

ATRIYAL NATRIÜRETİK PEPTİD

Metin Kılınc* , Yüksel Koca** , Muzaffer Üstdal**

Özet: Yeni bir hormon olan Atriyal natriüretik peptid, 126 amino asit ihtiva eden prohormon şeklinde atriyal granüllerde depo edilerek dolaşıma salınır. Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkilerinin varlığından dolayı birçok hastalığın takibinde önemli bilgiler vereceği düşünülmektedir.

Bu derlemede peptidin yapısı, biyolojik özellikleri, etki mekanizması, bazı organlar üzerine etkisi ve hastalıklardaki düzeyleri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Atriyal natriüretik peptid (ANP)

Atriyal natriüretik peptid'in kalpten salgılandığı, peptid yapısında olduğu, sıvı , elektrolit dengesi ve damar sistemi üzerinde oldukça önemli etkilerinin varlığı ortaya konmuştur (1).

İlk kez , kardiyak atriyumun sıvı ve elektrolit dengesi üzerindeki etkilerinin açıklanması 1952 yılında olmuş ve bu gözlem bir başka grup tarafından anestezi altındaki köpeklerde sol atriyumda gerilme meydana getirilmek suretiyle, idrar volümünde artış

Atrial natriuretic peptide (ANP)

Summary : ANP , a new hormon, is stored in atrial granules in a prohormon form which contains 126 amino acids and secreted into the blood stream.

It has been thought that the determination of serum ANP levels can be important in evaluation of many disease since it has diuretic, natriuretic and vasodilator effects.

Present review gives knowledge about the structure, the biological properties, the mechanism of action, effects on same organs and plasma levels in same disease of this new hormon.

Key words: Atrial natriuretic peptide (ANP)

olduğunun görülmesiyle desteklenmiştir (10). Bunu izleyen çalışmalarda, 1964 yılında, glomerular filtrasyon oranının azalmasıyla birlikte, dolaşımdaki yüksek orandaki aldosteron ve vazopressin varlığında dahi köpeklere tuzlu su verilmesiyle idrar sodyum ve volümünde artış olduğunu bildirmiş ve buna üçüncü faktör veya natriüretik hormon adı verilmiştir.(10)

Ayrıca elektron mikroskopunda, atriyumlarda

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uz.Dr.

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

koyu granüllerin görüldüğü ,ventriküllerde rastlanmadığı , diğer araştırmacılar tarafından da bunların salgı granülleri olduğu öne sürülmüştür (1)

1981 yılında ise de Bolde ve arkadaşları, rat atriyum özlerini, tekrar ratlara intravenöz olarak vererek, oldukça etkili diüretik ve natriüretik etkinin görüldüğünü, atriyumlardan salınan bu hormonun böbrek üzerine etki ederek intravasküler volüm düzenini sağladığını açıklamışlardır (7).

Bu açıklamayı takiben 1983 yılında birbirinden ayrı 3 araştırma grubu tarafından, ikişer hafta ara ile ANP'nin molekül dizisi ortaya konmuştur (1).

Araştırmacılar ANP'yi ; Atriyal natriüretik peptid (faktör) ,atriopeptin, kardiyonatrin, auroculin , atrin , kardiyodilatin , atriyal natriüretik polipeptid gibi farklı isimlerle tanımlamışlardır (6)

ANP'nin yapısı

Peptit yapısındaki hormon , atriyal granüllerde 126 amino asit içeren prohormon şeklinde depo edilerek kana salınır.Dolaşımdaki aktif hormon 28 amino asit ihtiva eder.Biyolojik aktivite için esas yapıyı ise 17 amino asit bulunduran çekirdek yapı oluşturur. 7 ve 23 . sıradaki sistinler arasında disülfid bağı bulunmaktadır (Şekil1)

N ve C terminal kısımları değişik uzunlukta amino asit dizisi içermektedir. C terminal uçlarında fenilalanin-arginin ve tirozin bulunduran peptitler tamamen aktif durumdadır (1) N terminal uçta olan değişiklikler peptidin biyoaktivitesinin değişmesine neden olmadığı halde , C terminal kısımdaki farklılıklar biyoaktiviteyi değiştirmektedir.

İnsan ve köpek ANP hormonları birbirine benzer oldukları halde kemiricilerde (rat) farklılık göstermektedir.İnsanlardaki alfa

ANP'nin 12. pozisyonundaki izolösün yerine rat ANP'sinde metiyonin bulunmaktadır (3).

