

# Gebelikte Plazma a-Atrial Natriüretik Peptid Konsantrasyonu

THE CONCENTRATION OF PLASMA a-ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE IN PREGNANCY

Zafer TİFTİK\*, Özdemir HİMMETOĞLU\*\*, Mülazım YILDIRIM\*\*,  
Haldun GÜNER\*\*, Tuncay NAS\*\*, ipek iptisam MÜDERRİS\*\*\*\*

\* Bünyan Devlet Hastanesi, KAYSERİ

\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, KAYSERİ

## ÖZET

**Amaç:** Normal ve volüm yüklenmiş gebeliklerde plazma a-Atrial Natriüretik Peptid (a-ANP) düzeylerinin araştırılması.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

**Materyal ve Metod:** Toplam 58 kadın çalışmaya alındı. 10 tanesi volüm yüklenen, 24 tanesi normal gebe ve 24 tanesi de kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar arasında yaş, gebelik haftası ve parite açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ). 10 tane gebeye 1 saat süreyle 1000 cc %0.9 NaCl infüzyonu yapıldı. Her üç gruptan supin pozisyonda ön koldan alınan venöz kanlar, 1 mg/ml EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik asit) ve 500 KIU/ml Aprotinin (Trasyol) içeren plastik tüplerde toplandı. 2000g 30dk soğuk santrifüj ile ayrılan plazmalar  $-30^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. a-ANP düzeyleri ekstraksiyon işlemi ilavesi ile Radio İmmüno Assay (RIA) yöntemi ile tayin edildi.

**Bulgular:** Plazma a-ANP düzeyleri, gebe grubunda  $15.1 \pm 8.0$  (A.OrttS.Sapma) pg/ml, kontrol grubunda  $14.9 \pm 8.1$  pg/ml ve volüm yüklenen grupta  $48.1 \pm 9.1$  pg/ml olarak tespit edildi. Kontrol ve gebe grubu arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Buna rağmen, volüm yüklenen gebe grubunda yüksek a-ANP düzeyleri tespit edildi ( $p<0.001$ ). Normal gebeliklerde, farklı gebelik haftalarında plazma a-ANP düzeylerinin değişmediği tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Gebelik esnasında, kontrol grubuna göre plazma a-ANP düzeylerinde artış gözlenmemiştir, ilave olarak, gebelik ilerlerken plazma a-ANP düzeyleri artmamıştır. Bununla birlikte, volüm yüklenen gebeliklerde yüksek a-ANP düzeyleri tespit edilmiştir.

## SUMMARY

**Objective:** Investigation of plasma a-ANP levels in normal and volume loaded pregnancies.

**Institution:** Department of Gynecology and Obstetrics, Gazi University Medical Faculty.

**Material and Method:** Fifty-eight women were included in our study, 10 being volume loaded, 24 normal pregnancies and 24 controls. There was no difference between the two groups with regard to age, parity and duration of pregnancy ( $p>0.05$ ). Ten patients were given 1000 ml, %0.9 NaCl for an hour and blood was taken from the forearm of all patients in the supine position. Then, all samples were collected in the special tubes containing 1 mg/ml EDTA and 500 KIU/ml Aprotinin (Trasyol), and samples were cold-centrifuged at 2000g for 30 min and plasma were preserved at  $-30^{\circ}\text{C}$ . a-ANP levels in the samples were determined by extraction and RIA method.

**Findings:** Plasma a-ANP values for different groups were as follows;  $15.1 \pm 8.0$  (MeantSD) pg/ml in the pregnancies group,  $14.9 \pm 8.1$  pg/ml in the control group and  $48.1 \pm 9.1$  pg/ml in the volume loaded pregnant group. There was no statistical difference between control group and pregnant group ( $p<0.05$ ). However, high a-ANP values were observed in the volume loaded pregnant group ( $p<0.001$ ). It was seen that there was no difference among the a-ANP levels in the normal pregnancies with regard to gestation weeks ( $p>0.05$ ).

**Results:** Plasma a-ANP levels were found not to be high during pregnancy in comparison with the control group. In addition, the values did not increase as the pregnancy proceeded. Nevertheless, high a-ANP levels were identified in the volume loaded pregnancies.

