



Natriüretik Peptitler

Natriuretic Peptides

Selim Demirtaş¹, İhsan Karaboğa¹, Turan Karaca¹

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Natriüretik peptitler; atrial natriüretik peptit (ANP), B-tipi natriüretik peptit (BNP), C-tipi natriüretik peptit (CNP), D-tipi natriüretik peptit (DNP) nörohormonlarından oluşur. Bu hormonlar kalp, beyin, endotel ve diğer organlardan salınmaktadır. Natriüretik peptitler yaygın etki göstermektedirler. Natriürez, diürez, kan hacmi, kan basıncı, yağ metabolizması, kemik büyümesi ve hücre çoğalmasının engellenmesinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu biyolojik aksiyonlarını membran guanil siklaz reseptörleri yoluyla düzenlemektedirler. Bu derlemede, natriüretik peptitlerin yapısı, fonksiyonları ve çeşitli sistemler üzerindeki etkileri anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: ANP, ANP reseptörleri, ANP türleri

Abstract

Natriuretic peptide includes some neurohormones, such as atrial natriuretic peptides (ANP), B-type natriuretic peptides (BNP), C-type natriuretic peptides (CNP) and dendroapsis natriuretic peptides (DNP). There are released from by heart, brain, endothelium and other organs. The effects of these peptides are widespread, they plays a role regulations of natriuresis, diuresis, blood volume, blood pressure, fat metabolism, long bone growth and inhibition of cell proliferation. These biological actions are regulated through membrane-bound guanylyl cyclased receptors. In this review, the structure, function and physiological effects on various systems of natriuretic peptides are described.

Key words: ANP, ANP receptors, ANP species

Giriş

Natriüretik peptit hormonlar; kalp, beyin ve diğer organlarda sentezlenen nörohormonlardan oluşur.¹ Atrial natriüretik peptit (ANP)'in keşfinden önce kalbin sadece vücuda kan pompaladığına inanılmaktaydı. ANP'nin keşfiyle birlikte kalbin kan basıncı, kan hacmi ve elektrolit dengesi ile ilgili endokrin fonksiyonu da keşfedilmiş oldu.² ANP'nin keşfine giden yolu ilk olarak Kisch 1956'da kalp atriumunda elektron yoğun cisimcikleri gözlemleyerek açmış,³ 1979'da de Bold bu granüllerin sayısının su yoksunluğunda

azaldığını ve tuz yüklemesinde arttığını bildirmiştir.⁴ 1983 yılı sonunda de Bold tarafından rat atrial dokusundan⁵ ve 1984 yılında Matsuo ve Kangawa tarafından insan atriumundan izole edilmiştir.⁶

ANP'nin keşfini takiben 1988'de Sudoh ve ark.⁷ domuz beyninden ANP'ye benzer natriüretik ve diüretik özellikleri olan B-tip natriüretik peptit (BNP) ve 1990 yılında C-tip natriüretik peptit (CNP) izole etmişlerdir.⁸ ANP esas olarak atriumda, BNP ise ventriküllerde sentezlendiği için kardiyak hormonlar olarak isimlendirilirler.²

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Dr.Turan Karaca
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE
Tel: 0284 235 7653 (1401)
E-Mail: turankaraca74@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 15.09.2014
Date Accepted / Kabul Tarihi: 04.11.2014

1992 yılında Shweitz ve ark. yeşil mamba yılanının zehrinden yeni bir natriüretik peptit izole etmeyi başarmış ve DNP (dendroapsis natriüretik peptit) olarak isimlendirmişlerdir.⁹

Natriüretik peptitler kan basıncı ve kan hacminin düzenlenmesinde fonksiyon göstermesinin yanı sıra, vücutta birçok biyolojik olayda görev almaktadırlar ve çeşitli patolojik durumlarda kan serum seviyelerinde değişiklik görülür.¹⁰ Natriürez ve diürezin yanı sıra hipotansif etki, aldosteron salınımının inhibisyonu, anti-fibrotik aktivite, anjiyogenik aktivite ve damar geçirgenliğinin artması gibi etkiler sayılabilir.²

Natriüretik Peptit Türleri

Atrial Natriüretik Peptit (ANP)

