

## ATRİAL NATÜRETİK POLİPEPTİDLERİN KALP ve BAŞKA ORGAN HÜCRELERİNDEKİ DAĞILIMININ İMMUNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Nurşen Sayın\*

Atriumda kalp kası hücrelerinde büyük bir çoğunluğu yuvarlak 0,3 - 0,4 mikrometre çapında membranla çevrili merkezi homojen elektron yoğun yapıya sahip granüllerin varlığı ışık, elektronmikroskopik ve immunohistokimyasal olarak değişik araştırmacılar tarafından insan ve bazı memelilerde gösterilmiştir (4,6,7,15).

İlk olarak Kish (10) tarafından yorumlanan bu özel granüller Golgi kompleksine yakın, paranukleer bölgede bulunurlar. Plazma membranı altında ve miyofibriller arası sarkoplazmada daha az sayıda görülürler.

Önceki çalışmalarda bu tip granüllerin yalnızca atriumda bulunduğu belirtilmesine karşın (2,4,8) immunohistokimyasal çalışmalar sonucu kalpte ventriküllerde, beyin, pulmoner ren, vena kaval, adrenal bez, böbrek ve tükürük bezlerinde de geniş bir dağılım gösterdikleri anlaşılmıştır (4,5,9,11,16).

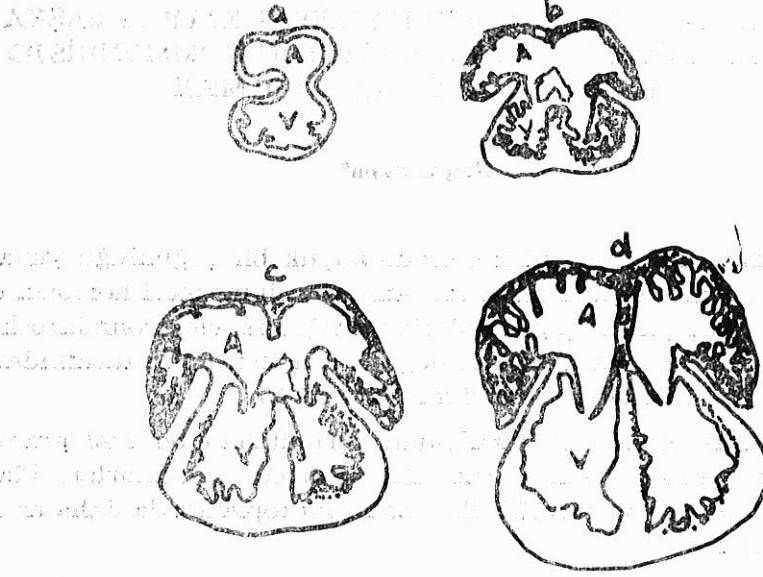
Peptid salgılayan endokrin hücre granüllerine benzeyen bu granüllerin özellikleri değişik sayıda amino asit ile kombine, natriüretik, diüretik (kardionatrin) ve vazodilatator etkili (kardiodilatin) polipeptidler oldukları belirtilmiştir (2,4,5,6,7,15).

Atrial granüllerin deneysel olarak su ve tuz dengesiyle, kan basıncı değiştirilerek yapılan çalışmalarda hücre içi miktarındaki değişiklikleri gösterilmiş olup natürezis ve diurezisle bağlantısı belirtilmiştir (2,5,11).

Sıçan ve diğer memelilerin kalplerinde yapılan ontogenetik immunohistokimyasal çalışmalar ANP ve ANP granülü benzeri yapıların 10 mm'lik 14 günlük embriyonda yokluğunu, buna karşın 15 mm'lik 16 günlük embriyonda varlığını göstermiştir (13).

\* A.Ü. Tıp Fak., Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı, Yard. Doç.

Matsuo ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir araştırmada  $\alpha$  - hANP anti - serumla sıçanlarda ANP'lerin dağılım ve gelişimi açıklanmıştır (Şekil 1). Bu granüllerin görülmesi post koital 11. günden itibaren



Şekil 1 : Şemada sıçan kalbinde ANP immunoreaktiv hücrelerin ontogenetik gelişimi görülmektedir.

a) Post koital 11. günde, b) 14. günde, c) 17. günde, d) 5. ve 15 günlük yeni doğanda.

mümkün olmaktadır, 14. ve 17. günlerde giderek artan, atriumda ventriküle oranla daha geniş bir alanda immunreaktivite gözlenmektedir. 5 günlük ve 15 günlük yeni doğanda benzer olarak her iki atrial duvar homojen reaksiyon göstermekte, ventriküllerde immunreaktif hücrelerin dağılımı inter ventriküler septumun sol tarafında dar bir bölgede bulunmaktadır.

