

ATRİAL NATRIURETİK PEPTİDLERİN HİPERTANSİYONA ETKİLERİ (The Effects of Atrial Natriuretic Peptides on Hypertension)

Dr. Fatma ŞAHİN *, Dr. Neyhan ERGENE **

* M.Ü. Atatürk Eğitim Fak. Biyoloji Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Sistolik ya da diastolik kan basıncının primer (esansiyel) ya da sekonder olarak yükselmesine hipertansiyon denir (1). Esansiyel hipertansiyonu tek bir etiyolojik faktöre bağlamak imkansızdır. Kalıtımın hipertansiyona elverişli bir zemin hazırladığı kesindir; ancak çevresel, nörojen, humoral ve damarsal olmak üzere başka bir çok faktör de bir arada etki ederek kan basıncı üzerinde etkili olabilmektedir (2). Esansiyel hipertansiyonun etiyolojisinde sodyum önemli bir rol oynar. Ancak daha önceleri sodyumun kan basıncını nasıl arttırdığı bilinmiyordu. Böbreklerin sodyum atılımında bir eksiklik ya da genetik faktör olabileceği düşünüldü. Sonraları böbreklerden sodyum atılımında etkili olan natriuretik hormonun böbrek tübül hücrelerinden sodyum pompalarını inhibe etmesiyle açıklandı (3). Ayrıca hipertansif hastaların arteriol çeperlerindeki su ve sodyum miktarı normalden fazladır. Damar lumeninin bu nedenle sıkıştırılması periferik direnci artırılabilir (4).

Sekonder hipertansiyon kronik glomerulonefrit, piyelonefrit, polikistik böbrek rahatsızlığı gibi tedavi olasılığı yüksek daha başka hastalıklarla birlikte bulunur. Sekonder hipertansiyon iki mekanizmanın çeşitli şekillerdeki kombinasyonlarına bağlıdır. Bu mekanizmalardan birisi renin'e diğeri ise hacıma bağlıdır. Eğer sodyum iyonları böbrek tarafından yeterli şekilde atılmazsa su tutulması artacak ve kan hacminin artmasıyla kan basıncı yükselecektir (1,5). Genel olarak hipertansiyonun meydana gelmesinde 4 faktör vardır (6).

- 1- Genetik bozukluklar
- 2- Dietsel sodyum alımı
- 3- Hormonal: Natriuretik hormon (sodyum pom-

pası inhibitörü)

4- Membran: Vaskular düz kas ve sinir hücrelerinin plasma membranındaki sodyum-kalsiyum değişimi

Genetik Bozukluklar

Sodyuma bağlı hipertansiyonun nedenlerinden birisi böbreklerden sodyum atılımında genetik bir bozukluğun olmasıdır. 1960'lardan önce Dahl ve arkadaşları (7,8) genetik olarak hipertansiyona hassas 2 tür sıçan geliştirdiler. Tuza hassas ırklarda yüksek tuz diyetiyle hipertansiyon geliştiği halde aynı diyet tuza dayanıklı ırklarda bir etki göstermedi. Birçok araştırmacı genetik olarak hipertansiyona eğimli hastalarda normalden fazla diyetel tuzun hipertansiyon geliştirdiğini belirttiler (4). Hipertansif hastaların plazmasında normal bireylerden daha fazla G6PD (Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz) aktive edilir (9). Normal ve hipertansif deneklerin diyetlerinde tuz miktarı artınca G6PD'nin uyarılması artar. Tobian ve Dahl (3) normal bir sıçana genetik hipertansiyonlu sıçandan alınmış bir böbrek nakledildiğinde bu sıçanın hipertansif olduğunu gözlemişlerdir. Bu teoriye göre hassas bir birey onun böbreğinde kullanılabildiğinden daha fazla tuz alırsa kan volümü artacak ve buna bağlı olarakta natriuretik hormonun salınması uyarılmış olacaktır.