Kardiyositlerden ANP'nin 3 farklı peptidi izole edilmiştir. Bunlar 28, 56, 126 amino asit ihtiva eden alfa , beta , gama formlarıdır (23).ANP molekül dizisinin tanımlanması için yapılan son çalışmalar göstermiştir ki, dolaşımda 99-126 amino asitlik (28 amino asit) dizi dışında prohormon ANP'nin 1-30 ve 31-67 amino asit ihtiva eden dizilerinin var olduğu, bunlardan ilk 30 amino asit içeren dizinin aortada vazodilatasyon ve natriüretik etkilerinin, ikinci 37 amino asit ihtiva eden dizinin ise yalnızca sodyum atılımını sağlayıcı etkisinin bulunduğu açıklanmıştır. (32,36).Ayrıca bu her iki formunda, primer aktif form olan 28 amino asit ihtiva eden kısımdan daha uzun süre dolaşımda buldukları bildirilmiştir.(32). Bununla birlikte böbrek hastalıklarında 37 amino asitli peptidin 30 amino asitli kısma oranla dolaşımda daha yüksek konsantrasyon ve uzun süre kalması, bu kısmın böbreklerden, 30 amino asit ihtiva eden diğer kısmında diğer dokularda metabolize olduğunu düşündürmüştür (32). Bunlara ilaveten sonraki çalışmalarda prohormon ANP'nin 79-98 amino asit içeren bir başka dizisinin de vazodilatör etkilerinin olduğu bildirilmiştir (36)

Önceki bilgilerin aksine ANP'nin dolaşımda bulunan proteolitik enzimlerce çeşitli formlara yıkıldığı; tripsin ANP'nin 98-99 amino asitleri arasındaki arginin ve serin arasındaki yapıya, trombinin ise 67-68. amino asitler arasındaki arginin ve aspartik asite etki etmek suretiyle buradaki bağları kırdığı ve böylece ANP'nin 1-30 , 31-67 , 79-98 amino asit ihtiva eden formların açığa çıktığı açıklanmıştır (36)

ANP'nin Biyolojik Özellikleri

1981 yılında de Bolde'un açıklamasını takiben çok sayıdaki çalışmayla atriyal

peptidin biyolojik ve kimyasal sentezi geniş ölçüde gerçekleştirilmiştir (7)

Normal kişilerde ANP'nin plazma düzeyi gözlemlendiğinde, en düşük ile en yüksek oranlar arasında 10 kat kadar fark bulunduğu, orta yaş grubunda ortalama plazma düzeyinin 56 ± 10 pg/ml, 20-30 yaşlar arası gençlerde 25 ± 10 pg/ml düzeyinde bulunduğu, ayaktaki ölçümlerde bulunan değerler, yatar pozisyonundakine oranla % 20 kadar bir düşüklük gösterdiği açıklanmıştır(34).Sabah ve akşam saatleri arasında ölçülen ANP düzeyleri arasında fark görülmemiştir. (34) Yeni doğan bebeklerde ise ilk birkaç gün gözlenen yüksek ANP düzeyleri dikkat çekmiştir.(10)

Ayrıca fizik egzersiz, bu egzersizin derecesi ile ANP düzey yüksekliklerinin paralellik gösterdiği ve pulmoner wedge basıncı ile korelasyonun olduğu vurgulanmıştır (10). ANP'nin yarı ömrünün de oldukça kısa olduğu (1,5-2 dakika kadar) tespit edilmiştir (22).

ANP'nin etki mekanizması :

Son günlerde, kalbin pompa fonksiyonunun yanı sıra bir endokrin organ gibi hormon salınımını gerçekleştirdiği ve bu nedenle sıvı, elektrolit dengesi üzerinde kontrolü bulunduğu açıklanmıştır (23)

Peptid yapısındaki hormonlar etkilerini ikinci haberci sistem aracılığıyla, bilgilerin hücre yüzeyinden girmesiyle sağlarlar.En iyi bilinen ikinci haberci sistem adenilat siklazdır, birçok hormonlar adenilat siklazı aktive etmek suretiyle, intrasellüler cAMP'yi artırarak fonksiyonlarını gösterirler. ANP de aktivitesini cGMP aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Şekil 2) (19). Guanilat siklaz enzimi ise GTP'nin cGMP'ye dönüşümünü sağlar.Birçok hücre tipinde guanilat siklaz enziminin iki farklı izo enzimi mevcuttur.

Bunlar farklı ajanlarca aktive edilirler.