Anahtar Kelimeler: a-ANP, Gebelik

T Klin Jinekolo Obst 1996, 6:23-26

Geliş Tarihi: 1.11.1994

Yazışma Adresi: Dr.Zafer TİFTİK  
Bünyan Devlet Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı,  
Bünyan, KAYSERİ

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

Key Words: a-ANP, Pregnancy

T Klin J Gynecol obst 1996, 6:23-26

ilk defa 1964 yılında Jamieson elektron mikroskopik olarak atriumlardaki yoğun granülleri gösterdikten sonra, kalp bir endokrin organ olarak dikkat çekmiştir. Atriuma has bu granüllerin sıvı-elektrolit dengesi ve böbrek fonksiyonları ile olan ilişkilerinin tespiti 1981 yı-

ında gerçekleşmiştir (1). Sonrasında bu konudaki çalışmalar hız kazanmış ve rekombinant DNA ve kolon teknolojilerinin kullanımı ile atrial granüllerden 1151 aa'lı atrial natriüretik peptid prekürsörü (2-5), bunun N-terminalindeki hidrolizi ile 126 aa'lı a-ANP (6), yine N-terminalinde geniş çaplı hidroliz ve C-terminalindeki değişiklikler ile 26 aa'lı ve bugün için aktif madde olarak kabul edilen a-ANP izole edilmiştir (7).

Polipeptid bir hormon olan a-ANP'nin salınımında esas sebebin atrial gerilme olduğu görüşü yaygındır (8,9). Plazma volümünün hızla arttığı durumlarda a-ANP sekresyonunda belirgin yükselmeler olur (10). Yüksek a-ANP'nin kardiak out-put ve kan basıncında düşmeye, idrar çıkışında artmaya sebep olduğu gösterilmiştir (11).

Gebelikle beraber, kardiyovasküler ve renal sistem fonksiyonlarında önemli değişiklikler oluşur. Özellikle geç gebelik dönemlerinde kardiak out-put, kan volümü ve glomerüler filtrasyon hızlarında %30-50 oranlarında artış olur. Bununla birlikte, periferik damarların kapasite ve esnekliğinde belirgin artış dikkati çeker.

Son yıllarda yeni bir hormon olarak sıkça araştırılan a-ANP'nin gebelikteki seyri de merak uyandırmıştır. Cusson ve ark plazma a-ANP düzeylerini gebelerde, gebe olmayanlara göre yüksek bulmuşlar ve gebelik ilerledikçe a-ANP düzeylerinde belirgin artış tespit etmişlerdir (12). Ancak aksini savunan çalışmalar da yayınlanmıştır (13-19).

Çalışmamızın amacı yeni bir hormon olan a-ANP'nin gebelikteki seyrini ve volüm yüklenmesine cevabını araştırmaktır.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde izlenen 58 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışma grubumuz oluşturulurken bütün hastalar detaylı fizik muayeneden geçirildi ve hipertansiyonu böbrek hastalığı olan, digoksin diüretik gibi plazma volümünü etkileyen ajan kullananlar çalışma dışı tutuldu. Alt gruplardan birini oluşturan volüm yüklenen gebe grubunda tüm hastalara 1 saat süreyle 1000 ml izotonik NaCl solüsyonu verildi.

EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit 1mg/ml) içeren plastik tüplere bütün hastalardan supin pozisyonda ön koldan 4'er cc venöz kan alındı. Tüplerin üzerine 500 KIU/ml Aprotinin (Trasyolol) ilave edildi. Sonra numuneler +4°C'de 2000g'de 30 dakika soğuk santrifüj

işlemine tabi tutuldu. Elde edilen plazma -30°C'de derin dondurucuda saklandı.

## Deneyin Prensipleri

a-ANP tayini ekstraksiyon işlemi ve sonrasında RIA metodu (20) ile yapıldı ve bulunan değerler pg/ml olarak kaydedildi (Kolon kod no: AMPREP-Minikolon RPN-1902 AMERSHAM). Ekstraksiyon işlemi Mlyata'nın 1985'de gösterdiği yöntem yardımı ile yapıldı (21).

Elde edilen değerlerin istatistiksel analizi Microstat bilgisayar paket programında mevcut olan Student-t (grupların anlamlılık testi) testi yardımıyla yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubumuz 10 tanesi volüm yüklenen gebe olmayan, 24 tanesi gebelik haftası 22-37 arasında değişen ortalama 28±6 normal kadınlardan olmak üzere 58 denekten oluştu. Gruplar arasında maternal yaş, doğum sayısı ve gestasyonel yaş açısından fark yoktu (p>0.05). Çalışma grubumuzun sonuçları Tablo 1'de gösterildi.

Plazma a-ANP değerleri, volüm yüklenen grupta 48.1±9.1 (30.3-63.9) pg/ml normal gebe grubunda 15.1±8.0 (1.6-38.7) pg/ml ve kontrol grubunda 14.9±8.1 (4.1-34.6) pg/ml olarak tespit edildi. Volüm yüklenen grupta, hem normal gebe, hem de kontrol grubuna göre plazma a-ANP değerlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu dikkat çekti (p<0.001). Gebe grubu ile kontrol grubu arasında ise fark tespit edilmedi (p>0.05).

