

## ADRENOMEDULLİN: YENİ BİR RENAL DÜZENLEYİCİ PEPTİD

### ADRENOMEDULLIN A NEW RENAL REGULATING PEPTIDE

Süleyman Kalman

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Nefrolojisi BD

#### ÖZET

*Yakın zamanlarda feokromositomadan izole edilen adrenomedullin (ADM) bilinen peptidler arasında en güçlü damar genişletici etkinliğe sahiptir. ADM mRNA'sı adrenal medulla, kalp, akciğerler ve böbreklerde saptanmıştır. İmmunhistokimyasal çalışmalarda ADM böbreğin glomerüllerinde, tübüllerinde ve toplayıcı sistemde gösterilmiştir. Diüretik ve natriüretik etkileri olan bu peptid, etkilerini glomerüler filtrasyonu artırıp, tubuler sodyum geri emilimini azaltarak yapmaktadır. Klinik çalışmalarda, plazma ve idrar ADM düzeylerinin farklı böbrek hastalıklarında değiştiği gösterilmiştir. Dolayısıyla ADM'nin çeşitli klinik durumlardaki önemini ortaya koyacak araştırmalara gereksinim vardır.*

**Anahtar sözcükler:** Adrenomedullin, böbrek hastalıkları, peptid.

Yeni bir düzenleyici peptid olarak Adrenomedullin (ADM), Japon bilim adamları tarafından bazı peptidlerin trombosit siklik-adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerine etkisi araştırılırken feokromositoma hücrelerinden elde edilmiştir. Adrenal medulladan türediği için ADM denilen bu peptid hakkında ilk makale 1993 yılında sadece onun belirlenmesi ile ilgili değil aynı zamanda kan basıncı üzerine etkilerini de tanımlayacak biçimde dolaşımdaki ADM'yi radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle ölçmek suretiyle yayınlanmıştır. Sonraki iki yıl içinde de bir çok klinik durumda ADM düzeyleri ölçülmüş, ilk ADM reseptörleri tanımlanmış ve tıbbın bir çok alanında araştırmalar yapılmıştır (1-3).

**Adrenomedullinin Yapısı ve Sentezi:** İnsan ADM'i 52 aminoasitten oluşan ve 16. ve 21. kısımlarında tek bir disülfid köprüsü ile bağlanan ve karboksit terminalinde aminlenmiş tirozin içeren bir peptiddir. **Kalsitonin gen ilişkili peptid** (CGRP) ile benzerlik göstermesi nedeniyle kalsitonin, CGRP, amilin peptid ailesine eklenmiştir. Adrenomedullin büyükçe bir öncül molekülün bir parçası olarak

#### SUMMARY

*Adrenomedullin (ADM), a novel peptide recently isolated from pheochromocytoma, eliciting vasorelaxing activity, is the strongest among all known peptides. ADM mRNA has been detected in the adrenal medulla, cardiac tissue, lung, and kidney. Immunohistochemical studies have demonstrated the localization of ADM in glomeruli, tubules, and collecting cells of the kidney. ADM has diuretic and natriuretic actions, which are mediated by increases in glomerular filtration rate and a decrease in distal tubular sodium reabsorption. Clinically, plasma ADM and urinary levels are altered in patients with different renal disease. Further investigations are required to address the importance of ADM under various conditions.*

**Key Words:** Adrenomedullin, renal diseases, peptid.

sentezlenir. Hem insanda hem de ratlarda 185 aminoasitten oluşan bu yapıya **proadrenomedullin** (PAMP) denilir. Bunun özellikle azot-terminalindeki 20 aminoasitli şekli biyolojik olarak etkindir ve **adrenotensin** olarak adlandırılmaktadır. ADM gen lokusu 11. kromozomda yerleşmiştir ve bir çok dokuda saptanmıştır. Adrenal medulla, kardiyak ventikül, böbrekler ve akciğerler bunlardan ilk tanımlananlarıdır. İlk keşfedildiğinden beri ADM geni adrenal medullada ve endotelial hücrelerde gösterilmiştir. Böylece bu peptidin 'nitrik oksit' (NO) ve 'endotelin' ile birlikte vasküler endotel hücrelerinin salgısal bir ürünü olduğu kabul edilmektedir (1,4).

