birliktedir. Kan hacmi ve renin aldosteron sistemi bozulur. Ciddi yanık olaylarında ANP düzeyleri ölçülmüştür. Bütün yanık hastalarında ANP'de artış izlenir. Bu artış, volmik bozukluklardan, yanık sonrası hipertansif kriz veya pulmoner resistans artışından husule gelmiş olabilir (28).

Postürün dolaşımdaki ANP üzerine etkileri araştırılmıştır. Atrium, plazma volümünün regülasyonunda önem taşıyan baroreseptörleri ihtiva eder. Venöz dönüşü etkileyen postür değişiklikleri dolaşımdaki ANP'yi etkileyebilir. Bu suretle, baş tarafın aşağıda tutulması, sağ atriumda basınç artışı oluşturarak ANP salınımında artış meydana getirir (29).

Pekçok hormonlarda mevcut olan plazma konsantrasyonlarındaki diurnal değişiklikler ANP'de de incelenmiştir. ANP'nin plazma konsantrasyonundaki gece yarısı değeri, öğleden sonraki değerine kıyasla belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur (30). ANP'nin plazma konsantrasyonunun pik yaptığı öğleden evvel saat 4 civarları aynı zamanda renin konsantrasyonunun da pik yaptığı değere rastlamaktadır.

Yine antidiüretik hormonun uygunsuz sekresyonu sendromunda (SIADH), atrial natriüretik peptidlerin konsantrasyonu araştırılmış-

tır. SIADH bilindiği gibi su retansiyonuna bağlı olarak hiponatremi ile karakterize olup, beraberinde natriüresiste bulunur. Humoral faktörlerin natriüresisteki rolünün olup olmadığını göstermek maksadıyla akciğer oat-cell karsinomaya eşlik eden SIADH'lı hastalarda ANP düzeyleri ölçülmüştür. Sodyumun fraksiyonel itrahi ile ANP düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur. Elie ve arkadaşları SIADH'da suçlanan mekanizmalara artan glomerüler filtrasyon hızını ve hipoaldosteronizmi ilave etmişlerdir. ANP vazoaaktif mekanizma ile glomerüler filtrasyon hızını artırır, renin-angiotensin II-aldosteron sekresyonunu deprese eder. Bu suretle SIADH'da ANP'nin plazma düzeylerinin yüksek bulunduğu yayınlanmıştır (31).

Belang ve arkadaşları kardiyopulmoner hastalığı bulunan çocukların alfa human ANP düzeylerinde artış olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu suretle çeşitli kardiyak ve pulmoner hastalıkların teşhisinde ve tedavisinin değerlendirilmesinde noninvaziv humoral bir yöntem olarak ANP'nin öneminden bahsedilmiştir (32).

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN İNSANLARDAKİ BİYOLOJİK FONKSİYONLARI

Sıhhatli bireylere 100 mikrogram ANP intravenöz olarak verilecek olur ise idrar sodyum ve klorür sekresyonunda 4 misli, idrar hacmi, kalsiyum, magnezyum ve forforda iki misli artış husule gelir. Glomerüler filtrasyon hızı geçici olarak artarken, arteriyel kan basıncı 5-10 mmHg azalır. Renal cevap bazal duruma 45 dakikada döner. Plazma renin aktivitesi, aldosteron, kortizol, ANP ve norepinefrin düzeyleri değişmez.

Bunlara karşın, intranazal olarak ANP'nin düşük dozlarda verilmesi, idrar hacmini ve sodyum atılımını artırır. Ancak, kan basıncı, kalp hızı ve çeşitli hormonların plazma düzeylerinde değişiklik oluşturmaz (33).

Bu sonuçlar dahilinde, ANP'nin kısa süreli verilmesinde primer hedef organın böbrekler olduğu görülür. Bu arada su ve sodyum atılımının artışı en önemli sonucu oluşturmaktadır.

Bu arada insanlara ANP infüzyonu yapıldığında, ANP'nin dolaşım yarı ömrü 31 dakika bulunurken, metabolik klirens hızı ise 34 ml/dk/kg olarak tesbit edilmiştir (34). Sıhhatli bireylere 40-50 ng/dk/kg infüzyon hızında ANP verildiğinde sodyum itrahında 3 misli, diüresiste belirgin bir şekilde artış olduğu yayınlanmıştır (35,36). Ancak,

bu dozlarda infüze edilen ANP'nin, potasyum itrahına, renin, aldosteron ve antidiüretik hormon plazma düzeylerine etkisi çok az bulunmuştur. Bu arada, renin ve aldosteron bazal sekretuar düzeylerinde yükselmenin olduğu siroz ve diyetdeki tuzun kısıtlandığı durumlarda ANP infüzyonları plazma aldosteron konsantrasyonunu azaltır.

Sihhatli bireylere ANP daha yüksek infüzyon hızında (70-100 ng/dk/kg) verildiği zaman, diüretik, natriüresis ve depressör etkiler çok daha belirgin hale gelir. Ayrıca, plazma renin aktivitesi azalır, glomerüler filtrasyon hızı geçici olarak artar, hematokrit ve plazma norepinefrin konsantrasyonunda yükselme meydana gelir (37,38).