Natriüretik peptitlerin bilinen ilk üyesi olan ANP'nin başlıca sentez yeri kalp atriumudur. Ancak sol ventrikülde disfonksiyon ya da ventriküler hipertrofi durumunda ventrikül dokusundan da köken alabilmektedir.¹¹ Salgılanan partiküller atrium kas hücreleri içerisinde granüllerde depolanmaktadır. ANP kalp dışında, hipotalamus, hipofiz, adrenal medulla, gastrointestinal sistem, timus, korpus luteum, ovaryum, testis gibi organlarda da sentezlenebilmektedir.^{12,13} ANP granülleri sola göre sağ atriyumda, subperikardiyal yüzeyde ve atrial apendiksde daha fazladır.¹⁴

ANP üretildiği anda 126 aminoasit içeren bir pro-hormon olarak bulunurken, kana 28 aminoasitli olarak verilir.^{14,15} Bu durum atriyopeptidaz isimli enzimin 126 aminoasitli öncül ANP'yi 98 ve 28 aminoasitten müteşekkil iki parçaya ayırmasıyla sağlanır. Büyük parça amino-terminal uç, küçük parça karboksi-terminal uçtur.¹⁶

Plazmada moleküler ağırlığı 3085,5 Dalton olmakla birlikte, normal insanda ki ANP konsantrasyonu ortalama 0,65 ng/l'dir.¹⁴

İnsan ve sıçan ANP'leri yapısal olarak farklılıklar göstermektedir. İnsan ANP'si iki sistein aminoasidi arasında yer alan bir disülfid bağı ile oluşturulmuş karakteristik 17 aminoasitli halka yapısında olup, karboksil ucundan itibaren 17. pozisyonda metiyonin bulundururken, sıçanda izolösin aminoasidi yer almaktadır. Pro-ANP aminoasit zincirinde 123. sırada bulunan serin ve 124. sırada yer alan fenilalanin aminoasitleri, ANP'nin biyolojik aktivitesi için oldukça önemlidir. Çünkü bu aminoasitlerin zincirden çıkarılması durumunda ANP'nin natriüretik, diüretik, damar genişletici etkisi ve aldosteron sekresyonunu inhibe edici özelliği önemli ölçüde azalır.¹⁷ ANP plazmada kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hipertansiyon, siroz, atrial fibrilasyon ve taşikardi gibi durumlarda yüksek seviyelere çıkmaktadır.¹⁴

B-Tip Natriüretik Peptit (BNP)

İlk olarak beyin dokusunda bulunduğu için beyin natriüretik peptit olarak da isimlendirilen BNP, kalpte beyinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hemodinamik etkileri yüksek oranda ANP'ye benzeyen BNP'nin seviyesi klinik olarak önem taşımaktadır.¹⁸ BNP, başlangıçta 108 amino asitten oluşan bir pro-hormon olan pro-BNP olarak kodlanır. Fakat dolaşımında aktif olan 32 amino asitli BNP hormonu olarak bulunur. Bu 32 amino asitlik yapı pro-BNP'nin C ucuna denk gelmektedir. N ucundan ise 76 amino asitli NT-pro-BNP olarak isimlendirilen kısmı ayrılır.¹⁹

Dolaşımında bulunan BNP ve NT-proBNP seviyeleri yaklaşık olarak eşittir. BNP seviyesi özellikle sol ventrikül hipertrofinde artmaktadır. Klinikte immünolojik yöntemlerle ölçülebilen BNP, kardiyovasküler hastalıkların tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır.²⁰

BNP sentezi ANP sentezine benzer olarak ventriküler miyositlerin gerilmesi ve nörohormonların etkisiyle artmaktadır.²¹ Fakat depolanma ve salınma mekanizmaları farklılık göstermektedir. BNP, ANP'ye nazaran daha az miktarda granüller içerisinde depolanır. Ayrıca BNP gen ifadesi ANP'ye göre daha hızlı gerçekleşmektedir.²²

Kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklarda BNP salınımı ANP'ye göre daha yüksek oranda gerçekleşmektedir. Hasarlı alanlarda BNP ifadesinin fazla olması, yerel stres ve onarım mekanizmaları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.^{2,21}

C-Tip Natriüretik Peptit (CNP)

İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilen CNP, esas olarak damar duvarlarında sentezlenmektedir. Bunun yanında CNP, makrofajlar, nöronlar, osteoblastlarca da sentezlenmektedir. Kardiyak CNP sentezi ANP ve BNP'ye göre çok düşüktür.²³