**Dolaşımdaki Adrenomedullin:** Dolaşımdaki ADM düzeyleri ilk çalışmalardan bu yana hep pikomolar düzeyinde ölçülmüştür. Birçok çalışma grubu yeni ve kolay teknikler geliştirerek düzey tayinlerini rutin hale getirmeye çabalamaktadır. Yüksek frekanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile gösterilen immunreaktif ADM'nin insan

plazmasındaki gerçek ADM düzeyini gösterdiği kabul edilmektedir. Böylece, plazma ADM düzeylerinin 1-10 pikomol (pM) arasında olduğu, cinsiyet ve yaş farkından etkilenmediği kabul edilmiştir (5,6). Ancak Hata ve arkadaşları (7) normal aralığın çok üzerinde ADM değerleri saptamışlardır (13.7±6.7 ve 61.2±7.9 pM). ADM'in dolaşımdaki esas formu karboksi terminaline glisin eklenmiş olan intermediate ADM'dir (İADM) (konsantrasyonu: 2.7±0.18 pM), bu da enzimatik aminlenmeyle matur ADM'ne (mADM) dönüşür (konsantrasyonu: 0.48±0.05 pM). Şimdiye dek yapılan çalışmalarda ya İADM ya da total ADM düzeyleri ölçülmektedir; yakın zamanda bulunan plazma ADM binding protein'in (AMBP) ADM biyoyararlılığını etkilediği düşünülmektedir (1,8). Sonuç olarak plazma ADM düzeyleri hakkında hala kesin bir referans değeri yoktur.

### **RENAL FİZYOLOJİYE ETKİLERİ**

#### **Renal Damarlar Üzerine Olan Etkileri:**

Damar tonusu düzenleme konusunda güçlü bir vazodilatör olan ADM, konsantrasyona bağlı olarak köpek renal arterlerinde vazodilatasyon yapmaktadır. Bu etkisi endoteliumu sağlam olan arterlerde daha güçlüdür. Yapılan çalışmalar bunu endotelial hücreler aracılığı ile nitrik oksit (NO)'ya bağımlı olarak yaptığını ortaya koymuştur. ADM uygulanması kalp hızı ve arteriyel kan basıncını etkilemeksizin, renal kan akımını, idrar çıkışını, glomerüler filtrasyon hızını (GFR), idrar sodyum atılımını (FeNa) doza bağımlı yolla artırır ki bu preglomerüler ve postglomerüler arteriyolar etkisini göstermektedir. Ayrıca ADM'nin renal medulla kanallarında saptanmasının bu dokularda su için oluşturduğu artmış geçirgenlik ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (9).

**Natriüretik Etkileri:** ADM'in intrarenal infüzyonu belirgin diüretik ve natriüretik cevaba yol açar. Bu durum artmış GFR ile birlikte azalmış sodyum reabsorpsiyonu yapmaktadır. ADM prostoglandin sentezinin inhibisyonunu tamamen ortadan kaldırarak natriüreti uyarmaktadır. ADM'ye renal yanıt NO sentezinin inhibisyonu ile zayıflatılabilir. Bu durum ADM'nin vazodilatör, diüretik ve natriüretik etkilerinin endogen NO salınım aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir (10).

#### **Mezangiyal Hücre Proliferasyonuna Etkileri:**

ADM, mezangiyal hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir ve trombosit türevi growth faktör (PDGF) ile uyarılmış mitogen aktive edici protein kinazın (MAPK) aktivasyonunu azaltmaktadır. Bütün bunlar ADM'nin mezangiyal hücre mitogenezini baskıladığını göstermektedir. Mezangiyal hücrelerde endotelin-1'in uyardığı MAPK aktivasyonunu da inhibe eder.