Normal gebe grubundaki hastalar belli gebelik haftalarında alt gruplara ayrıldı ve bu alt grupların ortalama plazma a-ANP değerleri hesaplandı. Plazma a-ANP değerleri 34 hafta altında olan gebelerde 14.4±6.6 (7.5-28.5) pg/ml, 34-38 hafta altında olan gebelerde 14.4±6.6 (7.5-28.5) pg/ml, 34-38 haftalar arası olan gebelerde 15.0±5.9 (9.1-25.6) pg/ml ve 38 haftanın üstündeki gebeliklerde 15.7±10.9 (1.6-38.7) pg/ml olarak tespit edildi.

Sonuçları incelediğimiz plazma a-ANP değerlerinin gebelik haftası ile değişmediğini tespit ettik (p>0.05).

## TARTIŞMA

a-ANP, 1981 yılında izole edildikten sonra volüm dengesinde önemli bir mediatör olarak yerini almıştır (1). Aldosteron, anjiyotensin 2, vazopressin ve plazma renin üzerinde inhibisyon etkisi olduğu kadar, natriüretik etkisi de mevcuttur (22,23). Gebe olmayanlarda konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve bazı hipertansif durumlarda volüm yüklenmesi neticesinde a-ANP düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (24,25).

Tablo 1. Çalışma grubumuzdaki hastaların a-ANP değerleri (pg/ml)  
Table 1. a-ANP values (pg/ml) of pregnant and control groups

Ortalama±SD	Volüm yüklenen gebe grubu	Gebe grubu	Kontrol grubu
	48.1±9.1 (30.3-63.9)	15.1±8.0 (1.6-38.7)	14.9±8.1 (4.1±34.6)

Gebelik esnasında plazma volümü gebe olmayanlara göre %45-50 oranında artmaktadır. Maternal ve fetal iyilik için bu artış gereklidir. Bu artışta ortalama olarak günde 2-6 mEq olmak üzere toplam 900 mEq *Ha\*\** retansiyonunun payı olduğu gösterilmiştir (26). Plazma volümündeki bu artışa rağmen, gebelik sırasında renin-angiotensin-aldosteron sistemine karşı oluşan duyarsızlık ile periferik direncin azaldığı ve kan basıncı değerlerinin gebe olmayanlara göre değişmemekte ya da daha düşük değerlerde kaldığı tespit edilmiştir (27).

Çalışmamızda normal kadınlarda ve gebelikte, plazma a-ANP düzeyleri açısından herhangi bir fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Bu sonuç birçok çalışma sonucu ile benzerdir (18,19,28,29). Bununla birlikte, gebelikte a-ANP'nin arttığını ifade eden çalışmalar (30-32) yanında, azaldığını bildirenler de mevcuttur (33).

Kontrol gebe grubu, kendi içinde alt gruplara ayrıldığında, mevcut çalışma sonuçları ile uyumlu olarak gebelik haftası arttıkça a-ANP düzeylerinde bir değişim olmadığı saptandı (13-15,18,19).

Gebelik süresince plazma a-ANP değerlerinin artmaması; gebelikte volüm artımına karşılık, uzun vadede vücudun özellikle vasküler direnci azaltarak olaya adaptasyonu ile gerçekleşir (13-15).

Çalışmamızda, gebelere serum fizyolojik ile volüm yüklemesi yapıldığında elde edilen plazma a-ANP düzeylerinin, pekçok çalışma ile uyumlu olarak kontrol ve normal gebe grubuna göre belirgin yüksek olduğunu tespit ettik (10,15-18,24,30,31,34,35).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, volüm yüklenmede serum fizyolojik yerine, hemaksel gibi volüm genişleticiler kullanıldığında a-ANP düzeylerinde çok daha belirgin yükselmeler tespit edilmiştir (18).

