

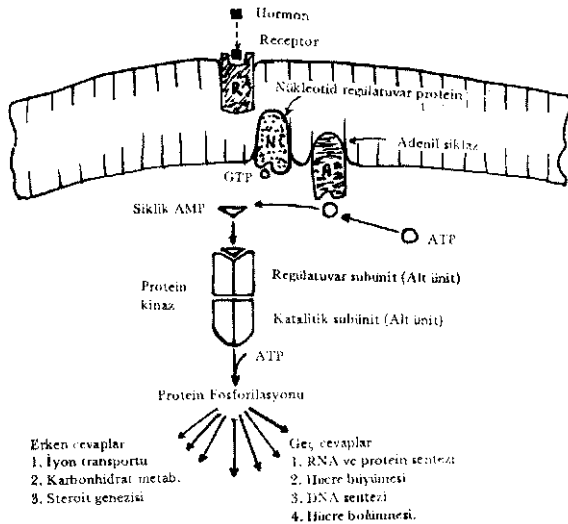
Biyokimya

Siklik 3', 5' - Adenozin Monofosfat (cAMP) ve Klinik Önemi

İdrisAKKUŞ*
Ferhat TÜRKMEN**
M.Münip YEĞİN***

GİRİŞ

Siklik AMP, hücre membranında yerleşmiş bulunan adenil siklaz enziminin katalitik etkisiyle adenozin trifosfat (ATP)'tan sentezlenen ve fosfodiesteraz enziminin etkisiyle 5' -Adenozin mono fosfat'a (5' -AMP) dönüşerek inaktif hale gelen çok önemli hücre içi bir nükleotiddir (1,4).



Şekil-1. Siklik AMP'nin ikinci haberci olarak hormonlar ve nörotransmitter'ler gibi ekstraselüler kimyasal habercilerin tesirlerine aracılık etmesi. R: Reseptör protein A: Adenil siklaz N: Nükleotid regülatuar protein GTP: Guanozin trifosfat.

1957 yılında Earl Sutherland ve Tedd Rall tarafından keşfedilen siklik AMP, birçok hormonun ve bazı enzimlerin etkilerine aracılık eden ikinci bir "ha-

Tablo -1

Adenil Siklaz'ı Stimüle Eden Hormonlar

Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
Kalsitonin
Katekolaminler (Beta adrenerjik)
Korionikgenadotropin
Folikülü stimüle eden hormon
Glukagon
Lipotropin
Luteinize hormon (LH)
LH-releasing hormon
Melanositi stimüle eden hormon
Sinir büyüme faktörü
Paratiroid hormon
Prostaglandin E1
Tiroid stimüle eden hormon (TSH)
Tirotropin releasing hormon
Vazopressin

berci" olarak bilinmekte (1-4, 5-7) bazı yazarlar tarafından ise hücre içi bir hormon olarak kabul edilmektedir (8). c-AMP nin ikinci haberci olarak hormonlara nasıl aracılık ettiği şekil-1'de şematize edilmiştir. Hücre duvarındaki reseptörüne hormonun bağlanması ile guanozin trifosfat (GTP)'la bağlı olan nükleotid regülatuar protein (N veya G protein) aktive olur, N Protein ise Adenil siklazı aktive eder. Adenil siklaz aktivasyonu ATP'den c-AMP sentezlenmesini sağlar. c-AMP hücre içinde protein kinaz'ı aktive eder. Aktive olan protein kinaz ise hücre içinde enzimlerin fosforilasyonunda ve diğer proteinlerin fosforilasyonunda değişik tesirler meydana getirmektedir. Enzimlerin aktivitesinde azalış veya artışlar yapar, böylece metabolizmada değişiklikler olur (4). Adenil siklaz'ı stimüle eden ve dolayısıyla siklik AMP aracılığı ile etki eden hormonlar Tablo-1'de gösterilmiştir.

* Biyokimya uzmanı Erzurum

** İç Hastalıkları Uzmanı Erzurum

*** Atatürk O. Biyokimya A.B.D.

Bu hormonlardan katekolaminler (beta etki), glukagon, adrenokortikotropik hormon, vazopressin, lüteinize edici hormon (LH), follikülü stimüle edici hormon (FSH), melanositi stimüle edici hormon (MSH), parathormon (PTH), histamin, troid stimüle eden hormon (TSH), prostaglandinler ve serotonin hedef dokuda hücre içi siklik AMP seviyesini artırarak etki etmekte, insülin ve katekolaminler (alfa etki) ise azaltarak etki etmektedir (91-5,9-11).