Diyetsel Sodyum Alımı

Epidemiyolojik çalışmalar: Çeşitli insan popülasyonlarında esansiyel hipertansiyonun meydana geliş oranı diyetel sodyum ile bağıntılıdır (10, 11,12). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sodyum metabolizması normal değildir. Birçoğunun alyuvarlarında ve akyuvarlarında sodyum konsantrasyonu yüksektir (13,14). Düşük oranda tuz olan toplumlar-

da renin-angiotensin-aldosteron sistemi en üst düzeyde uyarılmaktadır (15). Diyetle alınan sodyum glomerulustan filtre edildikten sonra %99'u böbrek tübüllerinden tekrar geri emilir. Bu geri emilmede sodyum pompaları önemli bir rol oynar. Natriüretik hormon sodyum pompalarını inhibe ederek sodyum geri emilimini inhibe eder (16). Na-K-ATPaz miktarı da yüksek oranda tuz içeren diyet alanlara oranla 25 defa daha fazladır (17).

Hipertansiyona Hormonal Etki

Humoral faktör olarak kabul edilen natriüretik hormon hipertansiyonun gelişmesinde etkili olmaktadır (18,19,20). Bu hormon aynı zamanda vaskular düz kas hücreleri ve diğer hücrelerde de sodyum pompalarını inhibe eder (3,21). Vaskular düz kas ve sinir hücreleri membranlarında Na-Ca transport sistemine sahiptirler (20,22). ANP vaskular düz kasta Na-K pompasını inhibe eder. Vaskular düz kas hücreleri ve sempatik nöronlarda sodyum artması sonucunda hipertansiyon ve vaskular tonus'da artamalar meydana gelir (23). Böylece kan basıncı yükselir. Ayrıca norepinefrin ve angiotensin gibi ajanlarda kan basıncını arttırarak hipertansiyona katkıda bulunur (15). Periferik vaskular direncin artmasına neden olan ANP'nin sodyum pompasını inhibe etmesi hakkında iki hipotez vardır(24). Birinci hipotez vaskular düz kas hücrelerinin depolarizasyonudur. Bu depolarizasyon ile voltaj ayarlı kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girişi artarak kontraksiyon için gerekli kalsiyum sağlanmış olur. Düz kas hücrelerinde sodyum pompası elektrojeniktir, çünkü hücre dışına hareket eden her 3 sodyum iyonuna karşılık 2 potasyum iyonu girer. Sodyum pompasının inhibisyonu hücre içine sodyum girişini durdurur. Sodyum pompasının inhibisyonu hakkındaki diğer mekanizma, dinlenme membran potansiyelinde direkt bir değişikliğin depolarizasyona neden olabilmesidir. Sodyum pompasının inhibisyonundan dolayı intrasellular sodyum konsantrasyonu artarken potasyum konsantrasyonu azalır. ANP böbrek tübüllerinde sodyum pompasını inhibe ederek sodyum geri emilimini inhibe eder ve idrarla sodyum atılmasını sağlar (25,26). ANP'nin bulunduğu ilk yıllar natriüretik hormonun bu etkisine bakılarak hipertansiyonu önleyici bir

faktör olarak düşünülmüştü. Ancak natriüretik hormon aynı zamanda vaskular düz kas hücrelerini içeren birçok organda böbrekte olduğu gibi sodyum pompasını inhibe ederek vaskular düz kasta kontraksiyona neden olmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda ANP'ye hipertansiyona neden olan bir faktör olarak bakılmaktadır (6,27,28). Halbuki ANP'nin etkileri vasorelaksant ve hipotansinojeniktir. Bir grup araştırmacı bu özelliğinin Na-K-ATPaz inhibitörünün vasoaktif etkileri periferde vasodilasyon için ANP'nin tamamlayıcı aksiyonları tarafından azaltılabileceğini, merkezi olarak sodyum pompa inhibitörünün salınmasının önlenilebileceğini düşünmektedirler (17).

