

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)'li Çocuklarda Yeni Bir Atak Göstergesi Olarak Adrenomedullin

S. Kalman¹, O. Sakallıoğlu¹, A. Doğru², F. Gök¹

Özet

Amaç: Son çalışmalar, Ailevi Akdeniz Ateşi'nin (AAA) ataksız dönemlerinde subklinik enflamasyonun devam edebileceğini göstermiştir. Adrenomedullin (ADM) enflamasyonun değişik evrelerinde rol alan biyolojik olarak aktif bir peptittir. Bu çalışmada ADM'nin, AAA atakları esnasındaki seyirini belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: AAA tanısı almış hastaların tedavileri devam etmesine rağmen gelişen atakları esnasında (Grup I) ve ataksız dönemlerinde (Grup II), plazma ve idrar ADM, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya 37 hasta dahil edildi. Grup I (n=19) ortalama yaş 9.2 ± 4.7 yıl ve erkek oranı %49 iken, Grup II'de (n=18) 9.2 ± 4.1 yıl ve erkek oranı %48 idi. Ortalama plazma ADM (27.36 ± 4.61 pmol/ml) ve ortalama CRP düzeyleri (25 ± 6.0 mg/L), Grup I'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Yorum: ADM'nin enflamasyon patogenezinde aktif bir rolü olduğu ve AAA ataklarının gösterilmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adrenomedullin, Ailevi Akdeniz ateşi, Atak.

Summary

Adrenomedullin as a New Indicator of an Attack in Children with Familial Mediterranean Fever

Objectives: Recent studies have shown that there might be an ongoing subclinical inflammation in children during the attack-free periods of familial Mediterranean fever. Adrenomedullin is a biologically active peptide playing a pivotal role at different stages of inflammation. The aim in this study was to define the extent of adrenomedullin during attacks of familial Mediterranean fever.

Materials and Methods: Plasma-urinary adrenomedullin, erythrocyte sedimentation rate, C - reactive protein, and fibrinogen levels were compared during attacks (group attack) and during the normal period (group normal) in children with familial Mediterranean fever.

Results: Thirty-seven patients were included in the study. For groups of attack and normal, respectively, the mean ages were 9.2 ± 4.7 years and 9.2 ± 4.1 , and the percentages of boys were 49% and 48%. Mean plasma adrenomedullin (27.36 ± 4.61 pmol/mL) and mean c-reactive protein levels (25 ± 6.0 mg/L) were significantly higher in group attack than they were in group 2 ($P < .05$).

Conclusions: Adrenomedullin plays an active role in pathogenesis of inflammation and is a reliable indicator of an attack in patients with familial Mediterranean fever.

Key words: Adrenomedullin, Familial Mediterranean fever, Attack.

¹GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²İnönü Üniversitesi Fen Fakültesi, Malatya

Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve erizipel atakları ile seyreden enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın tipik klinik seyri sırasında, alevlenme döneminde yükselen akut faz reaktanlarının, iyileşme dönemlerinde normal düzeylere gerilediği düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda bildirilen çalışmalar, ataklar arası dönemde akut faz reaktanlarının hepsinin bu seyri izlemediği ve enflamasyonun subklinik olarak da olsa sürdüğünü göstermiştir (1-3).

Adrenomedullin (ADM) vazodilatör, antiproliferatif, diüretik ve natriüretik etkili bir peptid olup, ilk kez insan feokromositoma hücrelerinden elde edilmiş, daha sonraları kalp, akciğer, böbrek, plazma ve idrarda varlığı gösterilmiştir. Ayrıca damar düz kas endoteli, fibroblast, kalp kası, epitel ve diğer bir kısım kanser hücrelerinden sentez edilip salındığı bilinmektedir (4-6). Hücre metabolizması üzerinde ve immün, endokrin, kardiyovasküler sistemlerde farklı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Enflamasyonun değişik evrelerinde etkisi olduğu gibi vücuttaki homeostatik dengenin sağlanmasında da aktif rolü vardır (7).

