



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA  
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA**

**KALICI ATRİYAL FİBRİLASYON VE KORUNMUŞ EJEKSİYON  
FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA  
MIDREGIONAL PROADRENOMEDULLİNİN ROLÜ**

**Dr. Hilal Yalçın Öztürkeri**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2019**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
HAYDARPAŞA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA  
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA**

**KALICI ATRİYAL FİBRİLASYON VE KORUNMUŞ EJEKSİYON  
FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİğİ OLAN HASTALARDA  
MIDREGIONAL PROADRENOMEDULLİNİN ROLÜ**

**Dr. Hilal Yalçın ztürkeri**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatih zelik**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2019**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	42
TARTIŞMA	60
SONUÇ	72
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	92
EKLER	93

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık ihtisasım boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, çalışmalarına destek veren, değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK'e, değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Mevlüt Sait KELEŞ ve Sn. Doç. Dr. Cihan Coşkun'a ve emekli hocam Sn. Uz. Dr. Ahmet Rıza URAS'a teşekkür ederim. Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başasistanlarımız Sn. Uz. Dr. Mehmet Murat YEKREK ve Sn. Uz. Dr. Saadet KURÇENLİ'ye, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Sn. Uz. Dr. Canan HALICI, Sn. Uz. Dr. Burak Çimen ve Sn. Uz. Dr. Fatma KUMBASAR'a, tüm tekniker/teknisyen arkadaşlarıma ve laboratuvarımızın tüm değerli çalışanlarına teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim sırasında çeşitli seminerlerine katıldığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Gültekin başta olmak üzere Dr. Öğr. Üyesi Halime Hanım PENÇE ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zahit ÇIRACI'ya teşekkür ederim.

Kliniğimde birlikte görev yaptığım ve desteklerini her zaman hissettiğim değerli asistan arkadaşlarım Sn. Asistan Dr. Nagehan Esra AYDIN'a, Büşra EFEM TOY'a, Şerif KAÇTAŞ'a ve Alper KÜTÜKCÜ'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam için gerekli bütçeyi karşılayan Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi birimine teşekkür ederim.

Tez çalışmamı beraber yürüttüğüm, başından sonuna desteğini ve yardımlarını esirgemeyen ve sabrını eksik etmeyen kıymetli eşim Uzm. Dr. Burak ÖZTÜRKERİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Sevgili oğullarım Taha ile Ömer'e ve bugünlere gelmemde büyük fedakârlıkları olan, hayatımın her aşamasında bana destek olan anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hilal YALÇIN ÖZTÜRKERİ

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim  
**ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon  
**ADM:** Adrenomedullin  
**AF:** Atriyal Fibrilasyon  
**AHA/ACC:** Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan Kardiyoloji Koleji  
**ANP:** Atriyal Natriüretik Peptid  
**AMI:** Akut Miyokard İnfarktüsü  
**AMBP-1:** Adrenomedullin Bağlayan Protein-1  
**AT I:** Anjiyotensin I  
**AT II:** Anjiyotensin I  
**ATP:** Adenozin Trifosfat  
**BMI:** Beden Kitle İndeksi  
**BNP:** Beyin (B-tipi) Natriüretik Peptid  
**Ca<sup>2+</sup>:** Kalsiyum  
**cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat  
**cGMP:** Siklik Guanozin Monofosfat  
**CGRP:** Kalsitonin Gen İlişkili Peptid  
**CLR:** Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör  
**CMIA:** Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay  
**CNP:** C tipi Natriüretik Peptid  
**CRP:** C-reaktif Protein  
**CT-proET-1:** C-Terminal Proendotelin-1  
**DNP:** Dendroaspis Natriüretik Peptid  
**DEFKY:** Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**EDTA:** Etilendiamin Tetraasetik Asit  
**eGFR:** Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı  
**eGFR-CG:** Cockcroft-Gault formülü ile eGFR hesabı

**EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**ELISA:** Enzim bağlı immünosorbent analiz  
**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti  
**ET-1:** Endotelin-1  
**fT<sub>3</sub>:** Serbest Triiyodotironin  
**fT<sub>4</sub>:** Serbest Tiroksin  
**GFR:** Glomerüler Filtrasyon Oranı  
**GPCR:** G protein-bağlı reseptör  
**HAPPY:** Heart failure Prevalence and Predictors in Turkey  
**HRP:** Horseradish peroxidase (Yabanturbu peroksidazı)  
**HT:** Hipertansiyon  
**hsCRP:** Yüksek duyarlıklı C-reaktif Protein  
**IL-1 $\alpha$ :** İnterlökin-1 $\alpha$   
**IL-1 $\beta$ :** İnterlökin-1 $\beta$   
**IL-6:** İnterlökin-6  
**IP<sub>3</sub>:** İnozitol Trifosfat  
**IVSd:** Diastol sonu İnterventriküler Septum çapı  
**K<sup>+</sup>:** Potasyum  
**KAH:** Koroner Arter Hastalığı  
**KEFKY:** Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği  
**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı  
**KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği  
**KY:** Kalp Yetmezliği  
**LA:** Sol Atriyum  
**LAA:** Sol Atriyal Appendiks  
**LV:** Sol Ventrikül  
**LVEF:** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
**MAGGIC:** The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure

**MAPK:** Mitojen Aktive Eden Kinaz  
**mRNA:** Mesajcı Ribonükleik asit  
**MR-proADM:** Midregional proadrenomedullin (Orta bölge proadrenomedullin)  
**NADPH oksidaz:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz  
**NF-IL 6:** Nükleer faktör-İnterlökin 6  
**NF-κB:** Nükleer faktör κB, nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells  
**NO:** Nitrik Oksit  
**eNOS:** endotelial Nitrik Oksit Sentaz  
**NP:** Natriüretik Peptid  
**NT-proBNP:** N Terminal-pro-Beyin Natriüretik Peptid  
**NYHA:** New York Kalp Cemiyeti  
**PABs:** Sistolik Pulmoner Arter Basıncı  
**PAMP:** Proadrenomedullin N-terminal 20 Peptid  
**PDGF:** Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü  
**PHT:** Pulmoner Hipertansiyon  
**PI3K:** Fosfoinozid 3 kinaz  
**PKA:** Protein kinaz A  
**PKC:** Protein kinaz C  
**PKG:** Protein kinaz G  
**pre-proADM:** Pre-proadrenomedullin  
**pre-proBNP:** Pre-pro-Beyin Natriüretik Peptid  
**proADM:** Proadrenomedullin  
**RAAS:** Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi  
**RAMP:** Reseptör Aktivite Modifiye Edici Protein  
**RDP:** Restriktif Dolum Paterni  
**ROS:** Reaktif Oksijen Metabolitleri  
**SD:** Standart Sapma  
**sGC:** soluble Guanilat Siklaz  
**SR:** Sarkoplazmik Retikulum

**SSS:** Sempatik Sinir Sistemi

**TEKHARF:** Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

**TF:** Doku Faktörü

**TGF- $\beta$ :** Transforme edici Büyüme Faktörü- $\beta$

**TMB:** 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidin

**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$

**TNF- $\beta$ :** Tümör Nekrozis Faktör- $\beta$

**VCAM:** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü



## TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	ESC 2016 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna göre yapılan sınıflandırma	6
Tablo 2.	Kalp yetmezliğinin belirti ve bulguları	12
Tablo 3.	MR-proADM ELISA kiti performans verileri	39
Tablo 4.	Tüm grupların demografik verilerinin istatistiksel karşılaştırmaları	43
Tablo 5.	Kan parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları	44
Tablo 6.	Kan glukoz, total protein, albümin, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid panelinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları	48
Tablo 7.	Kan parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları	50
Tablo 8.	Ekokardiyografi sonuçlarının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları	56
Tablo 9.	ADM, BNP, CRP ve diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyon matris sonuçları	58
Tablo 10.	ADM, Nabız sayısı, hemogram ve ekokardiyografi sonuçları arasında yapılan korelasyon matris analizi	59

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. KEFKY’de miyokardiyal disfonksiyon, remodeling ve önemli komorbiditeler	11
Şekil 2. NT-proBNP ve BNP sentez yolları ve yarılanma ömürleri	13
Şekil 3. Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi	18
Şekil 4. Atriyal fibrilasyonun inflamasyon ve RAAS ile ilişkili mekanizması	21
Şekil 5. Adrenomedullinin biyosentezi ve posttranslasyonel modifikasyonu	23
Şekil 6. Kardiyomiyosit ve vasküler endotel hücresindeki ADM reseptör sisteminin şematik gösterimi	26
Şekil 7. Adrenomedullinin ana sinyal yolları ve fizyolojik etkileri	27
Şekil 8. ADM’yi uyaran faktörler ve ADM’nin aracılık ettiği etkiler	30
Şekil 9. Gruplara göre nabız sayılarının ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	45
Şekil 10. Gruplara göre üre ve kreatinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	46
Şekil 11. Gruplara göre total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	49
Şekil 12. Gruplara göre ürik asit düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	51
Şekil 13. Gruplara göre fT4 ve fT3 düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	51
Şekil 14. Gruplara göre BNP düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	52
Şekil 15. Gruplara göre MR-proADM düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	53
Şekil 16. Grup 4 ve 5 aynı grup altında birleştirildikten sonra gruplara göre MR-proADM düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği	54

Şekil 17. Gruplara göre EF, LA ap, PABs ve IVDs düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği 55