CNP öncü peptidi pro-CNP, 126 amino asit zincirinden oluşur. Pro-CNP den CNP-22 ve CNP-53 oluşur.²⁴ CNP-22 ve CNP-53 formları domuz, insan ve ratlarda aynıdır. İnsanda bazı dokularda CNP-53'ten tam olarak bilinmeyen bazı enzimler aracılığıyla CNP-22 ayrılır. CNP-53 ve CNP-22 nin sentez miktarları ve sentezlendiği dokular farklıdır. CNP-53 daha çok beyin, endotel hücreleri ve kalpte sentezlenirken, CNP-22 plazma ve serebrospinal sıvıda bulunmaktadır.^{25, 26}

Sağlıklı insan plazmasında çok düşük oranlarda, mililitrede femtomol düzeylerinde bulunurken, konjestif kalp yetmezliği hastalarında bu oran önemli derecede artmaktadır.²⁷

ANP ve BNP'nin aksine CNP granüllerde depolanmaz. *In vitro* çalışmalarda endotelial

hücre kültüründe, TNF- α , TGF- β ve diğer stres faktörleri ekspresyonu artırırken insülin ise baskılamaktadır.^{28,29}

Yapılan deneysel çalışmalar, CNP'nin kemik gelişiminde de rol oynadığını göstermektedir. CNP geni knock-out yapılan farelerde ağır dwarfizm görülmüştür. Bunun yanında CNP, düz kas çoğalması ve endotel hücre göçünü engelleme gibi özelliklere de sahiptir.^{24, 30}

Dendroopsis Natriüretik Peptit (DNP)

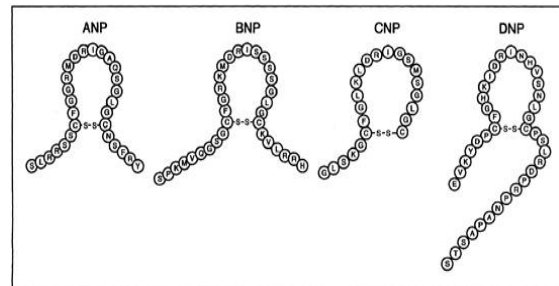
Yeşil mamba yılanı olarak bilinen *Dendroaspis angusticeps* zehrinden izole edilen DNP (dendroaspis natriüretik peptit) 38 amino asitlik bir peptittir ve diğer natriüretik peptitler gibi 17 amino asitli bir disülfid halkasına sahiptir.⁹ Yapılan çalışmalarda vazodilatör özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir.³¹

DNP insan plazmasından izole edilebilir ve konjestif kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda plazma DNP seviyesinde yükselme görülür. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda natriüretik ve diüretik özellikleri gösterilmiştir. ANP ve BNP 'ye benzer olarak natriüretik peptit reseptör A (NPR-A) aktivitesine sahiptir.³²

Natriüretik Peptitlerin Reseptörleri

Natriüretik peptitlerin 3 tip reseptörü bulunmaktadır:

- Natriüretik Peptid Reseptör A (NPR-A)
- Natriüretik Peptid Reseptör B (NPR-B)
- Natriüretik Peptid Reseptör C (NPR-C)



Şekil 1. Natriüretik peptitlerin yapısı. 17 amino asitten oluşan halka yapısı olan sistein-sistein disülfid çapraz bağı tüm natriüretik peptitlerde ortaktır (33).

Spesifik olarak ANP ve BNP, NPR-A reaktivitesi gösterir. CNP ise kuvvetli şekilde NPR-B'ye bağlanmaktadır. Natriüretik peptidlerin reseptör ilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Peptitler reseptörlerine bağlanarak, hücre içi ikinci haberci olan Cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP)'nin üretilmesini sağlamaktadır. Hem NPR-A, hem de NPR-B guanil siklaza bağlıdır. Üçüncü reseptör olan NPR-C guanil siklaza bağlı değildir ve temizleyici işlev yapar. Bu reseptör, nötral endopeptidaz (NEP) enzimatik sindirimi eşliğinde natriüretik peptitleri dolaşımdan çıkarmaktadır.³⁴

Tablo 1. Natriüretik peptidlerin reseptör afiniteleri³⁵

NPRs	ANP	BNP	CNP
NPRA	+++++++	+++++	
NPRB			+++++++
NPRC	+++++++	++++	++++

+ : Afinite derecesi.