Yine, ANP verilmesi fosfat, kalsiyum, potasyum ve klorid itrahında artış oluşturmıştır (39).

PLAZMA ANP DÜZEYLERİ VE ATRIAL BASINÇ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çeşitli damar yataklarında ANP düzeylerine bakılmıştır. En yüksek plazma ANP düzeyleri koroner sinüste bulunmuştur. Buna karşın en düşük ANP düzeyleri renal venlerde görülmüştür. Yine ortalama plazma ANP düzeyi renal vende, aortadan daha düşük olarak tesbit edilmiştir. Bu sonuç, dolaşan ANP'nin böbreklerden tutulduğunu düşündürür. Gerçekten de renal ven ANP düzeyleri, aortanıninkinin % 50'si kadardır.

Pulmoner arter kapiller basıncı, sol atrium basıncı ile korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda, pulmoner arter kapiller basıncının yükselmesi ile plazma ANP düzeyleri arasında pozitif bir paralellik izlenmiştir. Bu da bize sol atrium basıncının artması ile plazma ANP düzeyinin arttığını isbat eder. Ayrıca, sağ atriumdaki basınç artışı da ANP salınımına neden olmaktadır. Hartter ve arkadaşları, sağ kalb yetmezliğinde yüksek plazma ANP düzeylerinin bulunduğunu tesbit etmişlerdir (40).

ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN HEMODİNAMİK VE GLOMERÜLER FONKSİYONLARI

ANP, ekstrasvasküler yatakta vazokonstriksiyonu inhibe edici etki meydana getirir. ANP, özellikle glomerüler filtrasyon hızında olmak üzere renal hemodinamigi etkiler. Halen, ANP'nin total veya bölgesel renal kan akımını değiştirip değiştirmediği karanlıktır. Ancak, hayvanlarda, ANP infüzyonu ile renal kan akımı artırılmıştır (41).

İzole perfüze sıçan böbreğinde ANP'nin etkisi vasküler tonusa bağlıdır. Bazal şartlarda, ANP renal vasküler direnci artırırken, angiotensin II, norepinefrin veya vazopressin infüzyonu altında ANP renal vasküler direnci azaltmaktadır. Bu arada, ANP'nin renal kan akımını medulla ve korteksin iç kısımlarına yönelttiği ile ilgili yayınlar yapılmıştır (42). Atrial ekstraktların verilmesi glomerüler filtrasyon hızında artış oluşturmaktadır. Gerçekten de mikropunktür tekniklerle glomerüler ultrafiltrasyonun araştırılması, ANP'nin afferent arteriolar dirençte azalma oluşturunurken, efferent arteriolar tonusta artış husule getirdiğini göstermiştir. Bu suretle, glomerüler kapiller hidrostatik basınç artacak, bu da glomerüler filtrasyon hızında artış olacaktır (43). Köpeklerde, ANP'nin glomerüler ultrafiltrasyonda artış yaptığı yayınlanmıştır (44). Aynı tarzda ANP'nin, afferent ve efferent arteriolar direnç üzerine zıt etki meydana getirdiği düşünülür.

ANP bağlanması ve ANP'ye sıklık nukleotidlerin verdiği cevabın ölçülmesi, ANP'nin glomerüler etki mekanizmaları ile ilgili değerli bilgiler vermiştir. Otoradiografik tekniklerle, glomerüllerde spesifik ANP bağlanma alanları gösterilmiştir (45). Aynı bağlanma alanlarının renal membranlarda, proksimal tubullerde, derin meduller toplayıcı tubullerde, renal papilla, Henle'nin kalın inen kolunda ve renal arterlerde de bulunduğu yayınlanmıştır. ANP reseptörlerinin konsantrasyonu, kortikal glomerüllerde daha fazladır. Glomerüllerdeki ANP bağlanma yerlerinin lokalizasyonu hakkında bilgiler çelişkilidir. Hücre kültürlerinde ANP'nin özellikle mesangiuma bağlandığı bulunmuştur (46). Bianchi ve arkadaşları, ¹²⁵I-ANP'nin primer olarak endotelial ve epitelyal hücrelere bağlandığını ancak çok küçük miktarının mesangial hücrelerde tutulduğunu göstermişlerdir (47).

ANP reseptörleri membran glikoproteinleri olup, 60-70 kilodalton ile 130-140 kilodalton olmak üzere iki moleküler formda solubilize olur. Glomerüler reseptörlerle ilgili yapılan çalışmalar, ANP'nin spesifik reseptörlere bağlanarak glomerüler filtrasyon hızının fizyolojik olarak ayarlanmasında rol oynadığı sonucunu vermiştir.

ANP, guanilat siklazı stimüle ederek özellikle glomerüllerde, cGMP oluşumunu artırır. Bu, glomerüllerin dışında diğer dokularda da gözlenmiştir. Mikropunktür örneklerinden ANP ile glomerüler filtrasyonun arttığı durumlarda idrar ve Bowman kapsül sıvısında cGMP düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (48). Ayrıca, ANP'nin

glomerüllerde cGMP birikimini uyardığı gözlenmiştir. Hücre kültür çalışmaları ANP'ye cevap olarak mesangial hücrelerde cGMP'de artış elde edilmiştir (48). Bütün bu sonuçların dahilinde, cGMP'nin ANP'nin glomerüler fonksiyonunda aracı olarak görev aldığı düşüncesi ortaya çıkmaktadır. cGMP, ANP'nin ikinci ulağıdır.