Şekil 18. MR-proADM ile BNP, EF ve nabız sayısı arasındaki korelasyon grafiği 57



## ÖZET

**Amaç:** Günümüzde tedaviye daha dirençli olduğu bilinen korunmuş ejeksiyon fonksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) ve atriyal fibrilasyon (AF), iç içe geçmiş patolojiler olarak görülmektedir. Ancak hipertansiyon (HT), obezite, diyabet, AF gibi çeşitli risk faktörlerinin KEFKY'deki fizyopatolojileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca genel olarak kronik böbrek yetmezliği, sepsis, HT ve kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkta yükseldiği saptanan adrenomedullin (ADM), KEFKY ve KEFKY'ye zemin teşkil eden AF hastalarında spesifik olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmada, ADM'nin hipertansif hastaların önemli bir kısmında gözlenen KEFKY ve AF'nin fizyopatolojisine ve/veya bu hastalıkların kompensasyonunda rol oynayan mekanizmalarına katkısı hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, Temmuz 2018 - Şubat 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne bağlı Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniklerinde iki merkezli araştırma projesi olarak yürütüldü. Çalışmaya 31 sağlıklı birey (grup 1), 38 HT hastası (grup 2), 33 HT + kalıcı AF hastası (grup 3), 42 HT + KEFKY hastası (grup 4) ve 34 HT + kalıcı AF + KEFKY hastası (grup 5) olmak üzere 178 gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcıların tam kan sayımı, BNP, rutin biyokimya (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, Na, K, Ca, albumin, total protein, AST, ALT, total, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid), TSH, fT3, fT4 ve CRP analizleri yapıldı. Katılımcıların -80°C'de saklanan serumlarında ELISA yöntemi kullanılarak aynı gün midregional proadrenomedullin (MR-proADM) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Hasta gruplarından grup 4 ve 5'in BMI ve bel çevresi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ( $P<0.001$ ). Grup 3 ve 5 hastalarının nabız sayısı, diğer gruplara göre yüksekti ( $P<0.001$ ). Grup 3, 4 ve 5'in HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşükken, ürik asit düzeyleri ise daha yüksekti ( $P<0.05$ ). Benzer şekilde grup 2, 4 ve 5'in fT3 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşükken, tam aksine grup 4 ve grup 5'ün fT4 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Kontrol grubu ve grup 2'ye kıyasla grup 3, 4 ve grup 5'in BNP düzeyleri

oldukça yüksek saptandı ( $P<0.001$ ). Çalışma grupları serum MR-proADM açısından incelendiğinde; AF'si olan grup 3 ve 5'in MR-proADM düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptandı ( $P<0.05$ ). Yine KEFKY'li hastalar (grup 4+grup 5) tek grup olacak şekilde birleştirildiğinde, birleştirilmiş grubun MR-proADM düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ( $P<0.05$ ). Ayrıca MR-proADM düzeylerinin BNP ve nabız sayısı ile doğru orantılı bir korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla Pearson  $r = 0.719$  ve Pearson  $r = 0.284$   $P<0.01$ ). MR-proADM düzeylerinin AF ile ilişkili rölatif riski 1.79 olarak belirlendi. (95% CI 1.139 – 2.811,  $P<0.0168$ ).

**Sonuç:** Atriyal fibrilasyonsuz korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olanların aksine, hem atriyal fibrilasyonlu hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda MR-proADM düzeyleri önemli miktarda yüksek saptandı. Buradaki kritik unsurun atriyal fibrilasyon olduğu düşünüldüğünden, atriyal fibrilasyon varlığı kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmelidir. Ayrıca MR-proADM ve BNP düzeyleri arasında saptanan doğru orantılı ilişki, bu iki peptidin benzer etkilere sahip olmasına bağlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği, Atriyal Fibrilasyon, Midregional proadrenomedullin

## ABSTRACT

**Aim:** Nowadays, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), which is known to be more resistant to treatment, and atrial fibrillation (AF) are seen as interrelated pathologies. However, the pathophysiology of various risk factors such as hypertension (HT), obesity, diabetes and AF in patients with HFpEF has not yet been fully elucidated. In addition, adrenomedullin (ADM), which was found to be elevated in many diseases such as chronic renal failure, sepsis, HT and heart failure, has not been specifically investigated in patients with HFpEF and AF which may cause the formation of HFpEF. Therefore, the aim of this study is to obtain information about the contribution of ADM to the pathophysiology of HFpEF and AF and/or to the mechanisms that play a role in the compensation of these diseases.

**Materials and Methods:** The study was carried out between July 2018 and February 2019 as a two-center research project at Sultan Abdulhamid Han and Umraniye Training and Research Hospitals of Health Sciences University. In this clinical study, 31 healthy individuals (group 1), 38 patients with HT (group 2), 33 patients with HT+permanent AF (group 3), 42 patients with HT+HFpEF (group 4) and 34 patients with HT+permanent AF+HFpEF (group 5), total of 178 volunteers were included. Complete blood count, BNP, routine biochemical tests (glucose, urea, creatinine, uric acid, Na, K, Ca, albumin, total protein, AST, ALT, total, LDL and HDL cholesterol, triglyceride), TSH, fT3, fT4 and CRP tests of all patients were analyzed. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) levels were measured by ELISA method from serum samples stored at -80°C.

**Results:** BMI and waist circumference of the group 4 and 5 were higher than the control group ( $P<0.001$ ). Pulse rates were higher in group 3 and 5 patients than the other groups ( $P<0.001$ ). HDL cholesterol levels of groups 3, 4 and 5 were lower than the control group, whereas uric acid levels were higher ( $P<0.05$ ). Similarly, fT3 levels of the groups 2, 4 and 5 were lower than the control group, whereas fT4 levels of group 4 and group 5 were higher than the control group ( $P<0.05$ ). BNP levels were significantly higher in groups 3, 4 and 5 compared to control group and group 2 ( $P<0.001$ ). When the

study groups were evaluated in terms of serum MR-proADM levels; MR-proADM levels of groups 3 and 5, which have AF were higher than the control group ( $P < 0.05$ ). Also, when the patients with HFpEF (group 4+group 5) were combined into a single group, the MR-proADM level of the combined group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). In addition, MR-proADM levels were correlated with BNP and pulse rate (Pearson  $r = 0.719$  and Pearson  $r = 0.284$   $P < 0.01$  respectively). The relative risk of MR-proADM levels associated with AF was determined to be 1.79 (95% CI 1.139 – 2.811,  $P < 0.0168$ ).

