

DERLEME

## Adrenomedüllin ve Etkileri

Betül ÇAM ETÖZ, Naciye İŞBİL BÜYÜKCOŞKUN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

İlk kez 1993 yılında feokromasitoma dokusundan izole edilmiş olan adrenomedüllin (ADM) 52 aminoasit içeren vazodilatör bir peptiddir. ADM başlıca adrenal medullada olmak üzere miyokard, akciğerler, santral sinir sistemi, endotel ve vasküler düz kas hücreleri gibi birçok dokuda sentezlenmektedir. Kalsitonin reseptör benzeri reseptör (CRLR) adı verilen spesifik reseptörünün hücre membranında fonksiyon göstermesi için reseptör aktivite düzenleyici protein (RAMP) isminde bir proteine ihtiyacı bulunmaktadır. ADM birçok dokuda çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir ve tüm sistemler üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Temel karakteristik etkisi sistemik arteriyel basıncı düşürmesidir. Ayrıca natriüretik, antiproliferatif ve hücre migrasyonunu inhibe edici özelliklere sahiptir. Arteriyel hipertansiyon, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, böbrek hastalıkları ve septik şok gibi patofizyolojik durumlarda plazma ADM seviyesinin yükseldiği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenomedüllin.

### Adrenomedullin and Its Properties

### ABSTRACT

Adrenomedullin (ADM) is a vasodilator peptide including 52 amino acids, first extracted from feocromastoma tissue in 1993. ADM was synthesized in many tissues mainly adrenal medulla, myocard, lungs, central nervous system and endothelial and vascular smooth muscle cells. Receptor activity modifying protein (RAMP) is required for normal function of specific receptors of calcitonin receptor like- receptor (CRLR) on the cell membrane. ADM has various biological activities on many tissues and its effects on all systems were investigated. The principal characteristic effect of ADM is to lower the systemic arterial blood pressure. In addition, it inhibits the cell migration and has natriuretic and antiproliferative effects. In cases of arterial hypertension, acute coronary syndrome, heart failure, renal diseases and septic shock, plasma levels of ADM was found to be markedly increased.

**Key Words:** Adrenomedullin.

Kardiyovasküler sistem, vazoaaktif peptidlerin de dahil olduğu çeşitli nöral ve hormonal faktörler içeren mekanizmalarla düzenlenmektedir. Dolaşımda etkili olan ve hala keşfedilmeyi bekleyen birçok vazoaaktif peptid bulunmaktadır. 1993 yılında Kitamura ve arkadaşları HPLC tekniği ile sıçan trombositlerinde cAMP seviyesindeki değişiklikler üzerinde araştırma yaparken yeni bir peptid elde etmişler ve bu peptide sadece feokromasitoma dokusunda değil, normal adrenal medullada da yoğun olarak bulunduğu için adrenomedüllin (ADM) adını vermişlerdir<sup>1</sup>. Daha sonraki çalışmalarda adrenal medulla dışında diğer dokulardan da sekrete edildiği gözlenen adrenomedüllinin günümüzde artık hem dolaşımda bulunan bir hormon, hem de çeşitli biyolo-

jik aktiviteleri olan lokal parakrin bir mediyatör olduğu düşünülmektedir<sup>2</sup>.

İnsan adrenomedüllini karboksi terminalinde tirozin aminoasiti bulunan, 16 - 21. karbonları arasında disülfid bağları içeren, 52 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir moleküldür. ADM kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile homoloji gösterdiği için kalsitonin/CGRP/amilin peptid ailesine eklenmiştir<sup>3</sup>. ADM prekürsörü 185 aminoasitten oluşan proadrenomedüllin denilen bir moleküldür. Bu molekülün terminalinden aminoasitlerin ayrılmasıyla önce proadrenomedüllin daha sonra da 53 aminoasit içeren immatur ADM oluşmakta ve enzimatik yıkımla matur forma dönüşmektedir<sup>4</sup>. Üretimi oldukça hızlı olan ADM depolanmamakta, sentezlenir sentezlenmez salgılanmaktadır. Ancak pankreas endokrin hücrelerinde ve adrenal medulla hücre granüllerinde depolanıyor olabileceği ileri sürülmektedir<sup>5</sup>. ADM plazmada spesifik olarak adrenomedüllin bağlayan protein-1 (AMBP-1) adı verilen bir protein tarafından taşınmaktadır. Bu protein kompleman faktör H olarak da tanımlanmıştır. Proteine bağlı ADM seviyesi plazmada ölçülemediği için ADM - faktor H etkileşmesi, çalışma sonuçlarını değerlendirmek açısından

Geliş Tarihi: 06.07.2005

Kabul Tarihi: 18.10.2005

Dr. Betül ÇAM ETÖZ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
16059 Görükle-BURSA  
Tel: 0224 4428400-1468  
e-mail: mbetulcam@yahoo.com

önemli olabilir<sup>6</sup>. Dolaşımdaki adrenomedüllinin metabolizması hızlıdır ve yarılanma ömrünün 20 dakika olduğu tespit edilmiştir<sup>7</sup>.