Enflamasyonda rol alan bir faktör olarak ADM'nin AAA ile ilişkisi literatürde şimdiye kadar fazla irdelenmemiştir. Şu ana kadar sadece bir çalışmada, Balat ve ark. (8) AAA'li hastalarda plazma ADM düzeylerini yüksek bulmuştur. Biz de bu çalışmada ADM'nin, AAA atakları esnasındaki seyrini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Fenotip I AAA tanısı almış hastalardan tedavileri devam etmesine rağmen gelişen atakları esnasında (Grup I) ve normal dönemlerinde (Grup II), plazma ve idrar ADM, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü. AAA atağının belirlenmesinde, birlikte veya tek başına, başka bir nedeni tespit edilemeyen, özgün ateş tipi, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve akut faz reaktanlarında yükseklik atak olarak kabul edildi. Eş zamanlı enfeksiyon odağı olanlar çalışmadan çıkarıldı. Hipertansiyonu ve

renal disfonksiyonu (kreatinin klerensi <80 ml/dk/1.73 m²) olan hastalar ve idrar analizinde proteinürisi olanlar ADM düzeyleri etkileneceği için çalışmaya dahil edilmedi.

ADM çalışılacak kanlar heparinli, idrarlar ise sodyum tetra borik asit (0.5 g/L) içeren tüplere alındı. Örneklerin sabah, aç karnına alınmasına dikkat edilerek, diyetteki nitrojenin ölçüm üzerine etkisi ortadan kaldırıldı. Diğer parametrelerden ESR ve fibrinojen rutin metodlarla ölçülürken, CRP immünonefelometrik yöntemle ölçüldü. Normal değerleri 0-6 mg/L kabul edildi.

Kan ve idrar ADM ölçümleri için alınan örnekler derin dondurucuda -80° C'de bekletildikten sonra toplu olarak çözündürüldü. Plazma ve idrar ADM düzeyleri yüksek frekanslı likid kromografi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. HPLC'de kolon olarak Supercosil C18 vardı. %60 asetonitril ve %0.1 trifloroasetik asit eklenerek çalışma yapılırken, standartizasyon için rat ADM'i (Phoenix Pharmaceuticals) kullanıldı.

Sonuçlar ortalama değer \pm standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U-test ile karşılaştırıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS, versiyon 10.0, Chicago, IL, USA programı kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışma, Grup I'de 19 ve Grup II'de 18 olmak üzere toplam 37 hastada yürütüldü. Her iki gruptaki yaş ortalaması Grup I'de 9.2 ± 4.7 yıl, Grup II'de 9.2 ± 4.1 yıl idi. Cinsiyet dağılımları Grup I'de %49'ı, Grup II'de %48 erkek idi. Demografik veriler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Ataklar sırasında Grup I ve Grup II'deki plazma ve idrar ADM, ESR, CRP ve fibrinojen değerleri Tablo 1'de verildi. Ölçülen parametreler karşılaştırıldığında, plazma ADM ve CRP düzeyleri Grup I'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). İdrar ADM düzeyleri, ESR ve fibrinojen düzeyleri yönünden gruplar arasında fark yoktu.

Tablo 1. Grup I ve Grup II'de akut faz reaktanları ve ADM'nin karşılaştırılması

	Plazma ADM (pmol/ml)	İdrar ADM (pmol/mg-kreatinin)	ESR (mm/saat)	CRP (mg/L)	Fibrinojen (mg/dl)
Grup I n=19	27.36 ± 4.61	18.19 ± 2.76	14 ± 5.0	25 ± 6.0	264 ± 7.0 (255-272)
Grup II n=18	22.09 ± 3.26	18.12 ± 3.24	12 ± 3.0	8 ± 3.0	234 ± 12.0 (220-248)
p değeri	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05