İntraselüler kalsiyum iyonunun konsantrasyonundan değişiklikler c-AMP'nin regülatuar sistemini etkiler. c-AMP'ye bağlı protein kinaz tarafından aktive edilen fosforilaz kinaz katalitik fonksiyonu için Ca^{2+} gerektirir. Birçok fosfodiesteraz'ın aktiviteleri önemli derecelerde Ca^{2+} -kalsiyum bağlayıcı protein tarafından fazlalaştırılır. Membran reseptörlerine bağlanan birkaç hormon (insülin, prolaktin) adenil siklaz'ı aktive etmek için yetersiz kalır. Bu durumda Ca^{2+} , K^{+} , Na^{+} akıntıları ile sitoplazmik c-GTP ve fosfolipid turnover'lerinin katkıları olur (3).

Siklik AMP, protein kinaz, fosforilaz ve fosfokinetik enzimlerini aktive etmekte, glikojen sentetaz enzimini ise inhibe etmektedir. Glukoneogenez ve lipoliz c-AMP tarafından artırılmakta protein ve kolesterol sentezi ile hücre çoğalması ise inhibe edilmektedir (3,4,12-17).

Siklik AMP, lökositlerin çeşitli fonksiyonlarında da önemli bir role sahiptir. Lökositlerin immünolojik ve enflamatuar olaylara iştirak etmelerinin ve bozofil, eozinofil ve nötrofillerin yapışma kabiliyetlerinin intraselüler siklik AMP tarafından azaltıldığı kaydedilmiştir (18,19).

Nötrofiller siklik AMP ile inkübe edildiklerinde bu hücrelerin kemotaktik faktörlere olan lökotaktik cevaplarının azaldığı görülmüştür (19,20). Öte yandan siklik AMP histaminin hücre içi salgılanmasını da inhibe eder (10,11,18).

Siklik AMP, T-lenfositlerinin hedef hücreleri sitolizini ve çözünür lenfosit faktörleri (interferon gibi) salgılamalarını ve yine antijenle birleşerek farklılaşmış B-lenfositlerinin (mast hücreleri) immünoglobülin üretimi ve salgılamalarını inhibe eder (19).

Siklik AMP'nin sinir hücreleri arasında bazı haberleşme şekillerine aracılık ettiği ve sinir sisteminde en azından üç önemli fonksiyonu olduğu kaydedilmiştir (21-23). Bunlar:

- Bazı nörotransmitterlerin postsinaptik etkilerine aracılık etmek,
 - Nörotransmitterlerin biyosentezini düzenlemek,
 - Mikrotübüllerin fonksiyonunu düzenlemektir.
- Trombositlerin siklik AMP seviyesi arttığında yapışma kabiliyetleri azalır (24). Arter ve venlerin

endotel hücreleri antiagregant etki gösteren ve trombositlerin damar çeperine yapışmasını önleyen prostasiklin (PGI₂) adlı bir prostaglandin salgırlar. Prostasiklin, trombositlerin adenil siklazını aktive ederek hücre içinde siklik AMP düzeyini yükseltir ve bu şekilde antikoagülan etki yapar (24,25).

Siklik AMP, yukarıda kaydedilen özellikleri ile vücuttaki bir çok olaya iştirak eder. Bundan dolayı, birçok hastalığın teşhisinde siklik AMP tayininden faydalanılmaktadır. Bunlardan bir kısmı aşağıda verilmiştir.

1. Psödohipoparatiroidizm (PHP)

PHP'nin en önemli özelliği hedef organın paratiroid hormona dirençli olmasıdır. Paratiroid hormonun etkisinde ikinci haberci siklik AMP olduğuna göre bu bozukluğun siklik AMP metabolizması ile ilgili olması beklenir. Nitekim yapılan çalışmalar bu düşüncüyü doğrulamaktadır (26,27).

Chase ve arkadaşları (27), PHP'li hastaları diğer hipoparatiroidizm tiplerinden ayırmak için yaptıkları çalışmada, normal şahıslara ve cerrahi, idyopatik, psödo- ve psödopsödohipoparatiroidizm'li hastalara 300 ünite PTH enjekte ettikten sonra siklik AMP miktarını tayin etmişler ve bu çalışma sonunda bütün gruplarda siklik AMP miktarının yaklaşık 200 kat arttığı halde psödohipoparatiroidizm'li hastalarda normalin iki katından daha az arttığını görmüşlerdir.

2. Hiperkalseminin Ayırıcı Teşhisi

Hiperkalsemik hastaların ayırıcı teşhisinde bazen güçlükle karşılaşılır. Herne kadar paratiroid hormonu tayini yapılarak teşhise gidilirse de birçok primer hiperparatiroidizm vak'asında serum immünoaktif paratiroid hormonu (İPTH) seviyesinin normal olduğu bilindiğinden bu şekilde doğru netice elde etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca, İPTH tayini ile kansere bağlı hiperkalsemik hastalarda "ektopik PTH" yapımını tesbit etmek mümkün değildir (26,28).