ADM'nin mezangiyal hücre supresyonunu, cAMP protein kinaz-A (PKA) yolu ile yaptığı, MAPK inhibisyonu ile birlikte, makrofaj infiltrasyonunu, mezangiyal hücrelerde reaktif oksijen metaboliti üretimini azalttığı saptanmıştır. ADM aynı zamanda mezangiyal hücre biyolojisinde önemli bir yere sahiptir ve mezangiyal hücre kontraksiyonunu düzenleme yeteneğindedir. Böylece araştırmacılar ADM'in glomerül üzerindeki immuno-enflamatuar zedelenmeye karşı sitoprotektif otokoid bir ajan olarak görev yaptığını ileri sürmüşlerdir. Proenflamatuar sitokinler olan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-a) ve İnterlökin-1-beta (IL-1b)'nın ADM ile mezangiyal hücrelerde etkileşime girdiği böylece lokal hücrelerden ve makrofajlardan serbest radikal oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (11,12).

**Renin Salınımı Üzerine Etkileri:** Hayvan deneylerinde intravenöz ADM uygulanması ortalama arteriyel kan basıncında azalma ile sonuçlanmakta ve plazma renin aktivitesi artmaktadır. Jukstaglomerüler hücreler üzerinde ADM'nin renin sekresyonu ve renin gen ekspresyonuna etkilerini araştırılmıştır. İzole edilmiş perfüze rat böbreğinde renin salınımı ADM ile doza bağımlı olarak artmıştır. ADM renin sekresyonunun ve renin gen ekspresyonunun otokrin ve/veya parakrin uyarıcı faktörü olarak görev yapmaktadır (13). Öte yandan ADM'nin sürekli infüzyonunun hipotansif etkileriyle birlikte plazma renin aktivitesini düşürdüğü şeklinde de çalışmalar vardır (2).

### **RENAL HASTALIKLARDA ADRENOMEDULLİN**

ADM'in hipotansif, vazodilatör, mezangiyal hücreler üzerindeki antiproliferatif, renin salınımı üzerine çift yönlü etkileri ve henüz renal fizyoloji ve patogeneizde açığa çıkarılmamış niteliklerinin olması onun son yıllarda bir çok nefroloji araştırmasının öznesi konumuna gelmesine yol açmıştır.

Bu çalışmalardan ilk önce yapılanları ADM'nin kronik glomerülonefritlerdeki yerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. IgA nefropatisinde (IgAN) RIA yöntemi ile plazma ADM ve idrar ADM düzeylerini ölçen bir çalışmada plazmada ADM düzeyleri yüksek bulunurken, idrarda düşük saptanmış; serum kreatininin düzeyleri, fraksiyone sodyum atılımı (FeNa) ile plazma ADM'i arasında pozitif korelasyon saptanırken, idrar ADM düzeyleri ile serum kreatinin ve BUN düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu araştırmacılar histolojik olarak aktivitesi yüksek olan IgAN yüksek plazma ve düşük idrar ADM düzeylerinin hastalığın fizyopatolojisi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (14). Bu çalışmada total ADM düzeylerinin ölçülmesine karşılık başka araştırmacılar ADM'nin esas etkisinin matür ADM (mADM) aracılığı ile olduğunu savunarak 22 IgAN'li hasta ve 28 sağlıklı olguda plazma ADM düzeyleri ile

hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (IgAN'de  $1.36 \pm 0.88$  pM/ml ve kontrol grubunda  $1.11 \pm 0.48$  pM/ml). Ancak renal fonksiyonları belirgin olarak bozuk olan IgAN'li hastalarda plazma mADM düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Plazma mADM düzeyleri ile 24 saatlik protein atılımı, fraksiyone sodyum atılımı (FeNa) arasında ise korelasyon bulunamamıştır (15). Başka bir çalışmada ise intermediate ADM, matür ADM ve total ADM arasındaki farklara dikkat çekilerek mADM idrar konsantrasyonlarının hasta grubuyla, sağlıklı grup arasında farklı olmadığı belirlenmiştir (16). IgAN'de periferik kanda mononükleer hücrelerde ADM gen transkripsiyonunu ölçen **bir** çalışmada hastalığın aktivitesi arttıkça fizyopatolojiye katılacak biçimde ADM yapımının arttığı ve plazmada belirlenen düzeylerin azaldığı tesbit edilmiştir (17).