NPR-C'nin BNP'ye affinitesi diğer natriüretik peptitlere nazaran daha düşüktür, bu durum BNP'nin daha uzun ömürlü olup plazma seviyesinin daha yüksek olmasını sağlıyor olabilir. Natriüretik peptitlerin bir kısmı böbrek ve boşaltım sistemiyle de atılmaktadır. İnsanlarda, NPR-C ve NEP'den hangisinin natriüretik peptitlerin dolaşımdan temizlenmesinde daha büyük rol aldığı bilinmemektedir. Ancak, koyunlarda yapılan NPR-C reseptörlerinin engellenmesini ve NEP inhibitörlerinin kullanılmasını içeren deneyler, NPR-C ve NEP'in natriüretik peptitlerin temizlenmesine benzer miktarda katkıda bulunduğunu göstermektedir. Diğer taraftan, obez insanlar daha yüksek kan basıncına, ventrikül kitlesine ve atrial boyutlara sahip olmalarına rağmen daha düşük natriüretik peptit seviyesine sahiptirler, çünkü adipoz doku hücreleri yüksek seviyede NPR-C bulundurur.

Bu çalışmalar, natriüretik peptitlerin anormal şekilde hızlı temizlenmesinin şişman insanlarda görülen hipertansiyon ve kalp yetmezliğine bağlı olabileceğine dair spekülasyonlara yol açabilir.³⁶

NPR-A'nın yapısı ve fonksiyonu iyi bilinmektedir ve NPR-B'ye benzerlik göstermektedir. NPR-A reseptörünün hücre dışı ligand bağlanma zinciri, membran içi zinciri, protein kinaz zinciri, hidge zinciri ve katalitik zinciri bulunmaktadır. Reseptör, yalnız homodimer olarak guanil siklaz fonksiyonunu göstermektedir. Katalitik aktivitesi için ATP bağlanması da gerekir. NPR-A ve NPR-B reseptörleri damarlarda, adrenal bezlerde, böbreklerde ve çok daha düşük oranda ventriküler miyositlerinde de bulunmaktadır. Reseptörlerin miyositlerde de bulunması, bu hücrelerin hem kaynak hem de hedef olduklarını göstermektedir. NPR-B aynı zamanda beyinde de bulunmaktadır.³⁶⁻³⁸

Natriüretik Peptitlerin Renal Etkileri

ANP glomerular filtrasyon hızını ve buna bağlı olarak idrar atım hızını artırmaktadır. Bunun dışında sodyum, magnezyum, kalsiyum ve potasyum atılımını artırmakta, tersine idrar osmolaritesini ve renin sekresyonunu azaltmaktadır. ANP ye bağlı natriürezis ve diürezis büyük oranda NPR-A ile düzenlenmektedir ki bu durum NPR-A knock-out hayvanlarda açıklanmıştır.^{39,40}

ANP'nin glomerular filtrasyon hızını artırması, glomerullarda afferent arteriolar direnci azaltırken, efferent arteriolar direnci artırması sonucu glomerular kapiller hidrostatik basıncın artmasını sağlar.¹⁴ Proksimal tübüllerde ANP anjiyotensin-II etkili sodyum ve su atılımını inhibe eder. Toplayıcı kanallarda amiloride duyarlı katyon kanalını inhibe ederek sodyum adsorbsiyonunu düşürür. ANP'nin bu transport

etkilerinin tümü cGMP bağımlı olarak gerçekleşmektedir.¹⁰

Natriüretik Peptitlerin Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

ANP'nin diğer hormonlarla ilişkileri yapılan araştırmalarla gösterilmektedir. Buna bağlı olarak glukokortikoidler, androjenler ve tiroid hormonları (T₃, T₄) gibi hormonlar ANP'nin sentezi ve salgılanmasını kontrol etmektedirler.¹⁴

ANP'nin plazma arginin-vazopressin seviyesini düşürdüğü, sodyum, kan hacmi ve basıncı üzerinde etkili olan hormonlarla ilişkisi üzerinde yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Aldosteronun adrenal zona glomerulozadan salınımını inhibe ettiği, plazma nöroadrenalin seviyesini yükselttiği tespit edilmiştir.¹⁴ Stres anında ANP salınımının, ACTH ile oluşan immünsüpresyonu azalttığı belirtilmektedir. Buna göre vazopressin, stres durumunda adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonunu artırır. Bu durumda dolaşıma verilen ANP, intrahipotalamik olarak vazopressin sekresyonunu inhibe eder ve ACTH sekresyonunu azaltır.^{17,41}