**Conclusion:** In contrast to those with HFpEF without AF, MR-proADM levels were significantly higher in patients with both AF and HFpEF. Since the critical element is thought to be AF, the presence of AF should be evaluated as a poor prognostic indicator. In addition, the proportional relationship between MR-proADM and BNP levels was related to similar effects.

**Key words:** Heart failure with preserved ejection fraction, Atrial fibrillation, Midregional proadrenomedullin

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyanın önemli sağlık sorunlarından biri olan kalp yetmezliği (KY) ülkemizde görülme sıklığı giderek artmaktadır. KY zemininde rol alan koroner arter hastalığı (KAH), kalp kapak hastalıkları, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), obezite ve atriyal fibrilasyon (AF) gibi hastalıklar günümüzde çeşitli tedavi yöntemleriyle kısmen önlenebilmektedir. Fakat bu hastaların önemli bir bölümünde KY gelişerek hayatı tehdit edici duruma gelebilmektedir. Ayrıca toplumdaki yaşlı nüfusun artışı da KY sıklığını arttıran diğer bir nedendir (1). KY'nin yaklaşık %50'sini korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) oluşturmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olmasına rağmen KY semptom veya bulgularının mevcut olduğu klinik durum KEFKY olarak tanımlanmıştır (2, 3).

Korunmuş ejeksiyon fonksiyonlu kalp yetmezliğinin hastalarının çoğunluğunda KY'nin de risk faktörleri arasında yer alan HT, obezite, DM, AF gibi çeşitli komorbiditeler eşlik etmektedir (4). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEFKY)'nin risk faktörleri arasında ise çoğunlukla iskemik hadiseler yer almaktadır. Ayrıca DEFKY hastalarında geleneksel tedavi yöntemleri prognozu iyi yönde etkilemesine karşın KEFKY'de bu tedavi yöntemlerinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (3).

Korunmuş ejeksiyon fonksiyonlu kalp yetmezliğinin hem risk faktörlerinden hem de komorbiditelerinden biri olan ve yaşla sıklığı artan AF; efor kapasitesinde düşüklüğe neden olarak hayat kalitesinde bozukluğa, inme ve demans gibi ciddi tromboembolik komplikasyonlara, KY'ye ve hatta ani ölüme neden olabilmektedir (5, 6). Ayrıca hastaneye yatış sıklığını, tanı ve tedavi harcamalarını arttırarak ciddi maliyet yükü ve iş yüküne neden olmakta, sağlık ekonomisi üzerine olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Patofizyolojileri hala tam olarak aydınlatılamamış olan KEFKY ve AF iç içe geçmiş patolojiler olarak görülmektedir. Ayrıca bu iki hastalığın etyolojisinde HT önemli rol oynamaktadır (7).

Adrenomedullin (ADM) ilk olarak 1993 yılında adrenal medulladan izole edilmiş ve vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyon yaparak hipotansif etkisi gösterilmiş olan bir peptiddir (8). Güçlü vazodilatatör özelliği yanında natriüretik, diüretik,

antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileri olan kardiyoprotektif bir hormon olarak gösterilmektedir (9, 10, 11, 12). ADM büyük oranda dolaşımında bulunmakla birlikte bu peptidin adrenal medulla, kalp, böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem, endokrin sistem, beyin ve vasküler dokular tarafından da sentezlendiği gösterilmiştir (13, 14, 15, 16). ADM'nin HT, KY, kronik böbrek yetmezliği (KBY), sepsis gibi birçok hastalıkta yükseldiği saptanmıştır. Genel olarak KY'de yükseldiği bildirilmesine karşın KEFKY ve AF hastalarında spesifik olarak araştırılmamıştır.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında planlanan bu çalışma, kardiyoloji polikliniğine başvuran HT, AF ve KEFKY hastalarındaki serum MR-proADM düzeyleri değerlendirilerek, bu hastalıkların patofizyolojilerinin aydınlatılması ve ADM'nin bu hastalıkların oluşumunda veya kompensasyonunda rol oynayan nörohormonal mekanizmalara katkısı hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca KEFKY'nin tanı kriterleri arasında yer alan ve aynı zamanda AF'de de yükseldiği bilinen plazma BNP düzeylerinin, serum MR-proADM düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı araştırılacaktır. Elde edilecek sonuçlarla AF ve KEFKY'ye farklı bir yaklaşım ortaya konmaya çalışılarak, klinisyenlere tanı ve tedavi izleminde yol göstereceğini ummaktayız.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ

#### 2.1.1. Tanımı

Kalp yetmezliği kalbin yapısal veya işlevsel nedenlere bağlı olarak doku ve organlara yeterli miktarda kanı pompalayamadığı klinik bir sendromdur (17). KY'ye bağlı nörohormonal ve hemodinamik değişiklikler meydana gelmektedir. Bunun başlıca nedeni dokulardaki perfüzyon yetersizliğidir. Semptom ve bulgular perfüzyon yetersizliğine bağlı olarak gelişmektedir (18).