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN RENAL EPİTELYAL FONKSİYONLARI

ANP ile oluşan glomerüler filtrasyon hızındaki artışın yanısıra, natriüresis oluşumu çeşitli fikirlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Gerçekten de bazı araştırmacılar, natriüresisi tek başına glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) artış ile açıklarken, bazıları da bunun doğrudan doğruya tübüler sodyum transportunun değişmesinden kaynaklandığını ifade etmektedirler. Nitekim bazı çalışmalarda ANP'ye bağlı GFH'nda değişiklik olmadan, natriüresis ve diüresis oluştuğu yayınlanmıştır.

Atrium ekstraktları ile sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyum itrahında artış olması, ANP'nin proksimal tubullerden sodyum transportu üzerine direkt etkisinin olabileceğini düşündürür. Yine, ANP ile lityum ve fosfat itrahının artmış olması, bu hormonun proksimal tubul fonksiyonunu inhibe ettiğini gösterir (49).

ANP verilen sıçanlardan izole edilen renal kortikal membran vezikülleri sodyum/hidrojen değişiminin ve sodyum/fosfat transportunun azaldığını gösterir. Bu veziküllerin, proksimal tubul fırçamsı cıdarından ayrıldığı düşüncesi dahilinde, bu segmentte ANP'nin normal sodyum taşınımına etkisinin bulunduğu düşünülür (50).

Daha öncede söylendiği üzere, mikropunktür çalışmalarla, ANP'ye bağlı natriüresisin, GFH'da veya proksimal tubul sodyum atılımında değişiklik olmadan gerçekleşebileceği gösterilmiştir. ANP'ye bağlı olarak GFH'ı arttığı zaman, absolut proksimal tubuler sodyum emilimi artmakta, fraksiyonel sodyum emilimi azalmaktadır. Bu arada, ANP almakta olan hayvanlarda GFH, aortada vazokonstriksiyon yapmak suretiyle normal düzeylere indirildiği zaman, proksimal tubulde sodyum transportu normale gelir. Bu son durum, bize proksimal tubul sodyum transportu üzerine ANP'nin etkilerinin GFH'da değişikliklerle etkileneceğini gösterir (51).

In vitro olarak, perfüze edilen proksimal tubul lümenine ANP verilmiş, ancak lümenenden emilen sıvı miktarında değişiklik bulunmamıştır. Bu durumda, ANP'nin *in vitro* ortamda proksimal tubulde sodyum transportunu değiştirmedeği sonucu çıkarılmıştır (52). Ayrıca, cGMP yükselmesi ile ortaya çıkabilecek ANP'ye cevap proksimal segmentte bulunamamıştır. Bu suretle, ANP'nin proksimal tubulde, direkt olarak sodyum transportunu değiştirmedeği, muhtemelen, vezikül sodyum transportunda değişikliğe yol açan diğer araçların oluşumunu uyardığı düşüncesi ortaya çıkmaktadır.

Henle'nin ince kolu, kalın inen kolu ve distal kıvrımlı tubulde ANP'nin natriüretik etkisini açıklayacak çok az delil vardır. Yapılan çalışmalarla, kortikal ve medüller kalın çıkan kolda ve ince inen kolda ANP'nin herhangi bir etkisini açıklayacak şekilde sodyum transportunda değişikliğin olduğu gösterilememiştir (53). Kortikal toplayıcı tubulde ANP, vazopressinin su emilimine olan etkisini azaltır (54). Bu, ANP'nin diüresis yapıcı etkisini açıklayabilir. Henle lupunda, distal kıvrımlı tubulde ve kortikal toplayıcı kanalda otoradiografi ile ANP bağlanma yerleri gösterilememiştir.

ANP'nin natriüresis etkisi yalnız başına glomerüllerde olmaz. Bu arada, bu fonksiyon için, proksimal tubul ve Henle lupu muhtemel yer olarak görülmemektedir. Bu durumda ANP'nin bu etkisi için toplayıcı kanal düşünülmektedir. Gerçekten de, atrial ekstrakt infüzyonu ile GFH'da değişiklik olmamasına rağmen, en dış medüller toplayıcı kanalda sodyum ve suyun atılımında orta dereceli artış husule gelmiştir (55). Daha sonra, ANP'nin iç meduller toplayıcı kanallar üzerine etkisi araştırılmıştır. ANP infüzyonu, kanala sodyum salınımını artırır, fraksiyonel sodyum emilimini azaltır. Distal kıvrımlı tubul ve papiller ucun mikropunktörü ile ANP infüzyonu esnasında distal kıvrımlı tubulde klorid salınım değişikliği olmaksızın, papilla dibinde fraksiyonel kloroid salınımının stimüle olduğu tesbit edilmiştir. Sonuç olarak ANP'nin iç meduller toplayıcı kanalda sodyum transportunu inhibe ettiği düşünülmüştür.