Natriüretik Peptitlerin Genital Sistem Üzerine Etkileri

Araştırmalarda ANP'nin ovaryumlarda foliküllerde ve luteal hücrelerde, tuba uterina mukozal katmanda sentezlenip otokrin ve parakrin etki gösterdiği tespit edilmiştir. Tuba uterina mukozal katmanda ANP mRNA'sı bulunması burada lokal düzenleyici olabileceğini göstermektedir. Ovaryumlarda ANP sentezlenmesi ve siklus boyunca farklılık göstermesi, hormonun organ üzerinde fizyolojik etkileri olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla steroidogenesisi arttırmakta, oosit maturasyonunu inhibe etmekte, silier harekete,

ovumun taşınmasına ve mukus sekresyonuna etki etmektedir.^{13,42}

Gebelikte ANP reseptörlerinin plasenta, plasentanın maternal damarları uterus düz kasları, vitellüs kesesi ve desidual alanda yoğunlaştığı görülmektedir.⁴³ Gebelik boyunca kalp atım hızı %40 oranında artmakta, vazokonstriktör ajanlara cevap azalmakta ve çevresel damar direnci düşmektedir. Bu düzenlemenin ne şekilde ve nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemekle birlikte, süreç boyunca plazmada artış gösteren ANP konsantrasyonunun önemli bir etken olabileceği öngörülmektedir.^{43,44}

Erkek genital sistemde, seminifer tubullerde; Leydig hücrelerinde, germ hücrelerinde ve Sertoli hücrelerinin sitoplazmalarında bulunmaktadır. Leydig hücrelerinde testosteron seviyesini artırarak hücre gelişimi ve spermatogenezisi etkilemektedir.⁴⁵

Natriüretik Peptitlerin Nörolojik ve İmmünolojik Etkileri

Tüm natriüretik peptidler ve reseptörleri beyinde bulunmaktadır. Özellikle CNP ve NPR-B diğerlerine nazaran daha fazladır. ANP intraserebroventriküler infüzyonu tuz alımını ve hipotalamustan arjinin-vasopressin (AVP) salınımını baskılamaktadır.^{46,47} Çalışmalarda, beyin kökünde sempatik aktivitenin ANP bağımlı baskılanması da gösterilmiştir.^{48,49} CNP'nin adenohipofizden büyüme hormonu (growth hormon) salınımını stimüle ettiği rapor edilmiştir.⁵⁰

Natriüretik peptidlere ve reseptörlerine immün sistem hücrelerinde de rastlanılmıştır. Eldeki kanıtlar ANP'nin alerjik reaksiyonlarda ve immün ilişkili postiskemik rahatsızlıklarda rol oynadığını göstermektedir.

Yapılan birçok çalışmada, ANP makrofajlarda ve dendritik hücrelerde gösterilmiştir. ANP, IL-10 üretimini arttırırken, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-12) üretimini azaltarak anti-inflamatuvar etkisini göstermektedir.^{51,52} Yapılan çalışmalarda, ANP'nin nötrofil göçünü arttırdığı gösterilmiştir.⁵³ NPR-A knock-out farelerde normal farelere göre, kalp dokusu hasarında NF-kB transkripsiyon faktörünün azalmasına bağlı olarak nötrofil infiltrasyonunda azalma görülmüştür.⁵⁴

Natriüretik Peptitlerin Akciğerdeki Etkileri

Bütün natriüretik peptit reseptörleri akciğerde yüksek oranda sentezlenmektedir. ANP, akciğerlerde hava yolu ve kan damarlarının genişlemesini uyarmaktadır.⁵⁵ ANP infüzyonu normal ve astım hastalarında bronş genişlemesi sağlamaktadır.⁵⁶ ANP ve BNP pulmoner hipertansiyon hastalarında yüksek oranda sentezlenmektedir. CNP'nin ise pulmoner hipertansiyon ve akciğer fibrozis gibi hastalıklarda azalma gösterdiği görülmüştür.^{57,58}