Kalp yetmezliğinin en karakteristik özelliği sol ventrikül (LV) miyokard kontraksiyonundaki önemli derecedeki azalmadır. Bu tablo "düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEFKY)" olarak tanımlanmıştır. Bazı hastalarda LV miyokard kontraksiyonu yeterli olmasına rağmen, yeterli relaksasyon oluşmamaktadır. Bu tablo ise "KEFKY" olarak tanımlanmaktadır. Her iki tabloda da ortak sonuç, dokuların metabolik ihtiyacının karşılanamamasıdır (2).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısını koymak DEFKY'ye göre daha zordur. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) 2016'da yayınladığı KY kılavuzunda, KEFKY 3 kriterle tanımlanmıştır (2):

- 1-KY semptom ± bulguları
- 2-Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)  $\geq$  %50
- 3-A) Natriüretik peptid artışı (BNP [Beyin (B-tipi) natriüretik peptid]  $>$ 35 pg/mL ve/veya NT-proBNP [N terminal pro-beyin natriüretik peptid]  $>$ 125 pg/mL)  
B) Ekokardiyografi (EKO) bulgularından en az birinin bulunması
  - a) İlgili yapısal kalp hastalığı (LV hipertrofisi ve/veya LA [sol atriyum] dilatasyonu)
  - b) Diyastolik disfonksiyon bulguları

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Kalp yetmezliğinin prevalansı gelişmiş ülkelerde yetişkin nüfusta yaklaşık % 1-2'dir. Yakın tarihli bir Amerika Birleşik Devletleri popülasyonuna dayalı çalışmada, KY

prevalansı % 2.2 (45-54 yaş grubunda % 0.7, 75 yaş ve üzerindeki grupta % 8.4) olarak görülmüştür (19). Genel olarak KY insidansı yılda 1-5/1000 iken, 65 yaş üzerindeki olgularda 20/1000 ve 80 yaş üzerinde 80/1000 olarak bildirilmektedir (20). KY olgularının yaklaşık %50'si 60 yaş üzerindeki bireylerden oluşmaktadır (21). Ülkemizde yürütülen HAPPY (Heart failure prevalence and predictors in Turkey) çalışmasında, 35 yaş üzeri bireylerde KY prevalansının %2.9 olduğu saptanmıştır (22). 2014 yılı itibariyle ülkemizde 2 milyon KY hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 10 yıl içerisinde 2-3 kat artacağı düşünülmektedir (21).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, tüm KY popülasyonunun yarısını oluşturmaktadır (3). 31 çalışmayı analiz eden Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) çalışması, KEFKY hastalarının DEFKY ile karşılaştırıldığında daha yaşlı olduğu ve daha sık olarak kadınlarda görüldüğünü göstermiştir (23). Benzer şekilde, Steinberg ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında KEFKY'de kadın cinsiyetin daha baskın olduğu (%63) ve ortalama yaşın 78 olduğu bildirilmiştir. Orta düzey ejeksiyon fraksiyon (EF)'lu KY ve DEFKY ise erkeklerde daha sık görülür (%53 ve %64) (4). KEFKY prevalansı, KY'ye benzer şekilde yaşla birlikte artar (5).

### **2.1.3. Etyoloji, Risk Faktörleri ve Komorbiditeler**

Kalp yetmezliğinin etyolojisi, ESC 2016 KY kılavuzunda 3 ana başlık altında toplanmıştır (2):

1. Miyokardiyal hastalıklar: İskemik, toksik, infiltratif, inflamatuvar, metabolik ve genetik etkenler
2. Anormal yüklenme durumları: kapak hastalıkları, perikard hastalıkları, volüm yüklenmesi, HT, hiperdinamik koşullar
3. Aritmiler: taşiaritmiler ve bradiaritmiler

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin belirgin risk faktörleri arasında ileri yaş, DM, obezite, HT, KAH, AF sayılabilir (23, 24, 25). AF, atriyumun kalp debisine olan katkısını azaltmaktadır. Buna karşılık taşikardiye neden olarak kalbin

oksijen ihtiyacını arttırmaktadır. Bu etkileri ile KY'ye neden olabilir veya KY'nin semptom ve bulgularını ağırlaştırabilir (26).

Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) çalışmasında KEFKY ve DEFKY etyolojiljik farklılıkları incelenmiş olup KEFKY hastalarında HT (%51) ve AF (%27) öyküsünün daha sık olduğu, iskemi (%43) ve AMI (%27) etyolojisinin ise daha az gözleendiği saptanmıştır. DEFKY hastalarında ise; iskemi (%59) ve AMI (%51) etyolojisinin daha sık, HT (%41) ve AF (%18) öyküsünün ise daha az görüldüğü bildirilmiştir. DM ise her iki grupta benzer oranlarda (%23 ve %24) saptanmıştır (23).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının genellikle kadın (%60-80), 65 yaşından büyük, obez (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) (%30-50), HT (%60-80), DM (%30-50) ve AF olan (%20-40) hastalar olduğu bilinmektedir (5, 27). KEFKY'nin diğer daha nadir nedenleri arasında; kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler, perikardiyal hastalıklar ve radyasyon kalp hastalığı yer almaktadır (28).