### Plazma Seviyesini Etkileyen Faktörler

Adrenomedüllinin plazma seviyesi 2-3 pM olup cinsiyetle ya da yaşla değişkenlik göstermemektedir<sup>8</sup>. TNF- $\alpha$ ,  $\beta$ , IL-1<sup>9</sup> ve lipopolisakkaritler<sup>10</sup> gibi sitokinler, kortikosteroidler, tiroid hormonları<sup>11</sup>, anjiyotensin II (Ang II)<sup>12</sup>, aldosteron<sup>13</sup>, noradrenalin<sup>14</sup>, endotelin-1 ve atriyal natriüretik peptid (ANP)<sup>15</sup> gibi hormonlar, P maddesi, doku plazminojen aktivatörü (TPA) ve bradikininler<sup>16</sup> ADM üretim ve sekresyonunu güçlü bir şekilde stimüle etmektedirler. Fiziksel stimulanlar, ani stres ve gerilim ADM mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır<sup>17</sup>. Hipoksi ve hipergliseminin de ADM sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir<sup>18,19</sup>. Adrenomedüllinin en potent inhibitörleri fetal serum, TGF- $\beta$ 1, vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve trombindir<sup>20,21</sup>. ADM ise norepinefrin, Ang II ve aldosteronun etkilerini antagonize etmektedir<sup>14,22</sup>.

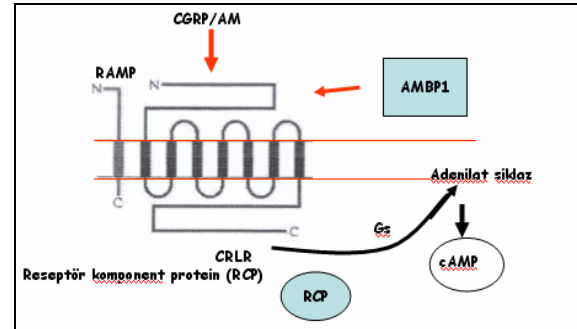
### Dokulardaki Dağılımı

ADM CGRP ailesinin bir üyesidir ancak, CGRP gibi sadece nöral dokudan sentezlenmeyip bir çok dokuda yaygın olarak bulunmaktadır. ADM immünoreaktivitesi kardiyak miyositler, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, renal distal ve toplayıcı tübüller, sindirim sisteminde mukozal ve glandüler epitel ile respiratuar ve üreme sistemindeki epitelde, endokrin ve nöroendokrin sistemlerde, hipotalamusta supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleusun magnoselüler alanında, kanda, idrarda, serebrospinal sıvı ve amniyon sıvısında tespit edilmiştir<sup>23</sup>.

### ADM Reseptörleri

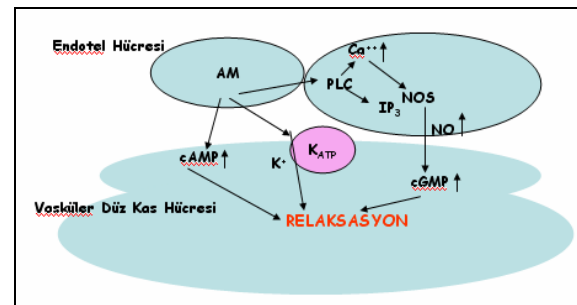
ADM CGRP reseptörlerine benzer plazma membran reseptörlerine bağlanmaktadır. En iyi bilinen CGRP/ADM reseptör kompleksi "kalsitonin reseptör benzeri reseptör" (CRLR)'dür<sup>24</sup>. Bu reseptörün fonksiyonel olabilmesi için hücre membranında basit membran yapı proteinleri şeklinde bulunan "reseptör aktivite düzenleyen protein" (RAMP) adı verilen bir proteine ihtiyacı bulunmaktadır. RAMP'lar serpentin reseptör ailesinin bir üyesi olup CRLR'ün hücre membranına yapışması, farmakolojik selektivitenin sağlanması, G proteinleri ile fonksiyonel etkileşme gibi önemli fonksiyonlar göstermektedir<sup>25</sup>. RAMP'lar tip 1, 2 ve 3 olmak üzere 3 tiptir<sup>26</sup>. CRLR/RAMP1 kompleksi; CGRP reseptör özelliği, CRLR/RAMP2 ve CRLR/RAMP3 kompleksleri ise ADM reseptör özelliği göstermektedir<sup>27</sup>. İnsanlarda ve sıçanlarda RAMP