Sıçanlarda Bompiani (1) tarafından belirtilen ventrikül duvarındaki granül içeren hücrelerin lokalizasyonu immunhistokimyasal çalışmalarda özellikle impuls ileten sistemde (A.V. nodul, His bandı, Purkinje lifleri) pozitif reaksiyon gösteren bölgelere uymaktadır (11, 12,14).

İmmunreaktivitenin her iki atriumde yaygın, ventriküllerde özellikle Purkinje liflerinin lokalizasyonuna uygunluk göstermesi, impuls ileten bu yapının ANP içeren atrium kas hücrelerine benzer şekilde endokrin rolünü düşündürmektedir.

Paroksizmal atrial taşikardi, atrial fibrilasyon ve atrial flutter gibi klinik tablolarıda ANP plazma seviyesi yüksek olarak belirtilmektedir. ANP'nin impuls iletimiyle bağlantısı bilindiği halde bu sistemin hücreleriyle nasıl etkileşip hipersekresyon gösterdiği kesin bilinmemektedir.

$\alpha$  - h. ANP anti serumla yapılan kalp ve damarlarındaki immunreaktivite çalışmalarında, kalp kasının ANP içeren hücrelerine benzer olarak pulmoner venin ve vena kavanın ilk parçasında immunreaksiyon pozitif hücreler gözlenmiştir (Şekil 2). Bu bölgelerin ANP üretimine katkısı belirtilmiştir (4,11).

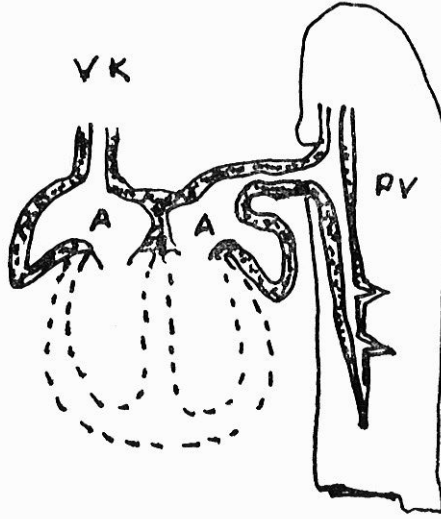
İmmunreaktif hücrelerin yeri pulmoner ven ve vena kavada iç sirküler düz kas tabakasında dar bir bölge olarak belirlenmiştir.

Bu hücrelerin lokalizasyonunun değişen kan basıncının ayarlanması için uygun olduğu düşünülürse sayıları ve ANP içeriklerinin az oluşu endokrinolojik düzenleyiciliklerine kesinlik kazandırmaz. Diğer taraftan otoradyografik çalışmalarda  $I^{125}$ -ANP bağlanma yeri endotelde ve kan damarlarının düz kas hücrelerinde gösterilmiş ve ANP nin vazodilatator etkisinin endotel orijinli olacağı tartışılmıştır.

Biyokimyasal çalışmalar ANP'nin vasküler düz kasta özel reseptörlere bağlılığını belirtmiştir. Pulmoner vende ANP içeren hücrelerin endotel veya düz kas hücrelerine bitişik reseptörlere bağlı olma ihtimali vardır. Bu hücrelerin endotel altındaki yerleşimleri immunohistokimyasal olarak, pulmoner ven ve vena kavada belirtilmiştir (Şekil 2).

Kalp ve damarlardan başka immunpozitif hücrelerin varlığı tükürük bezlerinde, böbrekte toplama kanallarında, surrenal medullada ve adenohipofizde gösterilmiştir. İmmunreaksiyon en belirgin olarak parotiste asiner hücrelerde sublingual bezde yalnız seroz hücrelerde, submaksiller bezde kapsül altındaki hücrelerde gözlenmiştir (3,11).

Sodyum ve su eksikliğinde ANP içeren hücrelerdeki granüllerin artışı gösteren deneysel çalışmalar bu hücrelerin vücut sıvısının ayarlanması ve sodyum emilimindeki rollerinde ANP'nin katkısını açıklar.



Şekil 2 : Şema ANP immunreaktif hücrelerin kalp, pulmoner ven ve akciğerdeki dağılımını göstermektedir.