PTH'nun renal siklik AMP üzerinde çok kuvvetli etkisi vardır. Üriner siklik AMP'nin yaklaşık yarısı veya üçte ikisi glomeruler filtrasyonla, geri kalanı ise PTH'nun proksimal üzerindeki etkisi ile böbreklerden gelir (29,30). Bu yüzden renal siklik AMP tayini paratiroid hastalıklarının ayırıcı teşhisinde güvenilir sonuçlar vermektedir. Total üriner siklik AMP miktarından glomeruler filtrasyonla gelen siklik AMP miktarı çıkarılarak renal siklik AMP miktarı tayin edilir. Glomeruler siklik AMP miktarı ise "plazma siklik AMP miktarı X kreatinin klirensi" şeklinde hesaplanır (31,32).

Drezner ve arkadaşları (31) ile Babka ve arkadaşları (32) bu metodu kullanarak hiper ve hipoparatiroidi hastalıklarını diğer hiperkalsemilerden ayırdedebilmişlerdir.

Drezner ve arkadaşları (31)'nin hiperkalsemik hastalarda tesbit ettikleri renal siklik AMP seviyeleri şöyledir **Omol/gr.** kreatinin): Kontrol grubunda $1,20 \pm 0,33$. Aynı araştırmacılar bu hasta gruplarına aid paratiroid hormonu seviyelerini ise şöyle bulmuşlardır: Kontrol grubunda $27,2 \pm 2,2$, hiperparatiroidili hastalarda $52,0 \pm 5,6$, paratiroid dışı hiperkalsemik hastalarda $51,3 \pm 1,9$, hipoparatiroidili hastalarda $15,3 \pm 1,8$ mEq/ml.

Babka ve arkadaşları (32)'nin buldukları renal siklik AMP seviyeleri ise şöyledir: Hiperparatiroidili hastalarda 612 ± 58 , kontrol grubunda 99 ± 22 nmol/2 saat ($p < 0,001$).

Bu sonuçlardan görüldüğü gibi hiperkalsemik hastaların aydedici teşhisinde üriner siklik AMP seviyeleri parathormon tayininden daha kesin sonuçlar vermektedir.

3. Hiperkalsiüri

Oral kalsiyum yükleme testi yapıldıktan sonra idrar siklik AMP ve kalsiyum tayini yapılırsa hiperparatiroidizm, absorbtiv hiperkalsiüri ve renal hiperkalsiüriyi birbirinden ayırmak mümkün olur. Böyle bir ayırma bilhassa kalsiyum ihtiva eden böbrek taşlarının etyolojilerinin tesbitinde önemlidir. Ayrıca böyle bir teşhis tedavisi açısından önemlidir. Zira, "absorbtiv hiperkalsiüri"nin diyetle alınan selüloz fosfatla tedavi edilebildiği ve "renal hiperkalsiüri"nin diüretik (tiazid) tedavisine cevap verdiği bilinmektedir (26).

Normal şahıslarda kalsiyum (1 gr.) yüklendikten sonra idrar kalsiyum seviyesi artar siklik AMP seviyesi ise azalır. "Absorbtiv hiperkalsiüri"de plazma ve bir gece açlıktan sonraki idrar kalsiyum seviyeleri normaldir. Kalsiyum yüklendikten sonra idrar ile atılan kalsiyum miktarı çok artar ($p < 0,001$). Siklik AMP seviyesi yüklemmeden önce normal yüklemmeden sonra ise normallere göre daha fazla azalır. Primer hiperparatiroidizmde plazma ve idrar kalsiyum seviyeleri ile idrar siklik AMP seviyesi yüksektir. Kalsiyum yüklenmesinden sonra idrar kalsiyum miktarı çok az arttığı halde siklik AMP miktarı değişmez. Renal hiperkalsiürisi olan hastalarda plazma kalsiyum seviyesi normaldir. İdrar kalsiyum seviyesi ile siklik AMP seviyesi ise yüksektir. Yüklemeden sonra idrar kalsiyum seviyesi yüksek, siklik AMP seviyesi ise normal seviyeye iner (33,34).

4. Karaciğer Hastalıkları

Ekstra hepatik obstruktif sanlık ile intrahepatik kolestazis'in ayırdedici teşhisinde diğer biyokimyasal bulguların sonuç vermediği durumlarda, intravenöz glukagon enjeksiyonundan sonra ölçülen siklik AMP seviyesi teşhise yardımcı olmaktadır.

Glukagonun karaciğer üzerindeki etkisi siklik AMP vasıtası ile olduğundan glukagon enjeksiyonundan sonra siklik AMP tayini çok iyi bir kriter olmaktadır. Nitekim, Francavila ve arkadaşları (35)'mn yapılan bir çalışmada, glukagon enjeksiyonundan 10 dakika sonra ölçülen, plazma siklik AMP seviyelerinin kolestatik sanlık için güvenilir bir teşhis kriteri olduğu bulunmuştur. Yine, Davies ve arkadaşları (36) glukagon enjeksiyonundan sonra plazma siklik AMP seviyelerini tayin ederek cerrahi olan ve olmayan sarııkların rahatlıkla ayırdedilebileceğini göstermişlerdir.