ANP'ye karşı pürifiye edilmiş tavşan iç meduller toplayıcı kanal hücrelerinin taze süspansiyonunun cevabı araştırılmıştır (56). Bu hücreler *in situ* toplayıcı kanal hücrelerine benzer. Bu hücrelerin biyokimyasal karakteri, vazopressine cevap olarak cAMP biriktirme kabiliyeti, düşük bazal oksijen tüketim hızı ve yüksek glikolitik kapasite olarak özetlenebilir. ANP bu hücrelerde oksijen tüketimini in-

hibe eder. Ouabain ile sellüler Na/K-ATP az inhibe edildiği zaman ANP etki oluşturmaz. Bu son durum, bize, ANP'nin oksijen tüketimini inhibe etme yeteneğine, sodyum pompası üzerinden yaptığı sonucunu verir. Bu arada, amfoterisin katyon iyonofor kullanılarak sodyum pompasının uyarılması, hücrenin sodyum muhteviyatını artırır. Bu fonksiyon gerek ANP infüzyonu esnasında gerekse de infüzyon durdurulduğu zaman eşit oranda meydana gelir (56). Bu suretle ANP'nin doğrudan doğruya Na/K-ATP az'ı inhibe etmediği sonucu çıkar. Ancak, ANP, iç meduller toplayıcı kanal hücreleri içine sodyum girişine mani olmaktadır.

İç meduller toplayıcı kanal hücreleri, ANP için spesifik ve yüksek afiniteli plazma membran reseptörlerini taşır. İç meduller toplayıcı kanallarda ANP'nin fonksiyonu için cGMP'nin rolü kanıtlanmıştır. ANP stimülasyonu ile iç meduller toplayıcı kanallarda cGMP birikimi olurken cAMP'de değişiklik meydana gelmez.

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN SİSTEMİK ETKİLERİ

İnsanlara ve hayvanlara farmakolojik dozlarda ANP verilmiştir. Cevap olarak kan basıncında ani bir düşme görülmüştür. Eksojen olarak ANP verilmesi ile total periferal dirençte düşme husule gelir. Bunun yanı sıra, bazı yayınlarda, kardiyak outputta ve atım hacminde azalma olduğu ileri sürülmüştür (57). Yine çeşitli hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ANP infüzyonu ile kardiyak outputta % 10-40 oranında değişebilen azalma gözlenmiştir. Bu arada total periferik direnç bazılarında değişmemiş bulunurken, bazılarında ise artmış veya azalmış olarak yayınlanmıştır. Periferik dirençte oluşan bu farklı cevap, ANP ürünlerinin hem vazodilatasyon, hem de vazokonstriksiyon yapıcı etkisine bağlıdır. Oluşan net cevap ise, ANP'nin verildiği vasküler yatağın dominant fonksiyonuna göre değişmektedir. Gerçekten de ANP'nin böbrekler üzerindeki vazodilatatör etkisinin özellikle *angiotensin II*'nin yüksek bulunduğu ortamlarda belirgin olduğu görülmüştür (58). Bu muhtemelen, *angiotensin II*'nin vazokonstriktif etkisini antagonize etmesine bağlıdır.

ANP infüzyonu daima vazodilatasyona veya renal kan akımında artışa neden olmaz. İnsanlarda farmakolojik dozlarda ANP'nin sürekli infüzyonu ile renal kan akımında azalma olduğu belirtilmiştir (59).

ANP'nin vazokonstriksiyon yapıcı etkisi, direkt agonistik etki, vazokonstriksiyon yapıcı bir maddenin salınımı veya refleks sempatik sinir aktivitesine bağlı olabilir. Bu arada, ANP ile oluşan kardiyak outputta azalmanın sebebinin direkt miyokardiyal depresyona bağlı olmadığı sonucu çıkmıştır. Çünkü kardiyak dolma basıncı azalmış bulunmaktadır (60). Bu suretle, kardiyak outputta oluşan azalma, ANP'nin periferik dolaşıma olan etkisine bağlı olarak venöz dönüşte husule gelen azalmaya bağlıdır.

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN ADRENAL ZONA GLOMERÜLOSA VE POSTERİOR PİTÜİTAR BEZLER ÜZERİNE ETKİLERİ

ANP'nin, sıçan zona glomerülosa hücre kültürlerinden aldosteron salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (61).

Dehidratasyona bağlı olarak uyarılan plazma vazopressin düzeyi, intravenöz ANP verilmesi ile belirgin miktarlarda azalmıştır (62).

Bu arada, ANP'nin bağlanması için gerek adrenal zona glomerülosa hücrelerinin ve gerekse de posterior pituitar hücre membranlarında spesifik yerler gösterilmiştir (63).

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN BEYİN ÜZERİNE ETKİSİ

Sıçan beyinlerinde, otoradiografi ile ¹²⁵I-ANP bağlanma yerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Bu arada, subfornikal organda, eminansia media'da, area postrema'da, nukleus traktus solitarius'da, hipotalamik bölgelerde ve üçüncü ventrikülün antero-ventral bölgesinde spesifik bağlanma alanları tesbit edilmiştir (64). Ayrıca, bulba olfaktorius, koroid plexus ve siliar cisimleri bu alanlar dahilinde tarif edilmiştir.

Nukleus traktus solitarius, area postrema ve hipotalamusun üçüncü ventriküldeki anteroventral bölgeleri hipertansiyonun serebral kontrolünden ve renine bağlı hipertansiyon gelişmesinden sorumlu bölgelerdir. Subfornikal organ ise, su ve tuz regülasyonunun santral sinir sistemi kontrolünde fonksiyonu olan kısımlardır.