Sonuç olarak, son yıllarda yeni bir biyoaktif hormon olarak karşımıza çıkan a-ANP düzeylerinde, gebelikte ve gebelik ilerledikçe herhangi bir yükselme olmamaktadır. Buna rağmen, hızlı volüm artışı sağlanan durumlarda yüksek a-ANP düzeylerinin tespiti belirgin bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
2. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The aminoacid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117:859-65.
3. Currie MG, Geller DM, Cole BR, et al. Purification and sequence analysis of bioactive cardiac peptides (atriopeptins). *Science* 1984; 223:67-9.
4. Kangawa K, Fukuda A, Kubota I, et al. Identification in atrial tissue of multiple forms of natriuretic polypeptides of about 3000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 121:585-91.
5. Napier MA, Dewey RS, Albers-Schönberg G, et al. Isolation and sequence determination of peptide components of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120:981-8.
6. Kangawa K, Fukuda A, Matsuo H. Structural identification of beta and human atrial natriuretic polypeptides. *Nature* 1985; 313:397-400.
7. Thibault G, Lazure C, Schiffrin EL, et al. Identification of a biologically active circulating form of rat atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130:981-6.
8. Edwards BS, Zimmermann RS, Schwab TR, et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62:191-5.
9. Lew RA, Baertschi AJ. Mechanisms of hypoxia-induced atrial natriuretic factor release from rat hearts. *Am J Physiol* 1989; 257:147-56.
10. Lang RE, Tholken H, Ganten D, et al. Atrial natriuretic factor-a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314:264-6.
11. Goetz KL, Wang BC, Geer PC, et al. Effects of atriopeptin infusion versus effects of left atrial stretch in awake dogs. *Am J Physiol* 1986; 250:221-6.
12. Cussor JR, Gutkowska J, Rey E, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:1230-31.
13. Ruherford AJ, Anderson JV, Elder MG, et al. Release of atrial natriuretic peptide during pregnancy and immediate Puerperium. *Lancet* 1987; 1:928-9.
14. Gracee AA, D'Souza V, Menon RK, et al. Atrial natriuretic peptide concentrations during pregnancy. *Lancet* 1987; 1:1267.
15. Hirai N, Yanaihara T, Nahayama T, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:27-31.
16. Grunewald C, Nisell H, Calstrom K, et al. Acute volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. Effects on plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentrations and feto-maternal circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:294-9.
17. Watenpaugh DE, Yancy CW, Buckley JC, et al. Role of atrial natriuretic peptide in systemic responses to acute isotonic volume expansion. *J Appl Physiol* 1992; 73:1218-26.
18. Lowe SA, Macdonald GJ, Brown MA. Acute and chronic regulation of atrial natriuretic peptide in human pregnancy: a longitudinal study. *J Hypertens* 1992; 10:821-9.
19. Oguni N, Mitsui Y, Kamiura S, et al. Changes in plasma human atrial natriuretic peptide (hANP) level in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *Acta Med Okayama* 1992; 46:83-6.
20. Capper SJ, Smith SW, Spensley CA, et al. Specificities compared for a radioreceptor assay and a radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide. *Clin Chem* 1990; 36:656-8.

21. Miyata A, Kangawa K, Toshimori T, et al. Molecular forms of atrial natriuretic polypeptides in mammalian tissues and plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129:248-55.
22. Winquist RJ, Faison EP, Wutt RF. Vasodilator profile of synthetic atrial natriuretic factor. *Eur J Pharmacol* 1984; 102:169-71.
23. Atlas SA, Volpe M, Sosa ER, et al. Effects of atrial natriuretic factor on blood pressure and the renin-aldosterone system. *Feder Proceed* 1986; 45:2115-18.
24. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J Clin Invest* 1986; 78:1326-28.
25. Mueller FB, Bolli P, Kiowski W, et al. Atrial natriuretic peptide is elevated in low renin essential hypertension. *J Hypertens* 1986; 4:489-91.
26. Marumo F, Sahamoto H, Ando K, et al. A highly sensitive radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide (ANP) in human plasma and urine. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 137:231-6.
27. Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:958-66.
28. Bond AL, August P, Druzin ML, et al. Atrial natriuretic factor in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1112-16.
29. Elias AN, Vaziri ND, Pandian MR, et al. Atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin in pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Nephron* 1988; 49:140-3.
30. Thomson JK, Storm TL, Thamsborg G, et al. Atrial natriuretic concentration in preeclampsia. *Br J Med* 1987; 294:1508-10.
31. Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, et al. Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor in the human central circulation. *J Am College Cardiol* 1986; 8:18-26.
32. Yamaji T, Hirai N, Ishibashi M, et al. Atrial natriuretic peptide in umbilical cord blood: Evidence for a circulating hormone in human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1414-17.
33. Manninen A, Vuorinen P, Laippala P, et al. Atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine-3'-5'-monophosphate in hypertensive pregnancy and during nifedipine treatment. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74:153-7.
34. Burnett JC, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231:1145-47.
35. Thomsen JV, Storm TL, Thamsborg G, et al. Increased concentration of circulating atrial natriuretic peptide during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27:197-201.