5. Nefrojenik Diabetes İnsipitus

Hipotiroidizm ve hiperkalseminin sebep olduğu nefrojenik diabetes insipitusun, yetersiz siklik AMP teşekkülünün sonucu olduğu düşünülmektedir. Zira, bu hastalıkta siklik AMP analogları (mesela dibutiril siklik AMP) ile yapılan tedaviye iyi cevap alınmıştır (10). Ayrıca dışardan siklik AMP veya türevlerinin verilmesi antidiüretik etki meydana getirir (10).

Fiohman ve Brooker (37), yaptıkları çalışmada nefrojenik diabetes insipituslu hastalara ADH verildikten sonra üriner siklik AMP çıkışının normallere ve primer ADH eksikliği olanlara göre çok daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgu, siklik AMP'nin nefrojenik diabetes insipitusun teşhisinde yardımcı olduğunu göstermektedir.

6. Tiroid Hastalıkları

Madsen (38), hipo ve hipertiroidüli hastalara glukagon enjekte ettikten sonra hipertiroidililerde plazma siklik AMP seviyelerinin önemli derecede arttığını, hipotiroidililerde ise düştüğünü bulmuştur.

Kalberg ve arkadaşları (39), normal şahıslarda plazma siklik AMP seviyesinin $10,7 \pm 0,6$, hipertiroidililerde $23,6 \pm 2,2$ ve hipotiroidililerde ise $5,1 \pm 0,7$ nM olduğunu bulmuşlardır. Bu değerler arasında istatistik açıdan önemli fark vardır. Ayrıca bu araştırmacılar kas ve adipoz dokudaki siklik AMP miktarlarının normallere göre hipertiroidide arttığını hipotiroidide ise azaldığını bulmuşlar, hiper ve hipotiroidide tedaviden sonra plazma siklik AMP seviyesinin ve siklik AMP-j cevabının normale döndüğünü göstermişler.

7. Bronşiyal Astina

Parker ve Smith (40) bronşiyal astma kişilerin periferik lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bu hücrelerde siklik AMP'nin beta-ardenerjik ajanlara (izoproterenol, norepinefrin ve epinefrin) olan cevabının önemli derecede azaldığını bulmuşlardır. Başka çalışmalarda da plazma ve idrar siklik AMP'nin beta-adrenerjik stimülasyona olan cevabının azaldığı bildirilmiştir.

Bronşiyal astma, ekzema, rhinitis ve buna benzer hastalıklarda siklik AMP miktarının azaldığı ve metabolizmasının bozulduğu anlaşılmıştır.

Herzog (41), solunum yolları obstruksiyonu için, hücre içi siklik AMP/siklik GMP oranını siklik AMP lehine artıran birkaç ilacın birarada kullanılmasının etkili bir kontrolü sağlayacağını bildirmiştir. Ayrıca atopik ekzamada lenfotik siklik AMP miktarının önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (42).

8. Üremi

Hamet ve arkadaşları (43), şiddetli böbrek yetersizliği olan 18 kişide plazma siklik AMP seviyelerinin normallere göre yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu yükselmeyi,

- idrarla atılamamasına,
- Metabolik klirensin azalmasına
- Plazma siklik AMP miktarının artmasına bağlanmışlardır.

9. Nörolojik Bozukluklar

Rudman ve arkadaşları (44), normal şahıslarda ve çeşitli nörolojik hastalığı olan 136 yetişkin ve çocukta serebrospinal sıvı (CSF) da siklik AMP seviyesini tayin etmişlerdir. Sağlam yetişkin ve sağlam çocuklarda CSF siklik AMP değerleri 21,0+8 nM olarak tesbit edilmiştir. Yetişkin ve çocukların aşağıdaki hastalık grubunda CSF siklik AMP seviyelerinin normalden farklı olmadığını bulmuşlardır (Vertebral hastalıktan dolayı bel ağrısı, nöbet, baş ağrısı ve sebebi bilinmeyen vertigo, serebral atrofi, serebral vasküler bozukluklar, beyin tümörleri ve ventriküler basıncı artırmayan subdural hematom gibi).

Diffüz beyin hastalıklarından dolayı (enfeksiyon, travma, hemoraji, dejeneratif prosesler gibi) psikomotor gelişmesi geciken 9 çocukta ise CSF siklik AMP seviyesinin normalin çok altında olduğu bulunmuştur (7,3±2,61 nM). Bu azalmanın sebebi CSF'deki siklik AMP metabolizmasının bozulması olarak düşünülmüştür.

46 epileptik hasta üzerinde yapılan diğer bir çalışmada nöbetten 3 gün sonra CSF siklik AMP seviyesinin önemli derecede yükseldiği görülmüştür (42).

