

NATRIÜRETİK PEPTİDLER**NATRIURETIC PEPTIDES****Fatma UÇAR¹****Serpil TURHAN²****GİRİŞ**

Nörohormonların kalp yetmezliği olan hastaların dolaşımına salındığı ve aktive olduğu iyi bilinmesine rağmen terapötik önemi ancak geçtiğimiz 10-15 yıl içinde ortaya çıkmıştır. Vücut, simpatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminden salınan vazokonstriktör nörohormonların etkisine karşı, vazodilatatör antiproliferatif natriüretik peptidler üretir. Homeostazisi sağlamak amacıyla üretilen bu peptidler, dolaşımda ve kalp yetmezliğinde önemli rol oynamaktadırlar (1).

1981'de Bold ve arkadaşları sıçanlara aşılanan atrial doku özütlerinin diürezis arttırdığını göstermişlerdir. İzolasyon ve saflaştırma işlemleri sonucunda, atrial natriüretik peptid (ANP) olarak adlandırılan yeni bir peptidin bu diüretik cevabın aracı olduğu ortaya konmuştur (1). ANP'nin keşfinden sonra, Matsue ve arkadaşları domuz beyninden B-tipi natriüretik peptid (BNP) adını verdikleri başka bir natriüretik peptid izole etmişlerdir (2).

Kardiyak natriüretik peptidlerin vücutta çok çeşitli fizyolojik etkileri vardır. Bunlar arasında, vazodilatasyon ve hipotansif etki, natriürez ve diürez, sempatik sinir sistemi ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etkileri, endotelin, sitokinler ve vazopressin gibi çeşitli hormonların inhibisyonu, ventriküler ve vasküler hipertrofiyenin sorumlu patofizyolojik mekanizmaların inhibisyonu

gibi etkiler sayılabilir (3-6). Bu peptidlerin dolaşımdaki derişimleri çeşitli fizyolojik faktörlerden etkilenmektedir. Yaş, cinsiyet, egzersiz, vücut postürü, sodyum alımı gibi beslenme alışkanlıkları, bazı ilaçlar (kortikosteroidler, seks steroid hormonlar, tiroid hormonları, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, adrenerjik agonist ve antagonistler vb) bu faktörler arasında yer almaktadır (3, 4).

Günümüzde dört farklı natriüretik peptid tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu peptidlerin hepsi iki sistein kalıntısı arasında intra moleküle arası disülfid köprüsünden oluşan 17 aminoasitli halka yapısına sahip olmasına karşın, amino ve karboksil uçları değişmektedir. ANP ve BNP'nin öncü (precursor) peptid geni 1. kromozomunda lokalize iken, C- tipi natriüretik peptid (CNP) 2. kromozom üzerindedir. Dendroaspis natriüretik peptidin (DNP) gen kodlanması ise henüz tespit edilmiştir (1).

NATRIÜRETİK PEPTİD TÜRLERİ

ANP (atrial natriüretik peptid): Bu peptidler ilk olarak kardiyak atriyumlardan sentezlenir (7). Son zamanlarda ANP'nin sadece atriyumlardan değil, kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküllerden de sentezlendiği ve salındığı gösterilmiştir (8). ANP için mRNA kopyası yaklaşık bir kb büyüklüğünde 126 aminoasitli

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Biyokimya Kliniği, ANKARA

²Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Bilgi İşlem Birimi, ANKARA

Yazışma adresi: Dr.Fatma UÇAR, Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Biyokimya Lab., Ereğli-ZONGULDAK

Tel: +90 372 323 37 61

e-posta: drfucar@yahoo.com

bir öncü protein (pro-ANP) olarak kodlanır. Pro-ANP proteolitik olan 98 aminoasitli aminoterminal (NT-proANP) ve biyolojik olarak aktif olan 28 aminoasitli karboksiterminal parçalarına ayrılır. Çeşitli araştırmalar bu pro-ANP parçalarının ANP'den daha önemli olduğunu göstermiştir. İnsan idrarında ürodilatin olarak adlandırılan 32 aminoasitlik ayrı bir pro-ANP parçası tanımlanmıştır. Distal nefron hücrelerinin ürodilatin öncüsü olabilecek olan bir ANP pro-hormonunu salgıladığı gösterilmiştir. Nötral endopeptidazlara çok dirençli olan ürodilatinin plazma düzeyleri ihmal edilecek kadar azdır ve kalp yetmezliğindeki rolü hala açık değildir (1, 9, 10).