Ayrıca sıçanlarda preoptik sahada sinir lifleri ve hücre gövdelelerinde hipotalamusta mezensefalonda ve ponsta ANP varlığı gösterilmiştir. ANP'nin beyinde bir nörohormon veya nörotransmitter gibi etkili olabileceği veya lokalize olduğu diğer organlarda olduğu gibi sıvı ve elektrolit dengesini sağlamada rol aldığı şeklinde açıklanabilir (6,9,11).

## ÖZET

Memelilerin atrium kas hücrelerinde çoğunlukla yuvarlak, elektron yoğun granüller bulunmaktadır. Bu granüller natriüretik ve vazodilatator etkili bir çeşit peptidleri içerirler ve immunohistokimyasal yöntemlerle boyanırlar. Bu immunreaktif atrial natriüretik polipeptidler (ANP) aynı zamanda pulmoner venlerde, veya kavalarda, tükürük bezlerinde, böbreklerde, adrenal bez medullasında hipofiz bezinde ve beyinde de gözlenmiştir.

## SUMMARY

### The Immunohistochemical Evaluation of The Distribution of Cardiac And Other Organ Cells Atrial Natriuretic Polypeptides

Large population of spherical, electron-opaque granules are characteristically found in muscle fibers of mammalian atria. These granules have a variety of peptides with natriuretic and vasorelaxant activities, which can be stained by immunohistochemical methods. These immunoreactive atrial natriuretic factors (ANF) were also detected in ventricles, pulmonary vein, venae cavae, salivary glands, kidneys, adrenal medulla, pituitary glands and brain.

## KAYNAKLAR

1. Bompiani GD Rouiller C and Hatl : Le tissue de conduction du coeur chez le rat Etude au microscope electronique Arch mal Coeur 52 : 1257-1274, 1959.
2. Bloom and Fawcet DW : A text book of Histology 1986 W.B. Saunders Company Philadelphia Sayfa : 265.
3. Cantin M Timm-Kennedy M El-Khatib E Huet M : Ultra structural cytochemistry of atrial muscle cells Anat. Rec. 193 : 55-70, 1979.
4. Cantin M Gut kowska J Thibault G Milne RW : Immunocytochemical localization of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. Histochemistry 80 : 113-127, 1984.
5. Garcia R Cantin M Thibault M : Relation ship of specific granules to the natriuretic and diuretic aktivty of rat atria. Experienta 38 : 1071-1073, 1982.
6. Jacobowitz DM Scofitch G : Evidence for the existence of atrial natriuretic factor containing neurons in the rat brain. Neuroendocrinology 40 : 92-94, 1985.
7. Jamieson JD Palade GE : Specific granules in atrial muscl-cells. J. Cell Biol 23 : 151-172, 1964.
8. Kangawa K Fukuda A Matsuo H : Structural Identification of  $\beta$ -and  $\gamma$ -human atrial natriuretic polypeptides. Nature 313 : 397-400, 1985.
9. Kawata M Ueda S Nakao K : Immuno-histo chemical demonstration of  $\alpha$ -atrial natriuretic poly peptide-containing neurons in the rat brain : Histochemistry 83 : 1-3, 1985.
10. Kisch B : Electron microscopy of the atrium of the heart I. Guinea pig. Exp. Med. Surg. 14 : 99-112, 1956.

11. Mc Kenzie JC Tanaka J Kunios S : Immuno cytochemical lokalization of atrial natriuretic factor in the kidney, adrenal medulla, pituitary, and atrium of rat. *J. Histochem and Cytochem* 33 : 828-832, 1985.
12. Toshimori H Toshimori K Oura G Matsuo H : Immuno histochemistry and immunocytochemistry of atrial natriuretic polypeptide in porcine heart. *Histochemistry*, 86 : 595-601, 1987.
13. Toshimori H Toshimori K Oura K Matsuo H : Immuno histochemical study of atrial natriuretic polypeptides in the embriyonic, fetal and neonatal rat heart. *Cell Tissue Res.* 248 : 627-633, 1987.
14. Toshimori H Nakazato M Toshimori K : Distribution of atrial natriuretic polypeptide (ANP) - containing cells in the rat heart and pulmonary vein. *Cell Tissue Res.*, 251 : 541-546, 1988.
15. Toshimori H Toshimori K Matsukura S : Atrial-Specific granules in the hearts of normal and deprived rats. *Cell Tissue Res.* 253 : 547-552, 1988.
16. Wharton J Gulbenkian S Merighi A : Immunohistochemical and ultrastructural localization of peptid containing nerves and myocardial cells in the human atrial appendage. *Cell Tissue Res.* 254 : 155-166, 1988.