VASKÜLER DÜZ KASLAR ÜZERİNE ANP'NİN ETKİLERİ

ANP, renal arter, aorta ve mezenterik arterlerin düz kaslarında gevşeme meydana getirir. Schiffrin ve arkadaşları ile Winqvist ve arkadaşları (65,66) tavşan damarlarındaki ANP reseptörlerinin dağılımı üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Renal arterler, ANP'in düşük konsantrasyonlarına çok iyi cevap vermişlerdir. Yine aorta, karotis

ve mezenterik arterler ANP'ye çok duyarlı bulunmuştur. Ayrıca, pulmoner, femoral ve iliak arterler çok az duyarlı, safenous, basiler ve kulak arterleri ise duyarsız bulunmuştur. Winqviste, tavşan fasial veninin vasküler miyojenik tonusunun ANP'ye çok hassas olduğunu yayınlamıştır (66).

NOREPİNEFRİNE BAĞLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANP'NİN ETKİSİ

Akut böbrek yetmezliği patogeneğinde, filtratın tubuler geri sızıntı, tubuler obstrüksiyon, afferent arteriolar vazokonstriksiyon ve efferent arteriolar vazodilatasyon suçlanan mekanizmalar dahilinde sayılmaktadır. Son zamanlarda, venöz kanda norepinefrin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu renal sempatik aktivitenin artışına işaret eder. ANP, çeşitli damar yataklarında, norepinefrine bağlı vazokonstriksiyonu antagonize etmektedir (67). ANP, belirgin renal vazokonstriksiyon ortamında potent bir vazodilatatör etki husule getirir ve renal oksijen tüketimini düzenler. Böylece, intrarenal norepinefrin verilmesini takiben oluşan akut böbrek yetmezliğinin erken safhalarında, ANP infüzyonu yapılmasının belirgin bir düzelme meydana getirdiğine dair yayın mevcuttur (67). Ancak akut böbrek yetmezliğinin geç safhalarında ANP'nin faydalı etkisi tartışma konusudur (67).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Kronik böbrek yetmezliğinde, ANP düzeyleri yükselir. KBY'deki yüksek ANP düzeylerinden, ekstrasellüler sıvı hacminin artışı sorumlu tutulmaktadır (68). Yüksek plazma ANP düzeylerinin bir diğer açıklaması, fonksiyon görmeyen böbrekler tarafından ANP metabolizması ve ıtrahındaki bozulma tarzında yapılmıştır. Böbrekler, ANP yıkımı için esas organı teşkil eder.

Hemodializ esnasında, vücut ağırlığındaki azalma ile paralellik göstermek üzere ANP düzeylerinde belirgin bir düşme gözlenmiştir. Bu suretle, KBY'deki yüksek plazma ANP düzeylerinin sebebinin ekstrasellüler hacim artışına bağlı olduğu sonucu çıkmıştır. Rascher (69), sınırlı sayıdaki hastalardan oluşan ileri dereceli böbrek yetmezliği bulunan çocuklarda, plazma ANP düzeylerinin hemodializ ile azaldığını yayınlamıştır.

Normal insanlarda, ANP düzeyleri ile renin-aldosteron düzeyleri arasında ters orantı bulunmuştur. Böyle bir alaka, KBY'li hastalarda bulunamamıştır. KBY'de jukstaglomerüler apparatusun stimülasyonu ve azalmış renal perfüzyona bağlı artan renin-aldosteron sekresyonu, bu farklılığı açıklar.

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Sugawara ve arkadaşları ile Sagnella ve arkadaşları tedavi gören veya görmeyen esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ANP düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (70,71). Bu sonuç esansiyel hipertansiyonu başlatan faktörün primer sodyum yüklenmesi olabileceğini düşündürür. Bu sodyum yüklenmesi ise, hereditör renal tubuler defekt veya uygun olmayan sodyum reabsorbsiyonundan oluşan aşırı nörojenik renal kortikal vazokonstriksiyonundan meydana gelebilir. Böbreklerin proksimal tubullerinde dopamin mobilizasyonunda bir defekt olduğu düşünülmüştür. Tuza duyarlı japon hipertansiflerinde, tuz yüklenmesine karşı dopaminde yeterli bir artış husule gelememiştir (72). Bu arada, idrar dopamin/plazma ANP oranı, esansiyel hipertansiyonlu hastaların tuza duyarlı olup olmadığını gösteren duyarlı bir indeksi oluşturur (73).

KONJESTİF KALB YETMEZLİĞİNDE ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Tikkanen ve arkadaşları ile Nakaoka ve arkadaşları, ciddi kalb yetmezliğinde daha yüksek ANP düzeyleri bulunduğunu yayınlamışlardır (74,75). Konjestif kalb yetmezliğinde, plazma ANP düzeyi ortalama pulmoner arter kapiller basıncı ile paralellik gösterir. Pulmoner arter kapiller basıncı sol atrium basıncına işaret eder. Bu suretle, KKY ile ANP arasında yakın bir alaka bulunur. Artmış atrial basınç ANP sekresyonu için bir uyarı doğurur. Bu arada, kardiyotorasik oran ile ANP arasında bir alaka kurulamamıştır. Konjestif kalb yetmezliğinde, yetmezliğin düzelmesi ile artmış ANP düzeylerinde belirli bir düşme tesbit edilmiştir.