ANP'nin natriürez, diürez, vazodilatasyon, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin inhibisyonuna etkileri vardır (8). ANP, glomerüler kapiller hidrostatik basınçta artışa neden olarak afferent arterioller dilatasyon ve efferent arterioller konstrüksiyon ile glomerüler filtrasyon hızında artmaya yol açar. ANP'nin indüklediği natriürez ve diürez, filtrasyon fraksiyonunda artış ve fraksiyonel sodyum reabsorpsiyonunda azalma nedeniyle olur. Mezengial hücre kasılmasının engellenmesi ise glomerüler yüzey alanını genişleterek, geçirgenliği artırır. Deneysel olarak sıçanlara insan ANP'sinin

verilmesi, natriürezde aşırı artışa, plazma volümünde azalmaya ve hematokrit artışına neden olur. Nefrektomize sıçanlara insan ANP'si verildiğinde ise plazma hacminde azalma saptanmıştır. Atlas, ANP'nin temel olarak interstisyuma aşırı sıvı geçişiyle ya da kısmen renal mekanizmalarla, dolaşımı aşırı sodyum yüklenmesinden koruduğunu göstermiştir (7). Morita ve arkadaşları (8), kalp yetmezliği olan hastalarda ANP uygulamasının hem ön hem de ard yükü azaltarak, sol ventrikül fonksiyonunu düzelttiğini ve ANP'nin kalp yetmezliğinin kompensatuvar mekanizmasında önemli rol oynadığını göstermişlerdir.

BNP (B-tip natriüretik peptid): BNP geni 1. kromozom üzerinde bulunmaktadır ve 108 aminoasitli prohormon olan proBNP'yi kodlar. Dolaşımda biyolojik olarak aktif 32 aminoasitli BNP hormonu, proBNP'den ayrılır, bu C-ucuna denk gelir, N-ucundan ise 76 aminoasitli NT-proBNP olarak adlandırılan kısmı ayrılır (Şekil 1). Dolaşımda bütün halde proBNP bulunabildiğinden ve ayrılan diğer parçalar da hücre içinde yer aldığından, bu ayrılma işleminin nerede ve ne zaman gerçekleştiği konusu hala tartışmalıdır. *In vitro* deneylerden elde edilen bilgiler proteolitik bir enzim olan furinin ayrılma

Tablo 1. Natriüretik peptidlerin özellikleri (1)

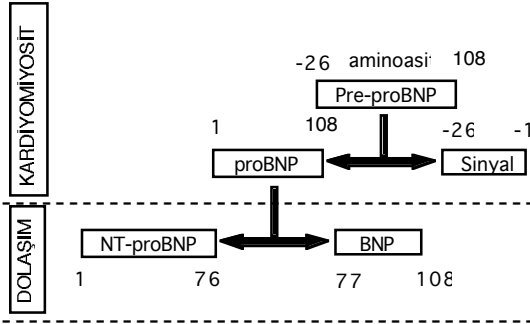
	ANP	BNP		CNP	DNP
		BNP	NT-proBNP		
Kromozomal lokalizasyon	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Bilinmiyor
Bileşenleri	Ct-ANP (28aa) Nt-ANP (98aa)	BNP (32aa)	Nt parçası (1-76) NT-proBNP (1-108)	CNP22 CNP53	DNP benzeri peptid
Yarı ömür (t _{1/2})		20 dakika	120 dakika		
Klirens mekanizması	NEP NPR-C	NEP NPR-C	Renal klirens	NEP NPR-C	Bilinmiyor
KKY için eşik değeri		100pg/ml	Yaş<75: 125pg/ml Yaş>75: 450pg/ml		
Doku dağılımı	Kardiak atrium ve ventriküller	Beyin, kardiyak ventriküller	Beyin, kardiyak ventriküller	Beyin, ovaryum, uterus, testis	

KKY : Konjestif kalp yetmezliği
Ct : Karboksi-terminal
Nt : Amino-terminal

aa : Aminoasit
NEP : Nötral endopeptidaz
NPR-C : Natriüretik Peptid Reseptör C

işlemeden sorumlu olduğunu göstermektedir (1,11).