Steinberg ve arkadaşlarının 110.000 KY hastasını analiz ettiği çalışmada KEFKY'deki en yaygın komorbiditenin HT (%80) olduğu, bunu takiben sırasıyla kronik böbrek hastalığı (KBH) (%52), KAH (%44), AF (%34), akciğer hastalıkları (%33), DM (%22-24), anemi (%22) olduğu belirtilmiştir. KEFKY hastalarının %33'ünün ise obez olduğu gösterilmiştir (4). Hem KEFKY hem DEFKY'de eşlik eden komorbidite sayısının prognozda anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmektedir (29). KEFKY'de, DEFKY'ye oranla daha fazla sayıda komorbidite olduğu, 5 veya daha çok komorbiditeye sahip olan hasta sayısının yaklaşık %50 olduğu rapor edilmiştir (30).

#### **2.1.4. Sınıflandırma**

Kalp yetmezliği şiddetinin belirlenmesinde 4 tür sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. Bunlardan ilki KY'yi yapısal kalp hastalıkları ve semptomlar açısından ele alan Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan Kardiyoloji Koleji (AHA/ACC)'nin yaptığı sınıflamadır. İkincisi, semptomatik ciddiyet ve fiziksel aktivite düzeyine göre New York Kalp Cemiyeti (NYHA)'nin yaptığı fonksiyonel sınıflandırmadır. Üçüncüsü, akut koroner sendromda gelişen akut KY'deki miyokardiyal hasarın derecesini gösteren

Killip sınıflamasıdır. Dördüncü sınıflandırma sistemi ise ESC'nin 2016'da yayınladığı kılavuzda önerdiği sınıflamadır.

2012 yılında yayınlanan ESC KY kılavuzunda, LVEF  $\leq$  %35 olanlar DEFKY ve LVEF  $>$  %50 olanlar KEFKY olarak 2 gruba ayrılmıştır. Aradaki (LVEF %35-50) hastalar gri alan olarak ifade edilmiş fakat sınıflandırmaya dahil edilmemişti (17). ESC 2016 KY kılavuzunda ise LVEF %40-49 arasında olanlar sınıflandırmaya dahil edilmiş ve orta düzey EF'li KY olarak isimlendirilmiştir (**Tablo 1**) (2).

**Tablo 1.** ESC 2016 Kalp Yetmezliği Kılavuzu'na göre yapılan sınıflandırma (2)

		Kalp Yetmezliği Tipi		
		DEFKY	Orta düzey EF'li KY	KEFKY
Kalp yetmezliği kriterleri	1	Semptomlar± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular
	2	LVEF $<$ %40	LVEF: %40-49	LVEF $\geq$ %50
	3	-	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri a) Altta yatan yapısal kalp hastalığı b) Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri a) Altta yatan yapısal kalp hastalığı b) Diyastolik disfonksiyon

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KY: Kalp yetmezliği, NP: Natriüretik peptid, DEFKY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, KEFKY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

### 2.1.5. Fیزیopatoloji

Kalp yetmezliği önceleri izole bir pompa yetersizliği olarak tanımlanmaktayken günümüzde kalp, beyin, böbrekler ve vasküler yatak aktivasyonunun bir arada rol aldığı nöroendokrin sendrom olarak ifade edilmektedir (31).

Kalp yetmezliği miyokardın herhangi bir nedenle bir strese veya hasara maruz kalmasıyla başlar ve ilerler. Bu hasar zaman geçtikçe kalbin pompalama kapasitesini

azaltır. Etyolojiye bağılı olarak hasar, akut ya da yavaş bir şekilde gerçekleşebilir. Başlangıçtaki hasar ile semptomların ortaya çıkması arasında genellikle uzun bir süre geçer ve başlangıç hasarının belirlenmesi zor olabilir (32). Hasar sonrası kalbin pompalama kapasitesi düşerken, kalp adaptasyon mekanizmaları aracılığıyla sol ventrikül işlevlerini yerine getirmeye çalışır (33). Erken dönemdeki bu kompanse edici mekanizmalar yararlı gibi görünmekteyken kronik dönemde zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır (34).

Başlıca kompensasyon mekanizmaları şunlardır (32):

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal adaptasyon
3. Ventriküler yeniden şekillenme (remodeling)

Ventriküler remodeling dışındaki mekanizmalar başlangıç hasarından sonra erken dönemde aktive olurken yeniden şekillenme mekanizması uzun dönemde görülür ve kronik süreçteki adaptasyonda etkili olur (31).

Kalp yetmezliğinin başlangıç evresinde kardiyak debi azalmaya başlar. Buna bağılı olarak kardiyovasküler dolaşımı sağlamak üzere nörohormonal adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bunlar arasında sempatik sinir sistem (SSS) aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), arjinin-vazopressin, natriüretik peptidler ve bazı mediyatörler (adrenomedullin, nöropeptid Y vb.) sayılabilir. SSS aktivasyonu sonucu adrenerjik aktivite artmaktadır. Bu aktivitenin aşırı artışı miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmakta ve bu da miyofibrillerde kalsiyum toksisitesine neden olmaktadır. Bu süreç kardiyak hipertrofi ve fibrozise yol açar. SSS aktivasyonu ayrıca RAAS ve diğere nörohormonları da aktive edebilmektedir (32).