Vaskular Düz Kas ve Sinir Hücrelerinin Plasma Membranındaki Sodyum-Kalsiyum Değişimi

Vaskular düz kas hücreleri ve sinir hücreleri plasma membranlarında sodyum-kalsiyum transport sistemine sahiptirler. Fizyolojik aktivite (nörot-ransmitter salınması ve kas kontraksiyonu) hücre içi kalsiyumun geçici olarak yükselmesiyle olur (20). Kalsiyum aktivite sırasında hücreler içine voltaj ayarlı ya da nörotransmitter ayarlı seçici kanallar aracılığıyla girer. Bu nedenle sinir ve kas hücrelerinde olduğu gibi düz kas içeren bütün hücrelerde kalsiyum metabolizması önemlidir. Kalsiyum hareketi de membrandan sodyum-kalsiyum değişimi ile ilişkilidir. Bu değişim de sodyum pompasıyla olur. ANP vaskular düz kasta sodyum-potasyum pompasını kısmen inhibe eder ve böylece intrasellular sodyumda artmaya sebep olur ve kan basıncını yükseltir (29,30,31). Kronik hipertansiyonda kan basıncının artması periferik vaskular direncin artmasının sonucudur (32,33). Aynı zamanda vaskular düz kas tonus'u artar. Kalsiyumun salınmasındaki artma vaskular düz kas hücrelerinde kontraksiyona sebep olur. Hipertansiyonda periferik vaskular direnç ve sodyum arasındaki ilişki düz kas kalsiyum-sodyum metabolizması ile açıklanabilir (6). Intrasellular kalsiyum konsantrasyonunda oluşan bir artma sonucunda kontraksiyon meydana gelir. Bu olayda Na-K-ATPaz enzimi etkilidir (14,19,34). Bu enzimin inhibisyonu ve intrasellular sodyum konsantrasyonunun artmasıyla kalsiyumun dışa çıkışı azalır (ya da kal-

siyumun içe girişi artar). Sodyum iyon transportu Na-K-ATPaz tarafından ATP'nin hidrolizi esnasında serbest kalan enerjiyi kullanan bir pompa tarafından yapılır. Natriuretik hormon bu enzimi inhibe eder. Na-K-ATPazın inhibe edilmesinin sonucu hipertansiyon gelişir. Na-K-ATPaz inhibitörü (ANP) çeşitli şekillerde hipertansiyona neden olur (34).

1- Direkt vasokonstriksiyon yaparak kan basıncını artırır.

2- Norepinefrin ve angiotensin II'ye vaskular tepkiyi arttırarak kan basıncını yükseltir.

3- Sempatik iletimi arttırarak kan basıncını yükseltir.

4- Kardiak output'u arttırarak kan basıncını yükseltir.

ANP Na-K-ATPazı inhibe ederken diğer yandan da G6PD'ı aktive eder (9).