Biyoaktif BNP, bütün halde proBNP ve NT-proBNP dolaşımında mevcuttur ve immüno-lojik yöntemlerle ölçülebilir. NT-proBNP'nin ölçümü ilk defa Hunt tarafından yapılmıştır (11).



Şekil 1. BNP'nin dolaşımdan ayrılmasının şematize edilmesi (1)

Normal bireylerde NT-proBNP ve BNP'nin plazma derişimleri benzerdir. Her ikisi de kalpten salınır ve venöz kanda pikomolar düzeylerde saptanabilir. BNP'nin yarı ömrü yaklaşık 22 dakika iken, NT-proBNP'nin yarı ömrü 120 dakikadır. NT-proBNP, Nesiritid® gibi ekzojen BNP verilmesinden etkilenmez (12).

ANP ve BNP peptid sentez ve salgılaması için temel uyarıcı, kardiyak duvar gerginliğidir. Ayrıca aşırı hacim yüklenmesine ve artmış dolmuş basıncına cevap olarak da salınır (13). Ek olarak *in vitro* deneylerde diğer nörohormonların kardiyak BNP üretimi üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Her iki kardiyak natriüretik peptidin intrasellüler depolanma ve salınma mekanizmalarında bazı farklılıklar vardır (11). ANP atrial granüllerde depolanır ve atrial gerilim ANP'nin hızla salınmasına neden olur. Peptid *de novo* sentezine göre ANP geninin aktivasyonu yavaştır. Bunun aksine BNP sekresyonu oluşum mekanizmasına göre düzenlenir. Bu da BNP'nin çok küçük miktarlarda granüllerde depolandığı ve hücrelerin BNP geninin aktivasyonuna bağlı olduğu anlamına gelir. Yine de ANP'nin aksine BNP geni hızla oluşur. Ayrıca yapılan bir

araştırmada deneysel miyokard enfarktüsü modelinde ANP ile kıyaslandığında, BNP gen ekspresyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir (11,14).

Normal organizmada her iki peptidin ana kaynağı atriumlardır. Bununla birlikte miyositlerin kronik geriliminde ventriküler peptid üretiminde bir artış olur. Bu artış daha çok BNP ile ilgilidir. Atrial doku referans olarak alındığında ventriküler BNP üretimi özellikle kalp yetmezliğinde ANP'den daha fazladır. Benzer olarak miyokard enfarktüsü sonrası ventriküler BNP üretimi enfarktli alanda olası yerel stres mekanizmaları nedeniyle ANP'ye göre daha fazladır (11).

CNP (C-tip natriüretik peptid): İlk olarak santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenir. ANP ve BNP'nin aksine kardiyak dokularda bulunmaz. CNP'nin gen kodu 2. kromozom üzerindedir. NPCC geni, 126 aminoasitli CNP öncü peptidi olan pro-CNP'nin sentezini kodlar. Bu da 22 aminoasitli CNP-22 ve 53 aminoasitli CNP-53'ü oluşturur. CNP-22 çok miktarda sentezlenir ve C-53 peptidinden daha güçlüdür. CNP, aminoasit sırası bakımından ANP'ye çok benzemektedir. CNP'nin saptanamayan çok düşük düzeyleri, bu peptidin parakrin yolda bir nörotransmitter olarak rol aldığını düşündürür. Yine de CNP vasküler düz kas çoğalmasının ve endotel hücre göçünün engellenmesinin yanı sıra güçlü bir vazodilatör olarak kardiyovasküler fizyolojide önemli rol oynar. Yakın zamanda elde edilen bilgiler, izole papiller kasta CNP infüzyonunun lusitropik ve negatif inotropik etkisini göstermiştir (1).

DNP (Dendroaspis natriüretik peptid): 38 aminoasitli en yeni natriüretik peptidlerden biridir. İlk defa Green Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) zehrinden izole edilmiştir ve bilinen insan natriüretik peptidlerinden üçü yapısal benzerliklere sahiptir. DNP de tüm natriüretik peptidler gibi ortak 17 aminoasitli disülfid halkasına sahiptir. Fakat N-terminal ve C-terminal bölgeleri farklıdır. DNP geni henüz ne bir yılanın ne de bir memeliden kopyalanmamıştır. Günümüzde DNP benzer peptid insan plazma ve atriumundan izole edilmiştir. Yine de varlığı ile ilişkili kanıtlar çelişkili olarak kalmıştır (1,15).