10. Psikiyatrik Bozukluklar

Üriner siklik AMP'm depresyonda azaldığı ve maniada ise arttığı tesbit edilmiştir. 18 kişilik kontrol grubunda ve 20 depresan hastada iyileşmeden önce ve sonra üriner siklik AMP seviyesi tayin edilmiş ve hastalıklardaki seviyenin normallere göre çok düşük olduğu bulunmuştur (45).

Garelis ve Neff (46), L-dopa ile tedaviden sonra adenil siklazın in vivo aktive edildiğini ve bu bulgunun nörolojik ve psikiyatrik bozukluktan araştırmada faydalı olabileceğini kaydetmişlerdir.

11. Tarama

Cerrahi ve diğer travmalardan sonra üriner siklik AMP seviyesi önemli derecede artmaktadır. Yanıkta ise şiddetine göre değişiklik gösterir. Wood ve arkadaşları (47) şiddetli yanıkta idrar siklik AMP seviyesinin önemli derecede düştüğünü, orta yanıklarda ise herhangi bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

12. Uyuşturucu Alışkanlığı

Ilo ve arkadaşlarının (48) yaptıkları çalışmada eroin alışkanlığı olan kişilerde plazma siklik AMP seviyesinin önemli derecede düşük olduğu görülmüştür.

SİKLİK AMP VE KANSER

Kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalmanın hücre içi siklik AMP seviyesindeki azalmanın bir sonucu olduğu gösterilmiştir (49-55).

Nitekim, çoğalmakta olan neoplastik hücre kültürlerine siklik AMP, dibütiril siklik AMP ve teofilin (fosfodiesteraz inhibitörü) ilave edilmiş, neticede çoğalmanın yavaşladığı, hücrelerin birbirine daha sıkıca bağlandığı ve hatta değişen morfolojinin normale döndüğü gösterilmiştir (50, 56-62).

Siklik AMP'nin bir türevinin Chinase Hamster ovaryum hücrelerini transforme duruma benzer bir tazdan normal şekle çevirdiği kaydedilmiştir (26).

Cho-Chung ve Berghoffer (63), dibütiril siklik AMP ile tedavinin sıçan meme tümörlerinin ve sıçan hepatomasının büyümesini durdurduğunu görmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre, siklik AMP ile tedaviden sonra hem glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin aktivitesi azaldığından hem de siklik AMP tümör hücrelerinin parçalanmasını artırdığından tümör büyümesi inhibe edilmektedir. Aynı kişiler, kültür ortamına dibütiril siklik AMP katılmasının RNA'yı parçalayan ribozomal bir enzim olan asit ribonükleazm aktivitesini 2 katı arttırdığını gözlemişlerdir.

Cho-Chung başka bir çalışmada (64) siklik AMP türevleri (dibütiril siklik AMP, 8-tiyo metil siklik AMP, 8-bromo siklik AMP) ile tedavinin sıçanlardaki çeşitli tümörlerin büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir.

Bu in vitro çalışmalardan başka insanda çeşitli tip kanserlerde extraselluler (idrar ve plazma) siklik AMP seviyesindeki değişimleri tayin eden birkaç yapılmış ve genellikle birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (65,66).

Tablo — 2

Siklik AMP ve Bazı Hastalıklarla İlişkisi

Bazı hastalıklar	Plazmada	İdrarda	Hücre içinde	Serebrospinal sıvıda
Psödehipeparatiroidizm (PHP)	artar			—
Hiperkalsemi	—	artar		
Hiperkalsüri				
Renal hiperkalsüri		artar		
Kalsiyum yüklenmesi		artar		—
Primer hiperparatiroidizm		artar		—
Ekstrahepatik obst. sarılık	artar			
Nefrojenik diabetes insip.				
Hipertiroidi	artar			
Hipo tiroidi	azalır	—		
Bron. astım, ekzema, rhinit	azalır	azalır		
Üremi	artar	azalır		
Nörolojik hst. (Sefalji, S. atr.)	normal	normal		
Diffüz beyin hst. (Enf., trav. hem.)				azalır
Epilepsi	—			artar
Şiddetli yanıklar		azalır		
Eroin alışkanlığı	azalır	—		
Kanser	farklı so.	Farklı	azalır	

Wood ve arkadaşları (66), çeşitli kanserler ve karaciğer sirozundan muzdarip olan 101 kişilik hasta grubunda plazma ve idrar siklik AMP ile siklik GMP seviyelerini tayin etmişler ve siklik GMP'de önemli artış olduğu halde siklik AMP'da büyük bir olmadığını kaydetmişlerdir.

Gennari ve arkadaşları (65), ise primer ve metastatik tümörlü 149 hastanın idrar siklik AMP değerlerini tayin ederek normallere göre çok önemli bir azalmanın olduğunu ($p < 0,001$) tesbit etmişler ve tümörün cerrahi yollarla alınışından sonra idrar siklik AMP seviyesinin normale döndüğünü görmüşlerdir.