KAYNAKLAR

1. Guyton AC. Textbook of medical physiology Philadelphia W.B. Saunders Company 1991.
2. Belding H, Schibner MD. Salt and hypertension. JAMA 1983; 250(3): 288.
3. Mordecai P, Blaustein MD-Hamlyn JM. Role of a natriuretic factor in essential hypertension: An hypothesis. Ann Int Med 1983; 98:785-792.
4. De Wardener HE, Macgregor GA. The natriuretic hormone and essential hypertension. Lancet 1982; 26:1450-1454.
5. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, Macgregor GA. Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. Lancet 1985; 30:1208-1212.
6. Blaustein MP, Hamlyn JM. Sodium transport inhibition, cell calcium and hypertension. Am J Med 1984; 5:45-59.
7. De Wardener HE, Macgregor GA. The relation of a circulating sodium transport inhibitor (the natriuretic hormone), to hypertension. Medicine 1983; 62:310-326.
8. Hirata Y, Gaguli M, Tobian L, Ivai J, Dahl S. Rats have increased natriuretic factor in atria but are markedly hyporesponsive to it. Hyperten 1984; 6:1148-1155.
9. Hamlyn JM, Ringel R, Schaeffer JA. Circulating inhibitor of (Na-K)-ATPase associated with essential hypertension. Nature 1982; 300: 650-652.
10. Morise T, Miyomori I, Hifumi S, Okamoto S. Effects of sodium intake on the excretion of urinary natriuretic factor in essential hypertensives. Endocrinol Japon 1985; 32(3):405-411.
11. Buckalew VM. Salt, natriuretic hormone and hypertension. Ann Int Med 1981; 95(4): 511-512.
12. Ehmke H, Persson P, Kögler V, Lang R, Kirchheim H. ANP and sodium excretion during acute baroreflex hypertension in conscious dogs. Am J Physiol 1989; 256: R1044-R1049.
13. Swithers SE, Stewart RE, McCarty R. Binding sites for atrial natriuretic factor (ANF) in kidneys and adrenal glands of spontaneously hypertensive (SHR) rats. Life Sci 1987; 40:1673-1681.
14. Vas A, Gachalyi B, Kurcz M, Kaldor A. Effect of digoxin on human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, A link to natriuretic hormone. NT Clin Therapy Toxicol 1986; 24(7): 377-378.
15. Kleinert HD, Maack T, Atlas SA, Januszewicz A. Atrial natriuretic factor inhibits Angiotensin-norepinephrine and potassium-induced vascular contractility. Hyperten 1984; 6:1143-1144.
16. Haddy FJ. What is the link between vaskular smooth muscle, sodium pump and hypertension. Clin. Exp Hypertension 1981; 3(1): 179.
17. Crabos M, Ausiello DA, Hauptert GT. Natriuretic peptide regulates release of Na-K-ATPase inhibitor from rat brain. Am J Physiol 1988; 254: F913-F917.
18. Marx JL. Natriuretic hormone linked to hipertension. Sci 1981; 212: 1255-1257.
19. Ahmad S, Kenny M, Scribner BH. Hypertension and a Digoxin-Like substance in the plasma of dialysis patients: Possible marker for a natriuretic hormone. Clin Physiol Biochem 1986; 4:210-216.
20. Blaustein MP. Sodium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and a hypothesis. Am J. Physiol 1977; 232(3): C165.
21. Mills IV. Atrial natriuretic factor. A new hormone. Brit Med J 1984; 289: 210-211.
22. Linden RJ, Knapp MF. Is atrial natriuretic peptide really a hormone. Br Heart J 1986; 56: 299-301.
23. Volpe M, De Luca N, Atlas SA, Camargo MJ. Reduction of atrial natriuretic factor circulating levels by endogenous sympathetic activation in hypertensive patients. Circulation 1988; 77(5): 997-1002.
24. Vardaman M, Buckalew MD, Morris M, Hamilton DW. Atrial natriuretic factor. West J Med 1986; 144:591-595.
25. Gutkowska J, Schiffrin EL, Cantin M, Genest J. Effect of dietary sodium on plasma concentration of immunoreactive atrial natriuretic factor in normal humans. Clin Invest Med 1986; 9(4): 222-224.

26. Bianchi M, Bellini G, Hessian H, et al. Body fluid volumes in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Sci* 1981; 61:685.
27. Graves SW, Williams GH. Endogenous digitalis-like natriuretic factors. *Ann Rev Med* 1987; 38:433-444.
28. Salilo Y, Nakao K, Sugawara A, Nishimura K. Exaggerated secretion of atrial natriuretic polypeptide during dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 1052.
29. Bahner U, Geiger H, Palkovits M, et al. Changes in the central ANF-system of renovascular hypertensive rats. *Kidney Int* 1991; 39:33-38.
30. Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis. *New Eng J Med* 1985; 313(21): 1330-1340.
31. Cogan MG. Atrial natriuretic factor. *West J Med* 1986; 144:591-595.
32. Kramer HJ, Lichardus B. Atrial natriuretic hormones-Thirty years after the discovery of atrial volume receptors. *Klin Woch* 1986; 64:719-731.
33. Luft FC, Lang RE, Ruskaoho II, et al. Cardiovascular and renal effects of atrial natriuretic factor. *Adv Nephrol* 1987; 16:37-52.
34. Janhyala SB, Ansari AF. Elevaton of sodium levels in the cerebral ventricles of ouabain-sensitive sodium, potassium-ATPase into the circulation. *Clin Sci* 1986; 70:103-110.