Natriüretik Peptitlerin Yağ Metabolizmasına Etkileri

Birçok çalışmada obezite ve hipertansiyon arasında ilişkinin olduğu gösterilmiştir fakat natriüretik peptitlerin yağ dokusu üzerindeki etkilerinin ortaya çıkması daha yenidir. 1980'lerin sonunda rat meme yağ bezi hücrelerinde ve rat kahverengi yağ dokusu hücrelerinde ANP'ye bağlı olarak cGMP'nin yükseldiği ölçülmüştür.^{59,60} Bu çalışmalarda ANP uyarımlı lipolizis yağ hücrelerinde gösterilemese de daha sonraki çalışmalarda, ANP uyarımlı lipolizis insan yağ hücrelerinde gösterilmiştir.⁶¹ Sonraki çalışmalar, büyük olasılıkla NPR-A ve NPR-C'nin yüksek oranda sentezlenmesinden dolayı ANP bağımlı lipolizisin primatlara özgü olduğunu göstermiştir.⁶²

Sonuç

Natriüretik hormonlar yalnızca kalp kası hücrelerinde değil farklı birçok doku ve hücrede sentezlenmekte ve salgılanmaktadır. Aynı zamanda bu grup hormonlara ait reseptörlerin dağılımının da değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Elde edilen klinik bilgiler, natriüretik hormonların hemostazisin düzenlenmesinde, farklı organların fizyolojik değişimlerinde ve reorganizasyonunda (uterus ve ovaryum vb) önemli rollerinin olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Rosenweig A, Seudeman CE. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem* 1991;60:229-255.
2. Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *J Cardiol* 2010;56: 262—270.
3. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
4. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water/electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-511.
5. de Bold AJ, Flynn TG. Cardionatrin I - a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sci* 1983;33:297-302.
6. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131-139.
7. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
8. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863—870.
9. Shweitz H, Wigne P, Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267(20):13928-13932.
10. Lincoln RP, Sarah A, and Deborah MD. Natriuretic Peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006;27(1):47-72.
11. Forssmann WG, Richter R, Mayer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: Histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. *Histochem Cell Biol* 1998;110:335-357.
12. Ivanova MD, Gregoraszcuk EL, Augustowska K, et al. Localization of atrial natriuretic peptide in pig granulosa cells isolated from ovarian follicles of various size. *Reprod Biol* 2003;3(2):173-181.
13. Kim HS, Cho KW, Kim SZ, Koh GY. Characterization of the atrial natriuretic peptide system in the oviduct. *Endocrinology* 1997;138(6):2410-2416.
14. San A, Selçuk NY. Atrial natriüretik peptid. *Turk Neph Dial Transpl* 1993;1:1-6.
15. Bakalska M, Mourdjeva M, Russinova A, et al. Localization of atrial natriuretic factor (ANF) in rat testis after leydig cell destruction: Evidence for a potential role in regulating gonadal function. *Endocr Regul* 1999;33:183-191.
16. Yılmaz YT. Sepsisli Olgularda Atriyal ve Beyin Natriüretik Peptit, Troponin I, C-Reaktif Protein