Bu araştırmacılar idrar siklik AMP seviyesini tayin etmenin kanser teşhisinde faydalı olacağına inanmaktadırlar. Bu bilgilere rağmen kanserde plazma ve idrar siklik AMP seviyesinin ne şekilde değiştiği hakkında kesin bir hüküm vermek mümkün değildir. Bu hususta daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Siklik AMP'nin bazı hastalıklardaki durumu Tablo-2'de gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar hücre içi bir nükleotid olan c-AMP'nin hücredeki birçok olaya iştirak ettiğini göstermiştir. Hücre içindeki düzenin bozulması ile meydana gelen olaylar dizisinde c-AMP'nin değişiklik göstermesi tabiidir. Bunların bir kısmının aydınlatılmasına rağmen bir kısmı halen bilinmemektedir. Bunun tesbiti bazı hastalıkların kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir.

Dünyanın çeşitli tıp merkezlerinde c-AMP tayini ile hastalıktan teşhisine gidilmekte ve bu hususta çeşitli yayınlar yapılmaktadır. Halbuki Türk literatüründe bu husustaki çalışmalar yok denecek kadar azdır (67). Türk araştırmacıların dikkatini bu konuya çekmek ve son literatürlerin ışığında konuyu etraflı şekilde açıklamak için bu derlemeyi yapmayı uygun gördük.

KAYNAKLAR

1. Lehninger, A.L., Principles of Biochemistry, ed. 2. New York, Worth Publisher Inc, 1982, p: 374, 731-735.
2. Stpyer, I., Biochemistry, ed. 2. San Francisco, W.H. Freeman and Company, 1981, p. 840-846.
3. Tietz, N.W., Textbook of clinical chemistry. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p. 1006-1008, 1821, 1986.
4. Denishefsky, I. Biochemistr for medical sciences, ed. 1, Boston little brown and company, 1980, p. 198-199, 557-558.
5. Noyan, A. Fizyoloji ders kitabı, 2. Bas. Ankara Meteksan Baskı Tesisleri, 1980, S. 77-96.
6. Fain, J.N.: Introduction, Metabolizm, 24 (3), 235, 1975.
7. Cantarow, A., Schepartz. B. Biochemistry, ed. 4, Philadelphia W.B. Saunders Company, 1980, p.398-401.
8. Torunoğlu, M. İntgre Fizyoloji ve Fizyopatoloji ders kitabı, 1. Bas, Erzurum, Atatürk Üniversitesi Basımevi, 1972, S. 560-561.