Kalp yetmezliği ilerledikçe renal kan akımının azalması ve SSS'nin böbrekleri uyarması ile jukstaglomeruler aparatın renin salgılanması artar. Artan renin karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojeni anjiyotensin I (AT I)'e çevirir. AT I de akciğerde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla aktif molekül olan anjiyotensin II (AT II)'ye dönüştürülür (35). AT II'nin sodyum ve tuz tutucu, vazokonstrüktör, proinflamatuvar ve profibrotik etkileri vardır. Ayrıca adrenal korteksin zona glomeruloza bölgesinden aldosteron salınımını ve hipofiz bezinden vazopressin

salınımını uyarmaktadır. Aldosteron, nefronlardan sodyum geri Emilimini arttırarak kan hacminin artışına neden olmakta ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek periferik direnci arttırmaktadır. AT II ve aldosteron, kronik dönemde kalp, böbrek ve diğer dokularda fibrozisi uyararak remodelinge neden olmaktadır (32, 34, 35).

Natriüretik peptidlerin (NP) nörohormonal adaptasyonda etkin rolleri vardır. Bunlardan bazıları siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılığıyla vazodilatasyon, SSS, AT II ve arjinin-vazopresinin kalp üzerine olan etkilerinin inhibisyonu ve nörohormonların hücre düzeyindeki zararlı etkilerinin önlenmesidir (36). NP'ler afferent renal arteryolde vazodilatasyon, efferent renal arteryolde vazokonstrüksiyon yaparak glomeruler filtrasyon oranını (GFR) arttırırken toplayıcı kanallardan cGMP vasıtasıyla sodyum Emilimini azaltmakta ve atılımını arttırmaktadır (37). ANP (Atriyal natriüretik peptid) ve BNP'nin, KY'de bu olumlu etkilerinin yanısıra hastalığın ayırıcı tanısı, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognozunun belirlenmesinde de önemli rol üstlenir (38, 39).

Kalp yetmezliğinde kronik hemodinamik strese bağlı gelişen adaptasyon mekanizmalarından biri de remodelingdir. Remodeling, kalbin boyut, şekil, yapı ve fonksiyonlarında oluşan değişikliklerdir. İlk aşamada kardiyak debiyi düzenlemek için yapılan kompensatuvar bir mekanizma olmasına rağmen uzun dönemde kalbe olumsuz etkileri vardır. Kardiyomiyosit ve ekstrasellüler matrikste değişiklikler sonrasında miyokardiyal fibrozis gelişerek remodeling meydana gelmekte ve bu da ilerleyici LV fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (31, 32, 40).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği patofizyolojisinde birçok mekanizmanın rol aynadığı bildirilmiştir. Bunlar genellikle diyastolik disfonksiyon ile bağlantılı bulunmuştur. Diyastolik disfonksiyon ile ilişkili kalpte yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir (41, 42). Fibrozis ve kardiyak miyositlerdeki hipertrofi, yapısal değişikliklerdendir (43, 44). Diyastolik disfonksiyondaki fonksiyonel değişiklikler ise LV gevşeme süresinin uzaması ve LV sertliğinin artışıdır. LV gevşeme süresindeki uzama, çeşitli nedenlerle (örneğin iskemi) adenozin trifosfat (ATP) azalmasına bağlı olarak sarkoplazmik retikuluma (SR)  $Ca^{++}$  alınamaması ve aktin-miyozin köprülerinin ayrılma süresinin gecikmesi sonucu gerçekleşmektedir. LV sertliği

ise myokardın kompliyans (uyum) yeteneğinin bozulmasına bağlıdır. Kalpte kollajen birikimi ve fibrozis artışı nedeniyle ekstrasellüler matriks değişikliklerine bağlı olarak kompliyans azalır ve LV sertliği artar (3, 45, 46).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin sıklığı yaşla artmaktadır. Yaşlanmayla birlikte damar yapısı, sol ventrikülün diyastolik sertliği artar. Ventriküler gevşeme ve diyastolik fonksiyonlar bozulur. Ayrıca yaşlanmayla kalp miyositlerinde apoptoz ve kollajen birikimiyle birlikte fibrozis artar, miyosit sayısı ise azalır. Kadınlarda yaşlanma ile damar yapılarında ve sol ventrikülde sertleşme, erkeklere göre daha sık ve hızlı bir şekilde gelişir (5, 28, 47). Obezite ve DM, KEFKY hastalarında sık görülmektedir. Beden kitle indeksi (BMI) artışı; DM, HT, AF, KAH için risk faktörüdür ve tüm bu faktörler KEFKY'nin de risk faktörleri arasında yer alır. DM'de mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen miyokardiyal fibrozis; kalpte kasılma ve gevşeme bozukluklarına, bu da hem sistolik hem diyastolik disfonksiyona yol açmaktadır. Ayrıca DM hastalarında sürekli hiperglisemi maruziyeti sonucu oluşan ileri glikasyon son ürünleri oluşumu miyokarda kollajen birikimini arttırarak ventriküler sertleşmeyi hızlandırmaktadır (5, 48).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, etyolojik kökenine göre hipertansif ve nonhipertansif olmak üzere 2 ana fenotipte tanımlanmıştır. En yaygın fenotip, HT'ye bağlı oluşan KEFKY'dir.