NATRIÜRETİK PEPTİTLERİN RESEPTÖRLERİ

Natriüretik peptidler, NPR-A, NPR-B ve NPR-C olarak adlandırılan ve natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine aracılık eden 3 farklı hücre yüzey reseptörüne bağlanır. Her bir reseptör tek bir transmembran ve ekstrasellüler bağlanma bölgesi içerir (1).

NPR-A ve NPR-B yapısal olarak benzerdir. Her iki reseptör adrenal bezlerde ve böbreklerde bulunur. Fakat NPR-A büyük kan damarlarında daha çok bulunurken, NPR-B beyinde, özellikle de pitüiter bezde bol miktarda mevcuttur. ANP ve BNP tercihen açık pozisyonda kalabilmek için klor ionunu kullanarak NPR-A'ya bağlanırlar. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz reseptör ailesinin bir üyesidir ve siklik guanozin 3', 5'-monofosfatın sentezi ve hücre içinde birikmesiyle natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerini göstermesine yardımcı olur. NPR-A esas olarak ANP olmak üzere hem ANP ve hem de BNP'yi bağlar. NPR-B ise CNP'yi bağlar. NPR-C dolaşımdaki natriüretik peptidlerin klirens reseptörüdür ve guanilat siklaz aktivitesi yoktur. Dolaşımdaki natriüretik peptidler, ayrıca endotel hücre yüzeyinde ve böbreklerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP)'lerle da inaktif parçalara yıkılır. İlginç olarak NEP'lerin ANP'ye olan yıkım afiniteleri BNP'den çok daha fazladır. Tablo 2'de natriüretik peptidlerin reseptör ilgileri görülmektedir (12,16).

NATRIÜRETİK PEPTİTLERİN KLİRENSİ

Natriüretik peptidlerin plazma derişiminin asıl düzenleyicisi, sentez ve salınım hızı iken, dolaşımdan temizlenen peptidlerin oranı da plazma derişimini belirleyen önemli bir faktördür. Klirens mekanizması iki ana yolu içerir:

- NEP ile enzimatik yıkılım
- NPR-C ile endositozisi takiben lizozomal parçalanma (1,16).

Tablo 2. Natriüretik peptidlerin reseptör afiniteleri (12)

NPRs	ANP	BNP	CNP
NPR-A	+++++	++++	
NPR-B			+++++
NPR-C	+++++	+++	+++

+ = afinite derecesi

Renal klirens mekanizması ise aktif C- ucu için çok az rol oynar. NEP endotel hücre yüzeyinde, düz kas hücrelerinde, kardiyak miyosit ve fibroblastlarda yaygın bir şekilde bulunan bir çinko metallopeptidazdır. Özellikle de böbreklerde proksimal tubulusun membranlarında yoğundur. Natriüretik peptidleri parçalar ve halka yapısını açar. Böylece natriüretik peptidler inaktifleşir (1).

NPR-C vasküler endotel, düz kas hücresi, kalp, adrenal bezler ve böbrekler gibi birçok dokuda bulunur. NPR-C blokajının NEP inhibitörlerine göre ANP klirensi üzerine etkisinin olduğu bir çok hayvan deneyinde gösterilmesine rağmen bazı çalışmalarda, ANP ve BNP klirens mekanizması üzerine enzimatik ve reseptör klirens mekanizmasının katkısının eşit olduğu bulunmuştur (1).

NATRIÜRETİK PEPTİTLERİN ETKİLERİ

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalara göre, BNP kan basıncını ve periferel vasküler basıncı düşürmektedir. Kan basıncı azalmasından, kısmen intravasküler sıvının ekstrasvasküler bölüme geçişinden sorumludur. BNP venöz kapasitansı artırır ve ön yükü azaltan natriürezi uyarır. BNP'nin yanısıra ANP'nin de önemli merkezi ve periferel sempatoinhibitör etkileri vardır. Ayrıca vagal afferent sinirlerin uyarılma eşliğini yükselterek, önyük azalmasına eşlik edebilecek refleks taşikardi ve vazokon striksiyonu azaltır. Natriüretik peptidlerin mitozu önleyici etkileri vardır. Kalpte fibroblastların çoğalmasını engelleyen ANP'nin, kalbin yeniden şekillenmesinde de rolü vardır (1).