9. Pasternak, C.A. (Çevirenler: Ciliv, G., Emerk, K., Karan A.) İnsan Biyokimyasına Giriş, Ankara, Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 1972, S. 560-561.
10. Harper, H.A., Rodwell, W.V., Mayes, P.A. Review of physiological Chemistry, ed. 17, Beirut, large Medical Publications, 1979, p. 626-649.
11. Wyngaarden, J.B., Smith, L.H., Cecil Textbook of Medicine., VV.B. Saunders Co., Philadelphia, p. 1258-1260, 1305-1308, 1988.
12. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, V.W. et al. Harper's Biochemistry., Twenty-first Edition., Appleton and Lange. California., p 165, 186-189, 472-481, 1988.
13. Bailey, M.J., Whelan, W.J., The roles of glucose and c-AMP regulating in the conversion of phosphorylase a into phosphorylase biochem, and biophys. Res, Commun. 46 (1): 191, 1972.
14. Groos, S.R., Mayer, S.E.: Phosphorilase kinase mediating the effect of cyclic AMP in muscle, metabolism, 24: 369, 1975.
15. Oplor, L.A., Makman, M.H.: Medation by cAMP of hormone Stimulated Glycogenolysis in cultured Rat Astrocytoma Cells, Biochem. Biophys Res. Commun., 46 (3): 1140, 1972.
16. Gib, J.R., Casper, A.G.T.: Effect of adenosin 3',5' Monophosphate The J. of Clin. Invest. 50: 1232, 1971.
17. White, A., Handber, P., Smith, E.L.: Principles of Biochemistry, 3. Bask. Tokyo, Mc. Grow Hill Kogakusha, LTD, 1973, p. 1016-1017.
18. Bryant, R.E., Sutcliffe, M.C.: The effects of 3',5' Adenosine monophosphate on granulocyt adhesion. The J. of Clin. Invest., 54: 1241-1974.
19. Boume, H.R., Lichtenstein, L.M., Henney, C.S., Weinstein, Y., Shearar, G.M.: Modulation of inflammation and immunity by cAMP. Science., 184: 19, 1974.
20. Hill, H.R., Estensen, R.D., Quie, P.G., Hogon, N.A., Goldperk, N.P.: Modulation of human neutrophil chemotactic response by cyclic 3',5'-guanosine monophosphate and cyclic 3',5' -adenosine monophosphate. Metabolism. 24 (3): 447, 1975.
21. Greengard, P. Possible role of cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. Nature., 260: 101, 1976.
22. Rail, T.W.: On the importance of cyclic AMP in neurobiology: An assay. Metabolism., 24 (3): 241, 1975.
23. Heinonen, B., Gripenperg, J., Jansson, S.: Effects of prostaglandin E₂, Dopamine and dibutyryl cyclic AMP on the fluidity of synaptosoma membranes, Acta physiol. Scand., 116: 127, 1982.
24. Salzman, E.V., Levine, V.: Cyclic 3',5' -Adenosin Monophosphate in Human Platelets, The J. of Clin. Invest. 50: 131, 1971.
25. Kayaalp, O.S.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Bas. Ankara, Nüve Matbaası, 1981, 2. cilt, S. 1042.
26. Thamsborg, G., et al. Intranasal Calcitonin and prevention of postmenopausal Bone Loss., Lancet, 1 (8582): 413, 1988.
27. Chase, L.R., Melson, L., Aurbach; G.d: Pseudohipoparathyroidizm: Defective Excretion of 3',5' -AMP in response to parathyroid hormone. The J. of Clin Invest. 48: 1832, 1969.
28. Arnaud, C.D., Golomith, R.S., Bordler, P.J., Sizemore, G.W., Larson J.A., Gilkinson, J.; Influence of immunoheterogeneity of circulating PTH on Results of DIA's of serum in Man. Am. J. of Medecine, 56: 785, 1974.
29. Kamnsky, N.I., Brcadus, A.E., Hardman, J.G., Jones, D.J., Ball, J.B., Sutherland, D.W., Luddie, G.W.: Effects of parathyroid hormone on plasma and urinary adenosine 3',5' -monophosphate in man. The J. of Clin. Invest. 49: 2384, 1970.
30. Icard, Ph., et al., Surgery of Primary Hyperparathyroidism. Contribution of the peroperative assay of urinary cyclic AMP. Press Med., 16 (44): 2203-6., 1987.
31. Drezner, M.R., Neelon, P.A., Curtis, H.B., Lebovitz, H.E.: Renal Cyclic adenosin monophosphate: An accurate index of parathyroid function. Metabolism, 25 (10): 1103, 1976.
32. Babka, J.C., Bower, R.H., Sode, J.: Nephrogenous cyclic AMP levels in primer hyperparathyroidism, Arch, Intern. Med. 136: 1140, 1976.
33. Pak, C.Y.C., Ohata, M., Lawrence, E.C., Synder, W.: Hypercalciuria. Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. J. of Clin Invest. 54: 387, 1974.
34. Pak, C.Y.C., Kaplan, R., Bone, H1, Townsend, J.: A simple test for the diagnostic of absorbtive, resorbtive and renal hypercalciurias, New England J. of Medicine, 292: 497, 1975.
35. Francavilla, A., Pansin, F., Sansone, F., Albano, O., Martellota, G.: Effect of glucagon infusion on plasma cAMP in patients with cholestatic hepatitis and obstructive Jaundice, New Test of Hepatic Cholestasis, Clinica Chimica Acta., 75: 351, 1977.
36. Davies, T.F., Prudhoe, K., Douglas, A.: Plasma Cyclic AMP response to glucagon in patients with liver disease. British Medical J. 1: 1931, 1976.
37. Fichman, M.N., Brooker, G.: Deficient Renal cyclic adenosine 3',5' -Monophosphate production in nephrogenic diabetes insipitus. J. of Clin. End. and Met. 35 (1): 35, 1972.
38. Medsen, S.N.: Thyroid Function and plasma cyclic AMP response to intravenous glucagon.: Acat Endocrinologia, 85: 760, 1977.
39. Karlberg, B.E., Henrigsson, K.G., Anderson, R.G.G.: Cyclic adenosine 3',5' -monophosphate concentration in patients with hyper- and skeletal muscle in normal subjects and in patients with hyper- and hypothyroidism. J. of Chn. Endoc. and Metab., 39 (1): 96, 1974.
40. Parker, C.W., Smith, J.W.: Alteration in clinic adenosine monophosphate metabolism in human bronchial asthma. The J. of Chn Invest., 52: 48, 1973.
41. Merzog, H.: Editorial, Sandoz J. of Medical Science, 1913, 1974.
42. CUnical Chemistry, Effects of Disease on Chnical Laboratory Tests, Supplementary Issue. 26: 4, 1980.