proteinlerinin mRNA dağılımları belirlenmiştir ve RAMP1 özellikle beyin, yağ dokusu, timus ve dalakta, RAMP2 akciğerler, dalak, yağ dokusu ve aortada, RAMP3 ise en çok böbrek ve akciğerlerde bulunmaktadır<sup>26</sup>. Adrenomedüllinin sinyal iletiminde görevli diğer bir protein olan "reseptör komponent protein" (RCP), CGRP reseptör potansiyeline sahip, 146 aminoasitten oluşan hidrofobik, sitozolde bulunan bir moleküldür. Böylece ADM ve CGRP'nin fonksiyonel reseptörlerinin CRLR, RAMP ve RCP proteinleri olduğu kabul edilmektedir (Şekil 1)<sup>25</sup>.



Şekil 1:  
Adrenomedüllin reseptör kompleksi<sup>25</sup>

Adrenomedüllin hedef hücrede primer ikincil haberci olarak cAMP<sup>28</sup> yolağını kullanıyor olmasına rağmen başka sinyal ileti yollarının da olduğu tespit edilmiştir<sup>29</sup>. Bunlar nitrik oksit (NO)/cGMP aktivasyonu<sup>30</sup>, inositol trifosfat aktivasyonu<sup>31</sup> ve ATP duyarlı K<sup>+</sup> kanal aktivasyonudur (Şekil 2)<sup>32</sup>. NO/cGMP yolağı üzerine etkisi sadece vazodilatatör etkiden değil aynı zamanda antiproliferatif, antimitotik, antiapoptotik aktivitesinden ve oksidatif stresi düşürücü etkisinden sorumludur<sup>33,34</sup>. ADM ayrıca protein kinaz A (PKA) üzerinden mitojen aktive eden kinazlar (MAPK)'ları regüle ederek hücre proliferasyonunu düzenlemekte ve bu etkisinin endotel disfonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir<sup>35</sup>. (Şekil 2)



Şekil 2:  
Adrenomedüllinin vasküler düz kaslardaki vazodilatasyon mekanizmaları<sup>29</sup>

Bir çok dokuda çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bir peptid olduğu kabul edilen adrenomedüllinin tüm sistemler üzerindeki etkileri çok sayıda çalışmada ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

### ADM ve Kardiyovasküler Sistem

Adrenomedüllerinin kardiyovasküler sistemdeki karakteristik etkisi sistemik vasküler rezistansı düşürerek hipotansiyon yapması ve buna sekonder olarak kardiyak outputu arttırmasıdır<sup>36</sup>. Kardiyak outputta artış afterloadun düşmesine neden olmaktadır. Periferik rezistansta ve kan basıncında düşme refleksi taşikardiye neden olarak kalp hızını arttırmaktadır. Ancak oluşan hipotansiyon diğer vazodilatörlerin indüklediğinden daha düşük olmaya meyillidir<sup>14</sup>. ADM ayrıca Ang II veya trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'ün indüklediği vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu inhibe etmektedir<sup>37</sup>. Adrenomedüllerinin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu iki yönlü olarak düzenlediği ileri sürülmüştür. Herhangi bir stimülatör olmadığında vasküler düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ederken, PDGF veya fetal serum tarafından indüklenen proliferasyonu inhibe etmektedir<sup>38</sup>. Anjiyogenik etkisiyle endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle edici etkisi, hasar gören damarlardaki endotelin yenilenmesinde önemlidir<sup>39</sup>. Adrenomedüllerinin vasküler düz kas ve endotel hücrelerine olan bu etkileri nedeniyle arteriyel hipertansiyon veya anjioplasti sonrası restenoz gelişiminde oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