Sitozolde bulunan izo enzim, çözünebilir guanilat siklaz olarak tanımlanmış ve mol ağırlığının 150.000 dalton olduğu, iki subünitten meydana geldiği açıklanmıştır (19) (Şekil 3)

Çözünebilir guanilat siklaz iki tür vazodilatör tarafından, aktive edilmektedir.a) Nitrovazodilatörler (Nitrogliserin,sodyum nitroprussiyat)

b)Endotel hücrelerine bağlı vazodilatörler (Asetil kolin, Bradikinin)

İkinci izoenzim hücre membranında bulunur ve özel guanilat siklaz olarak bilinir.Bunun mol ağırlığı 130.000 dalton olup tek tip peptidten meydana gelmiştir. ANP'nin özellikle hücre membranında bulunan özel guanilat siklazı aktive ederek etkisini gösterdiği bildirilmiştir (19)

Ayrıca endotel hücrelerinde 1 - 125 ANP kullanılmak suretiyle 2 çeşit reseptör bölgelerinin olduğu gösterilmiştir. Bunlar ANP-R1 ve ANP-R2 olarak adlandırılmıştır. (Şekil 3)

Düz kas kasılmasında kasılmayı sağlayıcı ajanların (örneğin ; Norepinefrin, anjiotensin II, vazopressin)mebran reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Bunun sonucunda , iki olayda sitozoldeki Ca^{++} 'un artmasıyla kasılma olayı oluşur.

1.Reseptörlerin açılarak ekstrasellüler sıvıdan, potansiyel duyarlı kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre içine kalsiyum girişinin sağlanması,

2.Mebran fosfoinozitol difosfatının (PIP 2), inozitol trifosfata dönüşümü ile endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımının gerçekleşmesi.

Serbestleşen kalsiyum, protein kinaz C ve kalmoduline bağlanarak onları aktive ederken, protein kinaz C'nin kasılma

olayındaki rolü açık değildir.

Aktive olmuş kalsiyum-kalmodulin kompleksi, miyozin hafif zincir kinaz enzimini aktive eder, aktive olmuş bu enzim miyozin hafif zincirin fosforilasyonunu, fosforile olmuş miyozin de, aktinin aktive ettiği, miyozin ATP az aktivitesinde artış meydana getirmek suretiyle damarlardaki düz kas kontraksiyonunda rol aldığına inanılmaktadır (19) (Şekil 2).

Buraya kadar düz kas kasılma olayı kısaca özetlendikten sonra, ANP'nin kasılma olayındaki rolüne değinecek olursak; ANP kasılmayı inhibe etmek suretiyle PIP 2'nin IP³'e çevrimini sağlayan fosfolipaz C enzimini inhibe etmek suretiyle endoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ salınımının engellenmesi, böylece sitozolde kalsiyum düşüklüğünün kasılmayı engelleyici etkisinin varlığıyla birlikte, Ca-ATP az'ın aktive edilerek hücre içi kalsiyumun dışarı çıkarılması ve ayrıca cGMP'nin kalsiyum-kalmodulin kompleksinin aktive ettiği miyozin hafif zincir kinaz enzimini inhibe ederek etkisini gösterdiği açıklanmıştır (19)

ANP'nin bazı organlar üzerine etkisi :

Hayvan deneylerinde ANP'nin diüretik ve natriüretik etkilerinin görülmesi, çalışmaların böbrekler üzerinde yoğunlaştırılmasına neden olmuştur, Böbrekler üzerine etkisi oldukça güçlü olup, dışardan verilen ANP'nin idrar volümünde 5-20 kat , sodyum atılımında 10-30 kat artışa neden olduğu, diürezin 5 dakika içinde başladığı ve 20-30 dakika sonra normal düzeylere döndüğü gözlenmiştir (1) Sodyum atılımı ile birlikte klorür, kalsiyum ,magnezyum, lityum ve fosfor atılımında da artış izlenmiştir (1)

Yüksek sodyumlu diyet alan kişilerde, ANP düzey yüksekliğinin , artmış olan sodyumun suyu tutarak, volüm artışına dolayısıyla atriyal gerilime neden olduğu şeklinde

açıklanmıştır (1)

ANP glomerular filtrasyon oranını artırıcı etkisini afferent arteriyolde vazodilatasyon, efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yapmak suretiyle belirgin şekilde gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Artmış olan plazma volümünün diüretik ve natriüretik etki ile azaltılmasının yanı sıra, vazodilatör etkisiyle de volümün periferde toplanmasına yol açarak, kalp üzerine gelen yükün zayıflatılması ve kapillerlerdeki plazmanın hücreler arası boşluğa çekilerek volüm yükünün azaltılmasına katkıda bulunabileceği şeklinde açıklama getirilmiştir.(3)

Akciğerler üzerine etkisi :

Trakea üzerinde yapılan (hayvan) deneylerde, kasılan trakeanın ANP'ye cevap vererek gevşedeği , immünokimyasal çalışmalarda ise pulmoner dokularda ANP için spesifik reseptörlerin varlığından bahsedilmiştir (14).