Kronik glomerulonefrit kapsamında (minimal lezyonlu nefrotik sendrom, fokal segmental glomeruloskleroz, membranöz nefropati) 37 hastalık **bir** grupta plazma ADM düzeyleri kontrolden yüksek bulunurken, idrar ADM düzeyleri düşük bulunmuştur. Proteinüri ile ADM ilişkisi incelendiğinde, plazma ADM düzeyleri ile pozitif, idrar ADM düzeyleri ile negatif korelasyon bulunmuştur (18).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda proteinüri ile ilişki konusunda farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Çocukluk çağına minimal değişiklik hastalığında yapılan bir çalışmada ise plazma ADM düzeylerinin relapsta azalırken, idrar ADM düzeylerinin relapsta, remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin arttığı saptanmıştır. Bu değişimin artmış idrar protein düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (19).

Son zamanlarda ADM düzeylerinin hemodiyalizde hacim ultrafiltrasyon sonrası azaldığı ve böylece vücut hacminin bu peptidin regülasyonunda önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Ayrıca hemodiyaliz hastalarındaki hipotansiyonu uyarıcı **bir** etkisi vardır (20). Hemodiyalizde damar duvar stimülasyonu, hipoksi, kompleman aktivasyonu, lökosit proteazlarının salımını, platelet aktivasyonu ve heparin uygulanması sonucu ortaya çıkabilecek vasküler olaylarda ADM'nin otokrin ve parakrin bir düzenleyici olarak görev yaptığı ileri sürülmüştür (21).

Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda plazma ADM düzeylerinin yükseldiğini gösteren **bir** çalışmada ADM'nin, bir volüm parametresi olan atrial natriüretik peptid ile korelasyonu olduğu ve hipervolemi ile giden kardiyovasküler hastalıklarda dolaşan ADM düzeylerinde ilerleyici bir artış olduğu saptanmıştır (22).

ADM düzeyleri Bartter Sendromlu çocuklarda da araştırılmış, bu hastalıkta idrarda artmış olarak saptanan ADM düzeylerinin renin ve aldosteron yüksekliğine rağmen ortaya çıkan normotansiyonda etkisi olabileceği bu etkisini de NO ile aracılığı ile

yaptığı öne sürülmüştür (23).

Son zamanlarda yapılan ilginç bir çalışmada ADM'nin lupus nefritindeki yeri üzerinedir. Bu hastalığın klinik ve laboratuvar olarak aktif olduğu dönemde periferik mononükleer hücrelerdeki sitokin (interlökin-1 ve interlökin-6) düzeyleri artarken plazma ADM düzeylerinin azalmakta olduğu saptanmıştır. Hastalığın aktivitesi ile ADM arasındaki bu negatif ilişkinin, hastalığın başlangıç ve ilerleyen dönemlerinde önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (24).

ADM düzeylerini akut idrar yolu enfeksiyonlu (İYE) hastaların idrarlarında araştıran az sayıda olgu içeren bir çalışmada idrar ADM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İdrardaki lökosit sayısı ile ADM düzeyleri arasında belirgin **bir** korelasyon gözlenmiş, bu yüksekliğin üst idrar yolu enfeksiyonlu olgularda daha belirgin olduğu ve ADM'nin aynı zamanda pyelonefrit ve sistitin ayırıcı tanısında da kullanılabilmesi öne sürülmüştür. İYE'larında büyük olasılıkla üriner sistemden ADM salgılanmasının uyarıldığı da gösterilmiştir. Bunun da bakteriyel orijinli lipopolisakaritler ve sitokinler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın **bir** kısmını oluşturan nekropsis materyallerinde immünohistokimyasal olarak renal pelvis ve ureterlerde ADM mRNA'nın gösterilmiş olması ADM'nin ureteral antireflü mekanizması ile ilişkili olabileceği biçiminde değerlendirilmiştir (25).