Adrenomedüllerinin plazma konsantrasyonunun çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gözlenmiştir. Primer arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, aterosklerozda, miyokard infarktüsü sonrasında ve sol ventrikül hipertrofisi ile nefroskleroz gibi hipertansiyon komplikasyonu olan kişilerde normalden daha yüksek bulunmuştur<sup>40</sup>. Hipertansiyonda adrenomedüllerinin artması peptidin natriüretik ve vazodilatör özellikleri ile miyokardiyal yüklenmeyi azaltarak koruyucu rol oynamakta ve bu şekilde miyokardiyal hipertrofiyi de sınırlanmış olmaktadır<sup>41</sup>. Bu yüzden plazma adrenomedüllerinin  $\beta$ -adrenerjik antagonistlerle tedavide hastalara yardımcı olabileceği düşünülmektedir<sup>42</sup>. Miyokarddaki volüm artışında ADM yükselmesinin hipoksi, miyositlerin mekanik gerginliği, endotelin-1 ve Ang II ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir<sup>43,44</sup>.

Ateroskleroz plağındaki makrofajlarda da tespit edilen adrenomedüllerinin aterogenezi inhibe ettiği<sup>20</sup> ve bu etkisinde vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve endotel hücre apoptozisini inhibe etmesinin, ayrıca antiinflamatuvar etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir<sup>38</sup>.

Ayrıca plazma ADM konsantrasyonu miyokard infarktüsünün akut fazında yükselmekte ve 2-3. günde maksimum seviyeye ulaşmış 3 haftada normale inmektedir. Bu hastalardaki yüksek peptid düzeyinin (-) prognostik faktör olduğu düşünülmektedir<sup>45</sup>. ADM sisteminin upregülasyonu miyokardiyal iskemide koruyucu olabilir. Çünkü adrenomedüllerinin miyokard hücrelerindeki oksidatif stresi azalttığı ve lokal koroner vazodilatasyon ile miyokardiyal

iskemiye sınırladığı gözlenmiştir. Kardiyomiyo-sitlerin apoptozisini inhibe ettiği, infarkt alanını düşürdüğü, ventriküler fibrilasyon oluşumunu azalttığı, ayrıca kan basıncını etkilemeyen düşük dozda kronik ADM infüzyonunun deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsünde kardiyak remodelingi inhibe ettiği saptanmıştır<sup>41</sup>. Sonuç olarak adrenomedüllerinin izole kardiyomiyo-sit ve kardiyak fibroblastlardan sentez ve sekrete edilmekte olup, miyokardiyal hipertrofi, arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin iyileşmesini parakrin veya otokrin olarak düzenlediği ileri sürülmektedir<sup>46</sup>.

### ADM ve Boşaltım Sistemi

Böbrekte hem dolaşımdan gelen hem de lokal olarak glomerül, distal tübül ve medüller toplayıcı tübüllerde üretilen ADM, böbrek fonksiyonları üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Lokal intrarenal olarak veya i.v. uygulanması renal vazodilatasyona neden olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını yükselterek idrar miktarını ve sodyum atılımını arttırmaktadır. Ayrıca tubuler sodyum reabsorpsiyonunu da inhibe etmektedir<sup>47</sup>. Adrenomedüllerinin sodyum dengesindeki rolü hala tam olarak anlaşılmış değildir.

Peptidin böbreklerdeki diğer hedef hücresi mezengial hücrelerdir. Bu hücrelerde cAMP seviyesini artırarak gevşemeye yol açmakta ve glomerüler filtrasyonun artmasına bu yolla da katkıda bulunmaktadır. Ayrıca mezengial hücre migrasyon ve proliferasyonunu inhibe edici etkisiyle kronik nefropatinin gelişimini hafifletebileceği ileri sürülmektedir<sup>48</sup>. Çeşitli glomerülo nefrit tiplerinde kronik böbrek yetmezliğinde plazma ADM konsantrasyonunun arttığı ve iskemi reperfüzyon hasarına karşı böbreği koruyabileceği ileri sürülmüştür<sup>49</sup>.

### ADM ve Santral Sinir Sistemi

ADM ve reseptörleri beyinde özellikle talamus, hipotalamus, adenohipofiz ve nörohipofizde bulunmaktadır. ADM lokal olarak üretildiği gibi dolaşımdan da kan beyin bariyerinin olmadığı area postrema gibi sirkumventriküler organlardan beyne geçiş yapabilir. Bu şekilde periferik ADM alımı santral sinir sistemi üzerinde etki oluşturabilir<sup>50</sup>. İntraserebroventriküler (i.c.v.) olarak uygulandığında, Ang II veya tuz iştahıyla oluşan hiperosmolilite ve hipovoleminin yaptığı su alımını inhibe etmekte, idrar miktarını,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  atılımını arttırmaktadır<sup>51</sup>. Periferik hipotansif etkisinin tersine santral uygulandığında kan basıncı ve kalp hızını sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile arttırdığı ileri sürülmektedir<sup>11</sup>.