Böbreküstü bezler üzerine etkisi:

Adrenal zona glomeruloza kültür hücreleri üzerindeki deneyler, aldosteron sentezinin ANP tarafından inhibe edildiği, bunun ise iki basamakta gerçekleştiği, erken devrede kolesterolden pregnanolana dönüş aşamasında, geç devrede ise progesteronun aldosterona çevrilme aşamasında olduğu açıklanmıştır (1).

Sinir sistemi üzerine etkisi:

ANP'nin immünohistokimyasal çalışmalarda, anteroventral 3. ventrikül, mediyal ve periventriküler preoptik nükleuslarla bağlantısının olduğu ve bu bölgelerin sıvı , elektrolit ve kardiyovasküler fonksiyonu düzenleyici merkezlerin olduğu bilinmekle birlikte(15) , I-125 ANP kullanılarak yapılan otoradyografik çalışmalarda, beyinde kardiyovasküler ve renal fonksiyonu düzenleyen merkez olan subfornikal organ ve lamina

terminalis organum vaskülosumda reseptörlerin varlığının tespit edilmesi (20,22), ANP etkisinin merkezi olabileceğini göstermektedir.

Vazopressin de merkezi olarak ANP tarafından inhibe edilmektedir. (13,20)

Ayrıca hipofizyal portal sistemdeki ANP konsantrasyonunun plazmaya oranla 2-4 kat yüksek olması da bunu desteklemektedir. Bu bulgular, ANP'nin hipofizden hipofizyal portal sisteme salındığı, böylece hipotalamik-pitüiter regülatör ve modülatör rolü olduğunu düşündürmektedir. (13,20)

Bazı hastalıklardaki ANP düzeyleri :

Radioimmünoassay yöntemi ile ANP ölçümü ilk kez 1985 yılında gerçekleştirilmiş olup, bunu takiben çok sayıda çalışma ile hastalıklardaki seviyelerinin gözlenmesi mümkün olmuştur. (6,11)

Kalp hastalıklarında; Atriyal taşikardilerde, özellikle taşikardinin 125/dakikanın üzerinde olduğu durumlarda ANP düzeyinde anlamlı yükselmeler görüldüğü, bundan dolayı sağ atriyum basıncı ile atriyal taşikardinin , dolayısıyla plazma ANP düzeyinin ilişkili olduğu açıklanmıştır. (6,9,21,35). Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ANP düzeylerinin 10-15 katına kadar yükselebildiği (6,18) ayrıca bu hastalara ANP'nin infüzyon şeklinde verilmesiyle diürez , natriürez, kan basıncında düşme gibi belirtilerin görüldüğü tespit edilmiştir (2).

ANP'nin aşırı volüm yükünü azaltmaya yönelik kompanzasyon mekanizmasının parçası olarak atriyumlardan salındığı, fakat son zamanlarda sağ ve sol ventriküldeki subendokardiyal bölgelerde ANP granüllerinin gösterilmesiyle de, ventriküllerden de salınabileceği öne sürülmüştür (8). Bu nedenle, ANP'nin hastalıklara bağlı volüm yükünün iyi bir göstergesi olarak kabul edilebileceği

hakkında fikir birliği mevcuttur (10,26,27,30,35)

Hipertansif hastalarda :

Özellikle orta derecenin üzerindeki hipertansiyonlu kişilerde ANP düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. (6,33) Özellikle yüksek sodyum alan hipertansif şahıslarda yüksek ANP düzeyleri gözlenirken, renin ve aldosteron seviyeleri düşük bulunmuştur.

Buna ilaveten, kalp atım volümü ile ANP düzeyi arasında korelasyonun anlamlı olduğu ve sol ventrikül hipertrofisini gösterebileceği belirtilmiştir. (29,33)

Böbrek hastalıklarında :

Böbrek yetmezliği olan ve dialize girmesi gereken hastalarda ANP düzey yüksekliklerinin dializ sonrası normal düzeylere düştüğü gözlenmiştir. (6,25)

Kronik böbrek yetmezliğinde yüksek ANP düzeyi; gelişen hipertansiyon, vucuttaki sodyum ve tuz tutulumunun artışı, kan basıncı ve volüm düzenlenmesinde ANP metabolizmasının iş göremeyen böbrek parankim dokusu nedeniyle aksamış olmasına bağlanmaktadır (10,31)