DİĞER KARDİYAK BOZUKLUKLARDAKİ ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ

Paroksizmal taşikardili hastalarda ANP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine çeşitli kapak hastalarında ve kardiyomiyopati hastalarında ANP düzeyi ile sol ventrikül dolma basıncı arasında yakın bir korelasyon tesbit edilmiştir (74). Teşhis maksadiyle koroner anjiyografi yapılan koroner arter hastalarında, % 70'den fazla tıkanma bulunanlarda, normal koronerli olanlara kıyasla daha yüksek ANP düzeyi bulunmuştur (76).

SONUÇ

Atriyum kardiyositlerinden salınan ANP'nin dolaşımdaki major hormonal formu 28a.a.'li ANP (Ser 99-Tyr 126) dir. ANP'nin etkilediği primer hedef organ böbreklerdir. ANP, glomerüler filtrasyon hızını artırır, renal kan akımını medulla ve korteksin iç kısımlarına yönlendirir. Glomerüllerde ANP için spesifik bağlanma alanları gösterilmiştir. cGMP, ANP'nin glomerüler fonksiyonunda aracı olarak görev yapmaktadır. ANP'nin natriüresis ve diüresis oluşturmada iç medüller toplayıcı kanallar üzerindeki etkisi de suçlanmaktadır. ANP plazma düzeyleri, konjestif kalp yetmezliğinde, kronik böbrek yetmezliğinde, esansiyel hipertansiyonda, sirozda, paroksizmal taşikardide ve yanıkta artarken, Bartter sendromu ve Gordon sendromunda azalmaktadır. Yine, sıçan zona glomerülosa hücre kültürlerinden aldosteron salınımını inhibe etmektedir.

ANP, peptid yapısında olduğundan mide sıvısında harab olur. ANP'nin klinikte kullanılabilmesi için sentetik analoglarının yapılması gereklidir. Bu suretle de oral yolla verilip emilebilmelidir. Bu konuda yeni çalışmalar, yeni yeni bilgiler ve klinik yaklaşımları ortaya çıkaracaktır.

KAYNAKLAR

1. Kisch B. : Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. Exp. Med Surg. 14, 99-112, 1956.
2. Palade GE. : Sectorory granules in the atrial myocardium. Anat. Rec. 130, 262-268, 1961.
3. Jamieson JD, Palade GE. : Specific granules in atrial muscle cells. J. Cell Biol. 23, 151-162, 1964.

4. Forsmann WG, Giardier LA. : Study of T system in rat heart. *J. Cell Bio.* 44, 1-44, 1970.
5. Mc Nutt NS, Fawcett DW. : The ultrastructure of the cat myocardium. II. Atrial muscle. *J. Cell Biol.* 42, 46-47, 1969.
6. Bencesme SA, Berger JM. : Specific granules in mammalian and non-mammalian vertebrate cardiocytes. In : Bajusz E and Jasmin G, eds *Meth Achiev exp Path.* Basel : Karger 5, 173-213, 1971.
7. Reinecke M, Nehls M, Forsmann WG. : Phylogenetic aspects of cardiac hormones as revealed by immunocytochemistry, electronmicroscopy and bioassay. *Peptides* 6 suppl 3, 321-31, 1985.
8. Huet M, Cantin M. : Ultrastructural cytochemistry of atrial muscle cells. II. Characterization of the protein content of specific granules. *Lab Invest.* 30, 525-532, 1974.
9. Huet M, Benchimol S, Berlinguet JC, Castonguay Y, Cytochimie ultrastructurale des cardiocytes de l'oreillette humaine. 4. Digestion des granules spécifiques par les proteases. *J Microscopie (Paris)* 21, 147-58, 174.
10. Marie JP, Guillemot H, Hatt PY. Le degre de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude planimetrique au cours de cours de differents apports d'eau et de sodium chez le rat. *Path Biol.* 24, 549-54, 1976.
11. De Bold AJ, Borenstein HB, Verss AT, Sonnenberg HA. A rapid and potent natriuretic response to intravenous enjection of atrial extracts in rats. *Life Sci.* 28, 89-94, 1981.
12. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidens of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circulation Res.* 4, 85-90, 1956.
13. Linden RJ, Steehan N. Humoral nature of the urine response to stimulation of atril receptors. *Quart J Exp Physiol*, 66, 431-8, 1981.
14. Flynn TG, De Bold ML, De Bold AJ. : The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 117, 859-65, 1983.
15. Forsmann WG, Hock L, Lottspeich F, Henschel A, Kreye V, Chistmann M, Reinecke M, Metz J, Carlquist M, Mutt V. : The right auricle of the heart is an endocrine organ, Cardiodilatin as a peptide hormone candidate, *Anat Embryol*, 168, 307-13, 1983.