## ADM ve Endokrin Sistem

Santral ADM alımı oksitosini stimüle etmekte, hiperosmolaritenin stimüle ettiği vazopressin sekresyonunu inhibe etmektedir. Periferik olarak uygulanan ADM adrenokortikotropik hormonu azaltırken, i.c.v. olarak uygulandığında kortikotrop salgılatıcı hormon üretimini aktive ederek hipotalamus-hipofiz-adrenal yolunu stimüle etmektedir<sup>51</sup>. ADM ve reseptörleri sadece adrenal medullada değil aynı zamanda adrenal kortekste ve aldosteron üreten zona glomerulozada da bulunmaktadır. Peptid Ang II ve K<sup>+</sup> ile indüklenen aldosteron üretimini inhibe etmektedir, ancak adrenokortikal hücrelerdeki kortizol sekresyonuna etkisi bulunmamıştır<sup>52</sup>. Adrenomedüllinin hormon sekresyonuna etkisinden başka zona glomerulozanın büyüme ve proliferasyonuna MAPK bağımlı olarak stimülatör etkisi bulunmaktadır<sup>35</sup>.

Pankreasta F hücrelerinde de üretildiği tespit edilen adrenomedüllinin bazal ve glikozla stimüle olan insülin sekresyonunu invitro ve invivo olarak inhibe ettiği fakat, diğer pankreas hormonlarını etkilemediği ileri sürülmektedir<sup>19</sup>. Ayrıca peptidin kemik dokusunda anabolik etkileri olduğu ve osteoporozun tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir<sup>46</sup>.

## ADM ve Solunum Sistemi

Plazma ADM seviyesi aortada pulmoner arterden daha düşük tespit edildiği için, klirensinde başlıca yerin akciğerler olduğu düşünülmektedir<sup>7</sup>. İnsanlarda primer ve sekonder pulmoner hipertansiyonda plazma ADM seviyesi yüksek bulunmuştur. Sıçanlarda da monokrotalinle yapılan pulmoner hipertansiyonda plazma düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Kronik i.v. infüzyonu veya aerosol ADM uygulanması sonucu pulmoner vazodilatasyon oluşarak pulmoner arteriyel basınç azalmakta ve bunun sonucunda sağ ventrikül hipertrofisi sınırlanmaktadır<sup>36</sup>. İnhalasyon ADM kullanımının histamin, asetilkolin ve antijenle indüklenen bronkokonstrüksiyon ve mikrovasküler göllenmeyi azalttığı ileri sürülmektedir<sup>53</sup>.

## ADM ve Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem mukozasında, özellikle gastrik endokrin hücrelerde de varlığı tespit edilen ADM, i.v. olarak uygulandığında bazal ve gastrinle stimüle olan HCl sekresyonunu inhibe etmektedir. ADM reseptörlerinin hasarlı gastrik mukozada arttığı ve hipertonic NaCl veya reserpinle indüklenen mukozal lezyonlarda eksojen ADM verilmesinin lezyonları geriletmediği gözlenmiştir<sup>54</sup>. ADM bu etkileşimle peptik ülser tedavisinde potansiyel bir ilaç olabilir.