Karaciğer hastalıklarında:

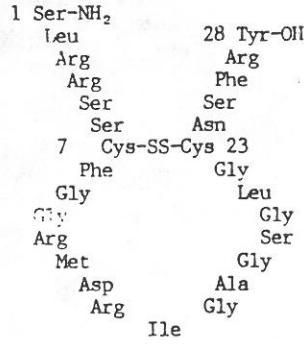
Karaciğer sirozlu hastalarda, özellikle asitli olgularda portal hipertansiyonun derecesi ile ANP düzeyi arasında paralellik görüldüğü tespit edilmiştir (5,6,12)

Ayrıca hiperaldosteronizmde ANP düzeylerinde yükselme gözlenirken, hipertansiyona bağlı nefropati vakalarında da anlamlı yükselmeler bu hastaların takibinde faydalı olabileceğini göstermektedir (16)

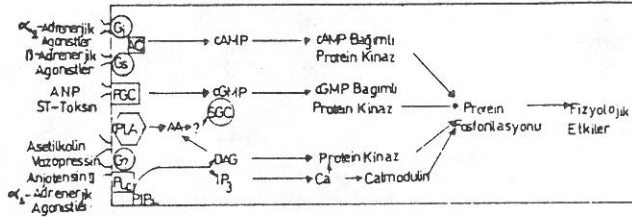
Gebelikte kan volümü % 40-50 dolayında artış göstermektedir, gebe kadınlarda ölçülen ANP düzeylerinde normallere oranla oldukça yüksek düzeyler tespit edilmiş olup,

bu artışın atriyal gerilmeden dolayı olduğu öne sürülmüştür (4)

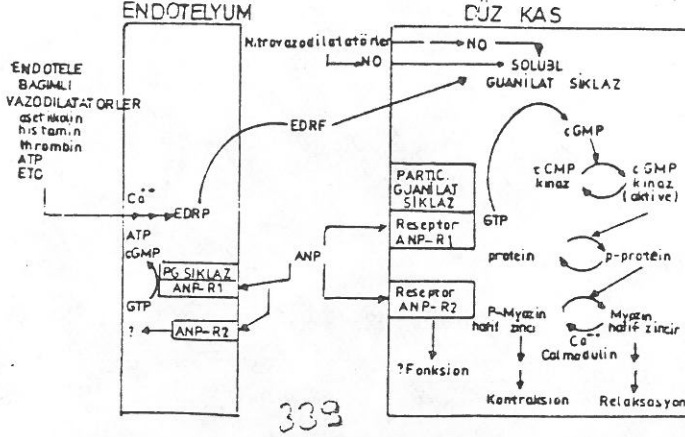
Özet olarak, ANP'nin aşırı volüm yükünün bulunduğu hastalıklarda, bu yükün atriyaumlara yansiyarak, burada gerilme oluşturmasının ANP salınımına yol açtığı şeklindeki düşüncelerde fikir birliği mevcut olup, özellikle kardiyovasküler ve renal hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım oluşturacağına inanılmaktadır .



Şekil: 1 ANP'nin primer yapısı (6)



Şekil: 2 İkinci haberci sistemin hormon ve norotransmitterlerin fizyolojik etkisindeki rolü (19)



Şekil 3. ANP'nin vasküler relaksasyondaki muhtemel etkisi (19)

Kaynaklar :

1. ADAMS S P : Structure and Biologic properties of the atrial natriuretic peptides, *End metab. Clin. north Am.* 16/1;1-18, 1987.

2. ANAND S J, KALRA G S, FERRERİ R et al ; Hemodynamic, hormonal and renal effects of atrial natriuretic peptides in untreated congestive cardiac failure, *Am. Heart J.* 118/3;500-504, 1989.

3. ATLAS S A and MAACK T , Effects of atrial natriuretic factor on the kidney and renin angiotensine-aldosterone system, *End. and metab. Clin .north Am.*, 16/1;107-144, 1987.

4. BOND A L , AUGUST P, DRUZİN M L et al , Atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancy, *Am. J. Obstet. and Gynecol.* ,160/5,1; 1112-1116, 1989.

5. BURGHARDT W, MULLER R , DREHL K L et al , ANP, plasma renine, aldosterone in hepatic cirrhosis ; the effect of passive leg

rising, *Z. Kardiol*, 77/2:104-110, 1988.

6. CERNACEK P , CROWHALL J C , LEVY M et al, Blood levels in human disease and their measurement, *Clin. Biochem*, 21:5-17, 1988.