## SONUÇ

Güçlü vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileri yanısıra sitoprotektif etkileri de kanıtlanmış olan ADM, nefroloji başta olmak üzere tıbbın bir çok alanında yeni araştırma ufukları açması kuvvetle olası bir peptid olarak gözükmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000; 21:138-67.
2. Jougasaki M, Bumett Jr JC. Adrenomedullin as a regulator peptide. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 293-95.
3. Cameron VA, Fleming AM. Novel sites of adrenomedullin gene expression in mouse and rat tissues. *Endocrinology* 1998; 53: 979-85.
4. Eguchi S, Hirata Y, Iwasaki H, et al. Structure-activity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 1994; 135: 2454-57.
5. Nishikimi T, Horio T, Kohmoto Y, et al: Molecular forms of plasma and urinary adrenomedullin in normal, essential hypertension and chronic renal failure. *J Hypertens* 2001; 19:765-73.
6. Isumi Y, Shoji H, Sugo S, et al. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology* 1998; 139: 838-46.
7. Hata T, Miyazaki K. Adrenomedullin in pre-eclampsia.

- Lancet 1998; 351: 676-77.
8. Elsasser TH, Kahl S, Martinez A, Montuenga L, Pio R: Adrenomedullin binding protein in the plasma of multiple species: characterization by radioligand blotting. *Endocrinology* 1999; 140: 4908-11.
  9. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, et al. Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilatation in the rat kidney. *Hypertension* 1995; 25: 790-95.
  10. McGregor D, Trougton RW, Frampton C, et al. Hypotensive and natriuretic actions of adrenomedullin in subjects with chronic renal impairment. *Hypertension* 2001; 37:1279-84.
  11. Chini E, Chini CCS, Bolliger C, et al. Cytoprotective effects of adrenomedullin in glomerular cell injury: Central role of cAMP signaling pathway. *Kidney Int* 1997; 52: 917-25.
  12. Kohno M, Yanusari K, Yokosawa K, et al. Interaction of adrenomedullin and platelet-derived growth factor on rat mesangial cell production of endothelin. *Hypertension* 2000; 27: 663-67.
  13. Kita T, Kitamura K, Kuwasako K, et al: Short-term modulation of the renin-angiotensin system does not alter plasma adrenomedullin concentrations in humans. *J Hypertens* 1998; 16: 2057-62.
  14. Kinoshito H, Fujimoto S, Kitamura K, et al: Increased plasma levels of mature adrenomedullin in chronic glomerulonephritis. *Nephron* 2000; 86: 333-38.
  15. Nitta K, Kikawada E, Uchida K, et al. Plasma levels of the mature form of the adrenomedullin and disease activity in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2000; 86: 520-21.
  16. Kubo A, Iwano M, Minamino N, et al. Measurement of plasma and urinary adrenomedullin in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1998; 78: 389-94.
  17. Kubo A, Nishitani Y, Minamino N, et al. Adrenomedullin gene transcription is decreased in peripheral blood mononuclear cells of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2000; 85: 201-6.
  18. Kubo A, Kurioka H, Minamino N, et al. Plasma and urinary adrenomedullin in chronic glomerulonephritis patients with proteinuria. *Nephron* 1998; 80: 227-30.
  19. Balat A, Çekmen M, Yürekli M, et al. Adrenomedullin and nitrite levels in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:70-73.
  20. Malamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al. Plasma adrenomedullin during acute changes in intravascular volume in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1697-1703.
  21. Nishio K, Akayi Y, Muraio Y, et al: Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 953-57.
  22. Toepfer M, Lang SM, Harman G, et al. Plasma adrenomedullin levels body fluid status, and end-stage renal failure. *Nephron* 1998; 80: 232-33.
  23. Balat A, Çekmen M, Yürekli M, et al. Adrenomedullin and nitrite levels in children with Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 266-70.
  24. Nishitani Y, Kubo A, Iwano M, et al. Imbalance between interleukin-6 and adrenomedullin mRNA levels in peripheral blood mononuclear cells of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 330-36.
  25. Dotsch J, Hanze J, Knufer V, et al. Increased urinary adrenomedullin excretion in children with urinary-tract infection. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 1686-89.