## ADM ve Üreme Sistemi

Overde granuloza hücrelerinde üretilen ve foliküler faz boyunca artan ADM hem bu hücrelerin büyümesini stimüle etmekte, hem de folikül stimulan hormonun etkisini arttırmaktadır<sup>47</sup>. Normal bir hamilelik sürecinde çeşitli rollere sahip olduğu ileri sürülen ADM periferik vazodilatatör ve kardiyak outputta artış gibi maternal hemodinamik değişikliklerle ilgilidir ve lokal uteroplasental sirkülasyonu düzenleyebilir. Uterusta bulunduğu tespit edilen reseptörlerinin hamilelik süresince arttığı tespit edilmiş ve galanın veya bradikininle indüklenen uterus kontraktilitésinin ADM ile inhibe olduğu gözlenmiştir<sup>55</sup>. ADM fetal dokuda da erken dönemlerden itibaren görülmektedir. Sinsityotrofoblastlarda ve fetal membranlarda, özellikle de amniyotik epitelde sentezlenen ADM amniyon sıvısında plazmadan daha fazla bulunmuştur. Umblikal vendeki ADM konsantrasyonu umblikal arterden daha yüksektir ve bu da net ADM üretiminin plasentayla ilişkili olduğunu göstermektedir. Böylece ADM uterus kontraktilitésini, embriyogenez, plasental büyüme ve anjiyogenez düzenleyebilir. Ayrıca hamileliğin indüklediği hipertansiyonun gelişiminde ADM yokluğunun rol oynayabileceği ileri sürülmektedir<sup>56</sup>. Meme dokusundaki epitel hücrelerde üretildiği ve anne sütünde de bulunduğu tespit edilen adrenomedüllinin büyümenin regülasyonu, neonatal intestinal epitel maturasyonu, gastrointestinal sekresyon ve motilitésini, ayrıca antimikrobiyal defansta etkili olabileceği ileri sürülmektedir<sup>57</sup>.

## ADM ve İmmünite - İnflamasyon

ADM respiratuar mukozal yüzeylerdeki epitelyal hücrelerde, gastrointestinal ve üriner yolda, oral kavite ve deride sentezlenmekte ve antimikrobiyal korunmada rol oynamaktadır<sup>58</sup>. Gram (+) ve (-) bakterilere karşı potansiyel antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu düşünülen adrenomedüllinin tükürükteki konsantrasyonu plazmadan 8 kat, gingival servikal sıvıda 20000 kat daha yüksek bulunmuştur. İlginçtir ki adrenomedüllinin gingival servikal sıvıdaki konsantrasyonu periodontiti olanlarda sağlıklı kişilere göre 3 kat daha düşüktür. Bu da adrenomedüllinin bu hastalığı koruyucu rolüyle ilgili olabilir<sup>59</sup>. Periferik kan monositlerinde tespit edilen ve makrofajlara transformasyonları sırasında arttığı bulunan adrenomedüllinin proinflamatuvar sitokin sekresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. İnflamatuvar hücreleri aktive etmesi dışında artan reaktif oksijenler, endotoksinler veya sitokinlerin endotel permeabilitesini azaltarak inflamatuvar eksuda oluşumunu sınırlanmaktadır<sup>60</sup>. Ayrıca plazma düzeyinin sepsis ve septik şokta dikkate değer bir şekilde yükseldiği, böylece bakterisidal, antiinflamatuvar ve (+) inotropik

## Adrenomedüllin ve Etkileri

özellikleri ile lokal vazodilatör etkisi sayesinde, dokuların hipoksik hasarını sınırlayarak sepsiste yararlı olabileceği düşünülmektedir<sup>61</sup>.

## Adrenomedüllin ve Geleceği

ADM hakkında son 10 yıldır 1200'ü aşkın yayın yapılmıştır. Başta sadece vazodilatör ve natriüretik bir peptid olduğu zannedilirken günümüzde multifonksiyonel bir mediyatör olduğu, emriyogenezde, normal ve tümoral büyümede, inflamasyonda ve immünitede birçok etkisinin olduğu kabul edilmektedir. Plazma düzeyleri arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, böbrek yetmezliği ve septik şok gibi çeşitli hastalıklarda artan adrenomedüllinin, bu hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. ADM seviyelerinin ölçümü hastalıkların prognostik gelişiminde de önemli olabilir. Deneysel olarak uygulanan ADM tedavisi sistemik ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda, miyokardiyal ve renal iskemi/reperfüzyon hasarında, peptik ülserde, septik şokta ve anjioplasti sonrası restenozun önlenmesinde yararlı sonuçlar vermiştir. Ayrıca ADM sisteminin inaktivasyonunun kanser tedavisi ve proliferatif retinopati gibi durumlar için yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. ADM prekürsörlerinin ve türevlerinin vücut sistemleri üzerindeki etkileri ile ilgili ileri araştırmalar yapılabilir.