Tartışma

Enflamasyonda etkin faktörlerin uyarmasıyla endokrin dışı hücrelerden salınan ADM, artık yeni nesil bir biyolojik aktif peptid gibi sınıflandırılmaya başlanmıştır (6,9). Hipoksi veya enflamasyon esnasındaki ekspresyonu ve sekresyonu arttığı için, biyolojik aktif peptid olmaktan başka özel işlevlerinin bulunduğu da akla gelmektedir (6). Dolaşımdaki vazoaktif ve lokal enfeksiyonların önlenmesindeki antimikrobiyal etkileri ile konakçı savunmasına katkıda bulunmaktadır (10). Endotel ve damar düz kas hücrelerinde reseptör ekspresyonu ve buralardan salgılanması, parakrin fonksiyonu olduğunu göstermektedir (5,6). TNF-, IL-1 ve lipopolisakkaritler, endotel ve kas hücrelerinde olduğu gibi monosit ve makrofajlardan da ADM salınımını artırır (11). AAA, patogenezinde immün regülasyon dengesizliklerinin rol aldığı düşünülen bir hastalıktır. AAA'da proenflamatuvar sitokinlerdeki artış dikkate alındığında, ADM'nin bu sitokinlerle birlikte arttığı düşünülebilir. ADM'nin mezangial hücrelerdeki sitoprotektif etkisi göz önüne alınırsa, bu artış enflamasyonun olumsuz etkilerine karşı koruyuculuk görevine bağlı olabilir. Balat ve ark. (8), AAA'da subklinik enflamasyonun devam ettiğini, dolayısıyla ataksız dönemlerde de plazma ADM düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yapılan çalışmalar, ADM'nin idrar düzeylerinin böbrek fonksiyonlarını bozan glomerülopatilerde ekskresyon defektine bağlı olarak azalırken (12,13), akut pyelonefrit gibi enflamasyon durumlarında aşırı oranlarda arttığını göstermiştir (14,15). Bu durum, ADM'nin natriüretik, diüretik fonksiyonu yanında antiproliferatif ve

antimikrobiyal olmak üzere çok yönlü etkileri olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda atak dönemlerinde plazma ADM düzeylerinin yüksekliği, ADM'nin otoenflamasyon patogenezindeki rolüne bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak idrar ADM düzeylerini her iki grupta aynı olması, ataksız dönemlerde devam eden subklinik enflamasyondaki ADM sentezinin böbrekten olmasına veya AAA'daki hedef organlardan biri olduğu için böbreklerden koruyucu amaçlı salınımının artmasına bağlanabilir. Bununla birlikte, hastalarımızın henüz böbrek fonksiyonlarının normal olması da bu durumu açıklayabilir.

Sonuç olarak, her ne kadar koruyucu ya da zedelenmeye olan etkisine açıklık getirilemese de, ADM'nin AAA fizyopatolojisinde etken faktörlerden biri olduğunu düşünüyoruz. Üstelik AAA'ya özgün bir laboratuvar bulgusu olmadığı düşünüldüğünde, plazma ADM düzeyleri enflamasyonu göstermek için kullanılacak daha duyarlı bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Subklinik enflamasyonun devam ettiği düşünülen bu hastalarda ADM'nin tanıda, izlemde ve patogenezdaki önemini açıklamak için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun.* 2002 ; 3 : 43 – 5.
2. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever . *Ann. Rheum Dis.* 2002 ; 61 : 79 – 81.
3. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr. Nephrol.* 2003 ; 18 : 853 – 9.
4. 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.
5. Samson WK. Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* 1999; 61:363 – 89.
6. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc. Res. Tech.* 2002 ; 57 : 28 – 39.
7. Elsasser TH, Kahl S. Adrenomedullin has multiple roles in disease stress: development and remission of the inflammatory response. *Microsc. Res. Tech.* 2002 ; 57 : 120 – 9.
8. Balat A, İşlek I, Cekmen M, Yürekli M, Tekin D, Muslu A, Sahinöz S. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Paediatr Child Health.* 2006; 42: 240-3.
9. Isumi Y, Minamino N, Kubo A, Nishimoto N, Yoshizaki K, Yoshioka M, et al. Adrenomedullin stimulates interleukin-6 production in Swiss 3T3 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 ; 244 : 325 – 31.
10. 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.
11. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995 ; 207 : 25 – 32.
12. Kinoshita H, Fujimoto S, Kitamura K, Matsuura Y, Uezono S, Hisanaga S, Eto T. Increased plasma levels of mature adrenomedullin in chronic glomerulonephritis. *Nephron* 2000; 86: 333-8.
13. Kubo A, Kurioka H, Minamino N, Nishitani Y, Sato H, Nishino T, et al. Plasma and urinary adrenomedullin in chronic glomerulonephritis patients with proteinuria. *Nephron* 1998; 80: 227-30.
14. Dötsch J, Hänze J, Knüfer V, Steiss JO, Dittrich K, Seidel A, Rascher W. Increased urinary adrenomedullin excretion in children with urinary tract infection. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 1686-9.
15. Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Ozkaya O, Bakkaloğlu S, Söylemezoğlu O. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with acute pyelonephritis. *Nephrology* 2005; 5:487-90.