- Düzeylerinin Prognostik Değeri (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
17. Karakuşoğlu Ö. Sağlıklı Erkeklerde Anaerobik Egzersizin Plazma Atriyal Natriüretik Peptid Düzeyine Etkisi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008
 18. Gottlieb SS, Kukim ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1534-1539.
 19. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:261-268.
 20. Elnamany MF, Abdelhameed AK. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:187-198
 21. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-322.
 22. Hall C. Essential biochemistry and physiology (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-260.
 23. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10:1111-1114.
 24. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6: 261-268.
 25. Stingo AJ, Clavell AL, Heublein DM, et al. Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and plasma. *Am J Physiol* 1992;263:H1318-H1321.
 26. Togashi K, Kameya T, Kurosawa T, et al. Concentrations and molecular forms of C-type natriuretic peptide in brain and cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992;38:2136-2139.
 27. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004-1009.
 28. Igaki T, Itoh H, Suga S, et al. Insulin suppresses endothelial secretion of C-type natriuretic peptide, a novel endothelium-derived relaxing peptide. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):S62-S64.
 29. Suga S, Nakao K, Itoh H, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor- β . Possible existence of vascular natriuretic peptide system. *J Clin Invest* 1992;90:1145-1149.
 30. Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4016-4020.
 31. Wennberg PW, Burnett Jr. JC. Dendroaspis natriuretic peptide (DNP) is a potent relaxing agent in isolated canine epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol (Abstract)* 1997;29(2 Suppl A):305A.
 32. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH et al. Presence of dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc* 1999;74:126-130.
 33. http://www.phoenixpeptide.com/catalog/pnxfoget.php?id=pxnews_000000360&title=Compound&sum=Function.
 34. Uçar F, Turhan S. Natriüretik peptidler. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2005;62:49-54.
 35. De Denus S, Pharand C, Williamson D R. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest* 2004;125:652-668.
 36. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-769.
 37. Lowe DG, Chang MS, Hellmiss R, et al. Human atrial natriuretic peptide receptor defines a new paradigm for second messenger signal transduction. *EMBO J* 1989;8:1377-1384.
 38. Nagase M, Katafuchi T, Hirose S, Fujita T. Tissue distribution and localization of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1997;15:1235-1243.
 39. Bacaksız A. Akut Miyokard Enfarktüsünün Bi-Atriyal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi (tez). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2009.
 40. Kishimoto I, Dubois SK, Garbers DL. The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volumeexpansion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6215-6219.
 41. Özgün F, Ertemir M, Ceylan E, Demir Ç. Stres ve polidipsi. *Klinik Psikiyatoloji Bülteni*, 2002;86-88.
 42. Kim HS, Cho WK, Lim SH, et al. Presence and release of immunoreactive atrial natriuretic peptide in granulosa cells of the pig ovarian follicle. *Regul Peptides* 1992;42:153-162.
 43. Scott JN. Atrial natriuretic peptide binding in rat placenta, yolk sac, decidua and maternal placental vessels. *Cell Tissue Res* 1993;272:391-394.
 44. Holcberg G, Kossenjans W, Brewer A, et al. The action of two natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) in the human placental vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:71-77.
 45. Muller D, Mukhopadhyey AK, Speth RC, et al. Spatiotemporal regulation of the two atrial natriuretic peptide receptors in testis. *Endocrinology* 2004;145(3):1392-1401.
 46. Itoh H, Nakao K, Katsuura G, et al. Centrally infused atrial natriuretic polypeptide attenuates exaggerated salt appetite in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1996;59:342-347.
 47. Samson WK, Aguila MC, Martinovic J, et al. Hypothalamic action of atrial natriuretic factor to inhibit vasopressin secretion. *Peptides* 1987;8:449-454.
 48. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, et al. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988;255:R6-R13.
 49. Steele MK, Gardner DG, Xie PL, Schultz HD Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1991;260:R1145-R1151.
 50. Hartt DJ, Ogiwara T, Ho AK, Chik CL. Cyclic GMP stimulates growth hormone release in rat anterior pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:918-926.
 51. Kierner AK, Hartung T, Vollmar AM. cGMP-mediated inhibition of TNF- α production by the atrial natriuretic peptide in murine macrophages. *J Immunol* 2000;165:175-181.
 52. Morita R, Ukyo N, Furuya M, et al. Atrial natriuretic peptide polarizes human dendritic cells toward a Th2-promoting phenotype through its receptor guanylyl cyclase-coupled receptor A. *J Immunol* 2003;170:5869-5875.
 53. Elferink JG, De Koster BM. Atrial natriuretic factor stimulates migration by human neutrophils. *Eur J Pharmacol* 1995;288:335-340.
 54. Izumi T, Saito Y, Kishimoto I, et al. Blockade of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A inhibits NF- κ B activation and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2001;108:203-213.
 55. Hamad AM, Clayton A, Islam B, Knox AJ. Guanylyl cyclases, nitric oxide, natriuretic peptides, and airway smooth muscle function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L973-L983.
 56. Ishii J, Nomura M, Ito M, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clinica Chimica Acta* 2000;301:19-30.
 57. Murakami S, Nagaya N, Itoh T, et al. C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced

-
- pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L1172–L1177.
58. Itoh T, Nagaya N, Murakami S, et al. C-type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1204–1211.
59. Jeandel L, Okamura H, Belles-Isles M, et al. Immunocytochemical localization, binding, and effects of atrial natriuretic peptide in rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 1989;62:69–78.
60. Okamura H, Kelly PA, Chabot JG, et al. Atrial natriuretic peptide receptors are present in brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;156:1000–1006.
61. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000;14:1345–1351.
62. Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Moulin A, et al. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283:R257–R265.