## Kaynaklar

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192: 553–60.
2. Kapas S, Martinez A, Cuttitta F, Hinson JP. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa. *J Endocrinol* 1998;156:477–84.
3. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol* 1997;11:167–239.
4. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: Discovery, structures and cardiovascular functions. *Microsc Res Tech* 2002;57:3–13.
5. Joy P H, Supriya K, David M S. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000;21:138–67.
6. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, et al. Complement factor H is a serumbinding protein for adrenomedullin and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem* 2001;276:12292–300.
7. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, et al. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci* 1999;64:2505–9.
8. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech* 2002;57:28–39.
9. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, et al. Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: stimulation by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology* 1998;139:4576–80.
10. Tomoda Y, Kikumoto K, Isumi Y, et al. Cardiac fibroblasts are major production and target cells of adrenomedullin in the heart in vitro. *Cardiovasc Res* 2001;49:721–30.
11. Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain: mechanisms for homeostasis. *Regul Pept* 2003;112:33–40.
12. Autelitano DJ, Ridings R, Pipolo L, Thomas WG. Adrenomedullin inhibits angiotensin AT1A receptor expression and function in cardiac fibroblasts. *Regul Pept* 2003;112:131–7.
13. Charles CJ, Lainchbury JG, Nicholls MG, et al. Adrenomedullin and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Regul Pept* 2003;112:41–9.
14. Lainchbury JG, Troughton RW, Lewis LK, et al. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of short-term adrenomedullin infusion in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1016–20.
15. Vesely DL, Blankenship M, Douglass MA, et al. Atrial natriuretic peptide increases adrenomedullin in the circulation of healthy humans. *Life Sci* 1996;59:243–54.
16. Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamashita A, et al. Adrenomedullin augments the release and production of tissue factor pathway inhibitor in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2003; 57:232–7.
17. Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, et al. Enhanced adrenomedullin production by mechanical stretching in cultured rat cardiomyocytes. *Hypertension* 2000;35:1210–4.
18. Hague S, Zhang L, Oehler MK, et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin Cancer Res* 2000;6:2808–14.
19. Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258:453–6.
20. Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, Et Al. Adrenomedullin in monocytes and macrophages. Possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis. *Clin Sci* 1999;97:247–51.
21. Von der HK, Kandler MA, Popp K, et al. Aerosolized adrenomedullin suppresses pulmonary transforming growth factor-beta1 and interleukin-1 beta gene expression in vivo. *Eur J Pharmacol* 2002;457:71–6.
22. Minami K, Segawa K, Uezono Y, et al. Adrenomedullin inhibits the pressor effects and decrease in renal blood flow induced by norepinephrine or angiotensin II in anesthetized rats. *Jpn J Pharmacol* 2001;86:159–64.
23. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994;24:600–4.
24. Choksi T, Hay DL, Legon S, et al. Comparison of the expression of calcitonin receptorlike receptor (CRLR) and receptor activity modifying proteins (RAMPs) with CGRP and adrenomedullin binding in cell lines. *Br J Pharmacol* 2002;136:784–92.
25. Debbie LH, David MS. ADM receptors: molecular identity and function. *Peptides* 2001;22:1753–63.
26. Morfís M, Christopoulos A, Sexton PM. RAMPs: 5 years on, where to now? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24(11):596–601.
27. Chakravarty P, Suthar TP, Coppock HA, et al. CGRP and adrenomedullin binding correlates with transcript levels for calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity modifying proteins (RAMPs) in rat tissues. *Br J Pharmacol* 2000;130:189–95.
28. Fung E, Fiscus RR. Adrenomedullin induces direct (endothelium-independent) vasorelaxations and cyclic adenosine monophosphate elevations that are synergistically