16. Currie MG, Sukin D, Geller DM, Cole BR, Needleman P. : Atriopeptin release from the isolated perfused rabbit heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 124, 711-7, 1984.
17. Thibault G, Garcia R, Gutkowska J et al. : Identification of the released form of atrial natriuretic factor by the perfused rat heart. *Proc Soc Exp Biol Med*, 182, 137, 1986.
18. Trippodo NC, Januszewicz A, Pegram BL, et al. : Rat platelets activate high molecular weight atrial natriuretic peptide in vitro. *Hypertension*, 7, 905-12, 1985.
19. Flynn TG, Davies PL, Kennedy BP, De Bold AJ. : Alignment of rat cardionatriin sequences with the precardionatriin sequence from complementary DNA. *Science*, 228, 323-5 1985.
20. Geller DM, Currie MG, Siegel NR, Adams SP, Needleman P. : The sequence of an atriopeptigen : a precursor of the bioactive atrial peptides. *Biochem Biophys Res Commun*, 121, 802-7, 1984.
21. Formann WG, Birr C, Christmann M, Finke R, Henschen A, Hock D, Kirchheim H, Kreye V, Lottspeich F, Metz J, Mutt J, Reinecke M. : The auricular myocardiocytes of the heart constitute an endocrine organ. Characterization of a porcine cardiac peptide hormone. *cardiodilatin-126*. *Cell Tissue Res* 238, 425-30, 1984.
22. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N, Matsuo H. : Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5000 Daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 119, 933-40, 1984.
23. Sagnella GA, Shore AC, Mackando ND, Mac Gregor GA. : Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. *Lancet* 2, 1208-11, 1985.
24. Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, et al. : Studies on the secretion, metabolism and action of atrial natriuretic peptide in man. *J. Hypertension* 4 (suppl 2), S 85-91, -1986.
25. Sagnella GA, Shore AC, Markandu ND, Mac Gregor GA. : Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1, 179-81, 1986.
26. Canepa-Anson R, Williams M, Marchall J Mitsuoka T, Lightman S, Sutter R. : Mechanism of polyuria and natriuresis in atrioventricular nodal tachycardia. *Br. Med J* 286, 866-868, 1984.
27. Shiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, Cantin M, Genest J. : Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. *New Engl J. Med* 312, 1196-1197, 1985.

28. Braguet M, Carsin H, Guilbaud J, Chabrier E, Viossat I, Braquet P. : Plasma atrial natriuretic peptide in severe thermal injury . *Lancet* 23, 486, 1986.
29. Hodsman GP, Tsunoda K, Ogawa K, Johnston CI. : Effects of posture on circulating atrial natriuretic peptide. *Lancet* 21/23, 1427, 1985.
30. Donckier J, Anderson JV, Yeo T, Bloom SR. : Diurnal rhythm in the plasma concentration of atrial natriuretic peptide, *NEJM*, 11, 710, 1986.
31. Marie-France D, Pepersack T, Abramow M. : High plasma levels of atrial natriuretic factor in SIADH, *NEJM*, 8, 1258, 1986.
32. Relang, Tunger, Dranten. : Alfa-atrial natriuretic peptide concentrations in plasma of children with congenital heart and pulmonary diseases. *British Medical J.* 292; 2, 1241, 1985.
33. Shionori H, Kaneko Y. : Intranasal administration of alpha human natriuretic peptide produces a prolonged diuresis in healthy man. *Life Sci.* 38, 773-8, 1986.
34. Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH. : Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci.* 38, 1837-38, 1986.
35. Anderson J, Struthers A, Christofides N, Bloom S. : Atrial natriuretic peptides; an endogenous factor enhancing sodium excretion in man. *Clin Sci.* 70, 327-31, 1986.
36. Tikkanen I, Mesarinne K, Fyhrquist F, Leidenius R. : Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet*, 2, 66-9, 1985.
37. Weidmann P, Gnadinger MP, Ziswiler HR. et al. : Cardiovascular, endocrine and renal effect of atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertension* 4 (suppl 2), S 71-83, 1986.
38. Cody RJ, Covit AB, Larangh JH, Atlas S. : Atrial natriuretic factor (ANF) in normal men : renal hemodynamic/hormonal responses. *Hypertension.* 7, 845, 1985.
39. Keeler R, Azzorolo AM. : Effects of atrial natriuretic factor on renal handling of water and electrolytes in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 61, 996-1002, 1983.
40. Hartter Eweisel M, Stummvoll HK, Woloszczuk W, Punzengruber C, Ludvik B. : Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patient with severe right heart failure. *Lancet* 2, 96, 1985.
41. Burnett JC, Granger JP, Opgenorth TE. : Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 247, F 863-866, 1984.