Renal etkileri: Natriüretik peptidlerin böbrekler üzerinde, natriürez ve diürez uyu dahil çok çeşitli etkileri vardır. BNP ve ANP ilk olarak böbreklerdeki etkilerini glomerüller ve toplayıcı kanallar seviyesinde gösterir. Glomerüllerde afferent renal arterde genişleme, efferent renal arterde ise daralma yaparak glomerüler filtrasyon hızını artırır. Toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini azaltır ve ekskresyonunu artırır. Ayrıca renin, aldosteron ve anjiotensin II salınmasını engeller (1).

Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri: ANP ve BNP, kan beyin bariyerini geçemez ve bariyer dışındaki beyin bölgelerine ulaşır (subfornikal organ, hipotalamik median eminens, area postrema). Her üç natriüretik peptid, özellikle de CNP, beyinde sentezlenebilir. Natriüretik peptidlerin beyindeki etkileri periferik etkilerini güçlendirir. Örneğin, santral su ve tuz iştahının azalması, renal diüretik etkiyi tamamlar niteliktedir (17). ANP ayrıca vazopressin ve kortikotropin salınımını önlemekte, beyin sapında sempatik tonusu azaltmaktadır (18).

20. yüzyılın sonlarında kardiyak troponinler gibi miyokard hasarını saptamada duyarlılığı ve

özgüllüğü yüksek belirteçlerin yanı sıra, miyokard fonksiyonunun güvenilir bir belirteci olan kardiyak natriüretik peptidlerin ortaya çıkması, kalp hastalığı olan hastaların tanı ve takibinde laboratuvarı önemli bir yere oturtmuştur (19). Bu nedenle yakın zamanda tüm ilgi, sol ventriküldeki sistolik fonksiyon bozukluğunun ve akut miyokard infarktüsünü takiben prognozun bir göstergesi olarak BNP, NT-proANP ve NT-BNP gibi natri-üretik peptidlerin üzerine odaklanmıştır (20). Hemodinamik stres belirteci olmaları nedeniyle natriüretik peptidlerin asıl kullanım alanı konjestif kalp yetmezliğinin tanı ve takibi olmuştur (21,22).

KAYNAKLAR

1. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. The European Journal of Heart Failure 2004; 6, 261-8.
2. Iida T, Hirata Y, Takemura N, Togashi K, Nakagawa S, Marumo F. Brain natriuretic peptide is cosecreted with atrial natriuretic peptide from porcine cardiocytes. Federation of European Biochemical Societies 1990; 260 (1), 98-100.
3. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Hum Metab Res* 1999; 31:487-98.
4. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341-56.
5. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puchendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chim Lab Med* 2001; 39: 571-88.
6. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel 'white count' for congestive heart failure. *J Cardiac Failure*. 2001; 7: 183-93.
7. Wijeyaratne CN, Moutl P JA. The effect of a human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993; 76, 343-6.
8. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993; 88, 82-91.
9. Yasue H, Obata K, Okumura K. et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989; 83: 46-51.
10. Saito Y, Nakao K, Arai H. et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83: 298-305.
11. Hall C. Essential biochemistry and physiology (NT-pro) BNP. *The European Journal of Heart Failure*. 2004; 6: 257-60.
12. De Denus S, Pharand C, Williamson D R. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest*. 2004; 125: 652-68.
13. Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2004; 6: 355-8.
14. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 92: 1558-64.
15. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholis MG, Cameron AV, Yandle TG. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious?. *Lancet* 2002; 359: 5-6.

16. McCullough PA, Joseph K, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2004; 5(1): 16-25.
17. Burrell LM, Lambert HJ, Baylis P H. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: 475-9.
18. Steele MK, Gardner DG, Xie PL. et al. Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1991; 260: 1145-51.
19. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *European Heart Journal.* 2004; 25: 1187-96.
20. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction. Correlation with left ventricular systolic dysfunction. *European Heart Journal.* 2000; 21: 1514-21.
21. Wiviott SD, De Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 346: 119-28.
22. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson P, Sutherland P, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002; 9: 254-8.