- enhanced by brain natriuretic peptide in isolated rings of rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:849–55.
29. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, et al. Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension* 1995;25:790–5.
  30. DeMatteo R, May CN. Direct coronary vasodilator action of adrenomedullin is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 2003;140:1414–20.
  31. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, et al. Adrenomedullin induces endothelium dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res* 2001;89:63–70.
  32. Terata K, Miura H, Liu Y, Loberiza F, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to adrenomedullin: role of nitric oxide and K<sup>+</sup> channels. *J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2620–6.
  33. Kato K, Yin H, Agata J, et al. Adrenomedullin gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after ischemia and reperfusion. *J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1506–14.
  34. Zhang XP, Tada H, Wang Z, Hintze T. cAMP signal transduction, a potential compensatory pathway for coronary endothelial NO production after heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1273–8.
  35. Kim W, Moon SO, Sung MJ, et al. Angiogenic role of adrenomedullin through activation of Akt, mitogen-activated protein kinase, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *FASEB J* 2003; 17:1937–9.
  36. Del BR, Lazzeri C, Barletta G, et al. Effects of low-dose adrenomedullin on cardiac function and systemic haemodynamics in man. *Clin Physiol* 2000;20:457–65.
  37. Shichiri M, Fukai N, Ozawa N, Iwasaki H, Hirata Y. Adrenomedullin is an autocrine/paracrine growth factor for rat vascular smooth muscle cells. *Regul Pept* 2003;112:167–73.
  38. Kano H, Kohno M, Yasunari K, et al. Adrenomedullin as a novel antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1996;14:209–13.
  39. Limuro S, Shindo T, Moriyama N, et al. Angiogenic effects of adrenomedullin in ischemia and tumor growth. *Circ Res* 2004;95:415–23.
  40. Wolf K, Kurtz A, Pfeifer M, et al. Different regulation of left ventricular ANP, BNP and adrenomedullin mRNA in the twokidney, one-clip model of renovascular hypertension. *Pflugers Arch* 2001;442:212–7.
  41. Nakamura R, Kato J, Kitamura K, et al. Beneficial effects of adrenomedullin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res* 2002;56:373–80.
  42. Mukherjee R, Multani MM, Sample JA, et al. Effects of adrenomedullin on human myocyte contractile function and beta-adrenergic response. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:235–40.
  43. Luodonpaa M, Rysa J, Pikkarainen S, et al. Mechanisms regulating adrenomedullin gene expression in the left ventricle: role of mechanical load. *Regul Pept* 2003;112(1–3):153–9.
  44. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept* 2003;112:61–9.
  45. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction. *Heart* 1999;81:483–7.
  46. Nicholls MG, Lainchbury JG, Lewis LK, et al. Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man. *Peptides* 2001;22:1745–52.
  47. Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM, et al. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of intracerebroventricular adrenomedullin in conscious sheep. *Endocrinology* 1998;139:1746–51.
  48. Hamid SA, Baxter GF. ADM: Regulator of systemic and cardiac homeostasis in acut myocardial infarction. *Pharmacol Ther* 2005;105:95–112.
  49. Hamid SA, Baxter GF. Adrenomedullin limits infarct size at reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:731.
  50. Serrano J, Encinas JM, Fernandez AP, et al. Distribution of immunoreactivity for the adrenomedullin binding protein, complement factor H, in the rat brain. *Neuroscience* 2003;116:947–62.
  51. Troughton RW, Frampton CM, Lewis LK, et al. Differing thresholds for modulatory effects of adrenomedullin infusion on haemodynamic and hormone responses to angiotensin II and adrenocorticotrophic hormone in healthy volunteers. *Clin Sci Lond* 2001;101:103–9.
  52. Fukuhara M, Tsuchihashi T, Abe I, Fujishima M. Cardiovascular and neurohormonal effects of intravenous adrenomedullin in conscious rabbits. *Am J Physiol* 1995;269:R1289–93.
  53. Ohbayashi H, Suito H, Yoshida N, et al. Adrenomedullin inhibits albumin-induced bronchoconstriction and airway microvascular leakage in guinea pigs. *Eur Resp J* 1999;14:1076–81.
  54. Kaneko H, Mitsuma T, Nagai H, et al. Central action of adrenomedullin to prevent ethanol-induced gastric injury through vagal pathways in rats. *Am J Physiol* 1998;274:R1783–8.
  55. Upton PD, Austin C, Taylor GM, et al. Expression of ADM and its binding sites in the rat uterus: increased number of binding sites and ADM messenger ribonucleic acid in 20-day pregnant rats compared with nonpregnant rats. *Endocrinology* 1997;138:2508–14.
  56. Garayoa M, Bodegas E, Cuttitta F, Montuenga LM. Adrenomedullin in mammalian embryogenesis. *Microsc Res Technique* 2002;57:40–54.
  57. Pio R, Martinez A, Elsasser TH, Cuttitta F. Presence of immunoreactive adrenomedullin in human and bovine milk. *Peptides* 2000;21:1859–63.
  58. Allaker RP, Zihni C, Kapas S. An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;23:289–93.
  59. Allaker RP, Kapas S. Adrenomedullin and mucosal defence: interaction between host and microorganism. *Regul Pept* 2003;112:147–52.
  60. Hippenstiel S, Witzernath M, Schmeck B, et al. Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability. *Circ Res* 2002;91(7):618–25.
  61. Yang S, Zhou M, Fowler DE, Wang P. Mechanisms of the beneficial effect of adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 in sepsis: down-regulation of proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2002;30:2729–35.