43. Hamet, P., Stouder, D.A., Ginn, E.H., Hardman, J.G., Liddle, G.W.: Studies of the Elevated Extracellular Concentration of cyclic AMP in Uremic Man. *The J. of Clin. Invest.*, 56: 339, 1975.
44. Rudman, D., Obrien, M.S., McKinney, A.S., Hoffman, J.C., Patterson, J.II.: Observation on the cyclic Nucleotide Concentration in Human Cerebrospinal Fluid. *J. of Clin. Endoc. and Metab.*, 42(6): 1088, 1976.
45. Albers, R.W., Siegel, G.J., Katzman, R., Agranoff, B.W.: *Basic Neurochemistry*, ed. 4, Boston, Little Brown and Company, 1972.
46. Garelis, Ii., Neff, N.F.: Cyclic Adenosine Monophosphate: Selective increase in caudate nucleus after administration of L-Dopa *Science*, 183:532, 1974.
47. Wood, P.J., Coombes, E.J., Pao, G.K., Batstone, G.: Urinary excretion patterns of cyclic AMP and cyclic GMP following thermal injury. *Clin. Chim. Acta*, 115: 363, 1981.
48. Ho, W.K.K., Wen, H.L., Fung, K.P., NG, Y.H., AU, K.K., MA, L.: Comparison of plazma hormonal levels between herein-addicted and normal subjects. *Clin. Chim. Acta*, 75: 415, 1977.
49. Emmelot, P.: Biochemical properties of normal and neoplastic cell surfaces: A review. *Europ. J. Cancer*, 9: 319, 1973.
50. Peerly, C.V., Johnson, G.S., Pastan, I.: Adenyl cyclase in normal and transformed fibroblasts in tissue culture. *The J. of Biol. Chem.* 248 (18) 5785, 1971.
51. Gaziti, Y., Reuben, R.C., Deitch, A.D., Marks, P.E., Rifkind, R.A.: Changes in cyclic adenosine 3',5' -Monophosphate levels during induction of differantistion in murine erythroleukemia cells. *Cancer Research.*, 38: 3778, 1978.
52. Weinstein, Y., Chambers, I.A., Bourne, H.R., Melmon, K.L.: Cyclic GMP stimulates lymphocytes nucleic acid synthesis. *Nature* 251: 363, 1974.
53. Richman, R.A., Johnson, R.A., Friedman, D.B.: Cyclic nucleotides and growth regulation in BHK Cells. *Pro. Soc. Exp. Bio. Med.*, 168: 196, 1982.
54. Monahan, T.M., Fritz, R.R., Apell, C.W.: Levels of cAMP in Murine L5178Y lymphoblasts grown in different concentrations of serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 55: 642, 1973.
55. Kuo, J.F., Kuo, W.N.: Regulation by Beta-Adrenargic receptor and muscarinic cholinergic reseptör activation of intracellular cyclic AMP levels in rat lung slinces. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 55: 660, 1973.
56. Frank, N.: cAMP and Cell proliferation in cultures of embryonic rat cells. *Expt. Cell Res.*, 71: 233, 1971.
57. Otten, J., Johnson, G.S., Pastan, I.: Regulation of cell growth by cAMP. *The J. of Biol. Chem.*, 247 (21): 7082, 1972.
58. Johnson, G.S., Morgan, W.D., Pastan, I.: Regulation of cell motility by cyclic AMP. *Nature.*, 235: 54, 1972.
59. Rubin, C.S.: Effects of cAMP on the growth of differentiated and undifferentiated friend hrythro-leukamia cells, *J. Cell Physiol.*, 94: 57, 1978.
60. Tagliaferri, P., et al., Syergistic inhibition of growth of breast and colon human cancer cell lines by site-selective cyclic AMP analogues., *Cancer Res.*, 15; 48 (6): 1642-50., 1988.
61. Giuffre, L., et al., Cyclic AMP Induces Differentiation in vitro of human melanoma cells., *Cancer.*, 61: 1132-41., 1988.
62. Matsumoto, K. Uno, I., Ishikama, T.: Control of cell division in saccharomyces cerevisiane mutants deffective in adenyl cyclase and cAMP-Dependent Protein Kinase. *Exp. Cell Res.*, 146, 141-161, 1983.
63. Cho-chung, Y.S., Berghoffer, B.: The role of cAMP on neoplastic cell growth and regression, II. Growth arrest and glucose-6-phosphate dehydrogenase isozyme shift by dibutyryl cAMP. *Biochem. and Biophys. Res Commun.*, 60 (2): 258, 1974.
64. Cho-Chung, Y.S.: In vivo inhibition of tumor growth by cAMP derivates. *Cancer Research.*, 34: 3492, 1974.
65. Gennari, C, Francini, G., Galli, M., Lors, F.: Urinary excretion of cyclic adenosine 3'-5' -Monophosphate and cyclic guanosine 3',5' -Monophosphate in malignancy. *J. of Clin. Path.*, 31: 735, 1978.
66. Wood, P.J., Ross, G., Smith, C.L.: Wyabla ahr unihe cyclic nucleodite levels in malignant disease and cirrhosisof the liver. *J. of Clin. Pathol.*, 32:998, 1979.
67. Karakullukçu, Y.E., et al., Changes in cyclic nucleotides during the calcium paradex in the isolated rat heart. *Pfliigers Arch European Journal of Physiology.* 410 (6): 657-63, 1987.