42. Borenstein HB, Cupples WA, Sonnenberg HA, et al. : The effects of natriuretic peptide on renal haemodynamics and urinary excretion in anaesthetized rats. *J. Physiol (Lond)* 334, 133-140, 1983.
43. Ichikawa I, Dunn BR, Troy JL, et al. : Influence of atrial natriuretic peptide on glomerular microcirculation in vivo. *Clin Res* 33, 487 A, 1985.
44. Friend TA, Mc Coy RM, Osgood BW, et al. : Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular ultrafiltration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am J Physiol* 250, F 1119-F 1122, 1986.
45. Koseccki C, Hayaski Y, Torikai S et al. : Localization of binding sites for rat atrial natriuretic polypeptide in rat kidney. *Am J. Physiol.* 250, F 210-F 216, 1986.
46. Ballerman BJ, Hoover RL, Karnovsky MJ, Brenner BM. Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli. *J Clin Invest* 76, 2049-56, 1985.
47. Bianhi C, Gutkowska J, Thibault G, Garcia R, Genest J, Cantin M. : Radioautographic localization of 125 I-atrial natriuretic factor (ANF) in rat tissues. *Histochemistry* 82, 441-52, 1985.
48. Ballerman BJ, Brenner BM. : Physiologically regulated atrial natriuretic peptide receptors in renal glomeruli. *Trans Assoc Am Physicians* 98, 92-100, 1985.
49. Burnett JC, Granger JP, Opgenorth TJ. : Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 247, F 863-F 866, 1984.
50. Hammond T, Yusufi ANK, Knox FG, et al. : Administration of atrial natriuretic factor inhibits sodium-coupled transport in proximal tubules. *J Clin Invest.* 75, 1983-89, 1985.
51. Cogan MG. : Atrial natriuretic factor can increase renal solute excretion primarily by raising glomerular filtration. *Am J Physiol* 250, F 710-714, 1986.
52. Baum M, Toto RD. : Lack of a direct effect of atrial natriuretic factor in the rabbit proximal tubule. *Am J Physiol* 250, F 66-69, 1986.
53. Kondo Y, Imai M, Kangawa K et al. : Lack of direct action of human atrial natriuretic polypeptide on the in vitro perfused segments of Henle's loop isolated from rabbit kidney. *Pflugers Arch* 406, 273-278, 1986.
54. Dillingham MA, Anderson RJ. : Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 231, 1572-73, 1986.
55. Sonnenberg H, Cupples WA, D Bold AJ, et al. : Intrarenal localtion of the natriuretic effects of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol*, 60, 1149-1152, 1982.

56. Zeidel ML, Seifter JL, Brenner BM, et al. : Trial peptides inhibit O₂ consumption in rabbit renal medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 251, F 379-F 383, 1986.
57. Trippodo NC, Kardon MB, Pegram BL, Cole FE, MacPhee AA. : Acute haemodynamic effects of the atrial natriuretic hormone in rats. *J Hypertension* 4 (suppl 2), S 35-40, 1986.
58. Atlas S. : Atrial natriuretic factor : a new hormone of cardiac origin. *Recent Prog Horm Res* 42, 207-49, 1986.
59. Biollaz J, Nussberger J, Waeber B, Brunner HR. Clinical pharmacology of atrial natriuretic (3-28) eicosahexapeptide. *J Hypertension* 4 (suppl 2), s 101-8, 1986.
60. Breuhaur BA, Saneii HH, Brandt MA, Chimoskey JE. Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. *Am J Physiol* 249, R 776-80, 1985.
61. Chartier L, Khibault G, Garcia R, Schiffrin EL. Atrial natriuretic factor inhibits the effects of angiotensin II ACTH and potassium on aldosterone secretion by isolated rat adrenal glomerulosa cells. *Proceedings of the 7th Congress of Endocrinology, Quebec Canada 1984*, p. 410.
62. Samson WK. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration and hemorrhage-induced vasopressin release. *Neuroendocrinology* 40, 277, 1985.
63. Jauszewics P, Gutkowska J, De Lean A et al. Synthetic atrial natriuretic factor induce release (possibly receptor-mediated) of vasopressin from rat posterior pituitary. *Proc Soc Exp Biol Med* 178, 321, 1985.
64. Quirion R, De Lean A, Gutkowska J, Cantin M, Genest J. Receptors/acceptors for atrial natriuretic factor (ANF) in brain and related structures. *Peptides* 5, 1167, 1984.
65. Schiffrin EL, Chartier L, Thibault G, St-Louis J, Cantin M, Genest J. Vascular and adrenal receptors for atrial natriuretic factor in the rat. *Circ Res* 56, 801-7, 1985.
66. Winquist RJ. The relaxant effect of atrial factor on vascular smooth muscle. *Life sci* 37, 1081-7, 1985.
67. Schafferhans K, Heidbreder E, Grimm D, Heidland A. Norepinephrine-induced acute renal failure. Beneficial effects of atrial natriuretic factor. *Nephron* 44, 240-244, 1986.
68. Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, Morii H et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 63, 819, 1986.

69. Rascher W, Tulassay T, Lang Re. Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 2, 303, 1985.
70. Sugawa A, Nakao K, Sakamoto M, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet* 2, 1426-27, 1985.
71. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1, 179-181, 1986.
72. Shikuma R, Kambara S, et al. Dopaminergic modulation of salt sensitivity in essential hypertension. *Nippon Jinzo Gakkai*, 26, 417-23, 1984.
73. MacDonald TM, Jeffrey RF, Lee MR. Atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 8, 562, 1986.
74. Takkanen L, Fyhrquist F, Metsarinne K, Leidenius F. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 2, 66-69, 1985.
75. Nakaoka H, Imataka K, Fujii J, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*, 313, 892-93, 1985.
76. Kouz S, Bourrassa MG, Laurier J et al. Plasma concentrations of immunoreactive atrial natriuretic factor in patients with coronary heart disease (abst) 35 th Annual scientific session, American College of Cardiology, March 9, 1986, Atlanta, Georgia.