Messerli ve arkadaşları, hipertansif kalp hastalığını şiddetine göre 4 evrede incelemiştir (49):

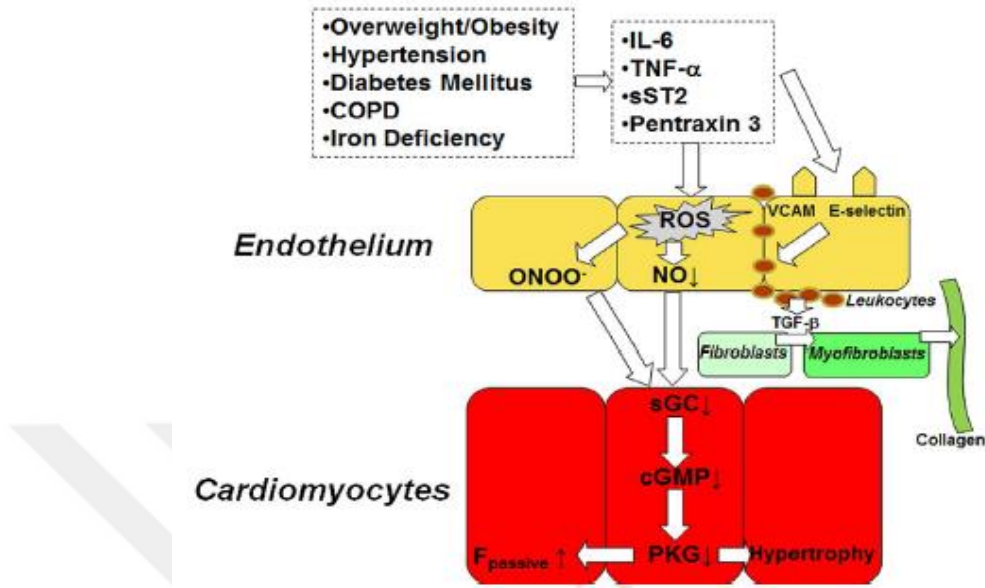
1. LV hipertrofi olmaksızın LV diyastolik disfonksiyon,
2. Konsantrik LV hipertrofisi ile birlikte LV diyastolik disfonksiyon,
3. Klinik KEFKY,
4. Dilate kardiyomiyopati ile seyreden DEFKY

Geleneksel patofizyolojik modele göre HT ve vasküler disfonksiyon; LV'de konsantrik hipertrofi, fibrozis ve diyastolik disfonksiyona neden olur. Bu süreç esnasında LA'da basınç artışı ve buna bağlı olarak sol atriyal remodeling gelişmektedir. LA'daki bu değişiklikler sistolik ve diyastolik disfonksiyonu kötüleştirir ve sonrasında AF'ye yol açabilir (50, 51). Atriyal fibrilasyon ve KEFKY'nin ortak bazı fizyopatolojik özelliklere

sahip olduğu bildirilmektedir (7). Bu iki hastalığın da temelinde diyastolik fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. KEFKY olan hastalarda AF, dekompanse KY'ye yol açabildiği gibi, KEFKY de AF için bir risk faktörü oluşturmaktadır (5, 27, 28).

Yeni önerilen patofizyolojik modelde, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin nedeni olarak HT, DM, obezite gibi komorbiditeler tarafından tetiklenen sistemik proinflamatuvar süreçler gösterilmektedir. Bu süreçlerin tetiklenmesiyle koroner mikrovasküler endotelial inflamasyon meydana gelmektedir. İnflamasyonun etkisiyle endotel hücreleri, reaktif oksijen metabolitleri (ROS) aracılığıyla nitrik oksiti (NO), peroksinitrite dönüştürerek NO etkinliğini azaltır, bu da soluble guanilat siklaz (sGC) aktivasyonunu azaltır. Böylece GTP'nin cGMP'ye dönüşümü azalır ve protein kinaz G (PKG) aktivasyonu da azalır. Düşük PKG aktivitesi, hücre iskelet proteini olan titinin hipofosforilasyonu ile miyositlerde sertliğe ve hipertrofi gelişimine neden olmaktadır. Endotel hücreleri, inflamasyonun etkisiyle adezyon moleküllerini (vasküler hücre adezyon molekülü [VCAM] ve E-selektin) açığa çıkartarak lökositlerin subendotelial bölgeye göçünü sağlamaktadır. Lökositler, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ )'yi salgılayarak myofibroblastlardaki kollajen sentezini tetiklemekte ve interstisyel fibrozise neden olmaktadır. Bu süreç sonunda meydana gelen ventriküler remodeling, LV sertliği ve diyastolik disfonksiyon KEFKY gelişimine yol açmaktadır (51) (**Şekil 1**).

Özetle yeni KEFKY modeli, geleneksel modelde öne sürülen LV'deki yükün artış mekanizması yerine, koroner mikrovasküler inflamasyon mekanizmasını öne sürmektedir (50, 51, 52). KEFKY ve KEFKY'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, KEFKY'de daha yüksek TNF- $\alpha$  (Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ ) reseptör düzeyi saptanmıştır. Bu sonuçlar da inflamasyonun KEFKY'de daha etkin bir rol oynadığını göstermektedir (53).



**Şekil 1.** KEFKY’de miyokardiyal disfonksiyon, remodeling ve önemli komorbiditeler. (51) COPD: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ROS: Reaktif oksijen metabolitleri, ONOO<sup>-</sup>: Peroksinitrit, NO: Nitrik oksit, VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü, TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü-β, sGC: soluble guanilat siklaz, cGMP: Siklik guanozin monofosfat, PKG: Protein kinaz G, sST2: soluble ST2

## 2.1.6. Kalp Yetmezliğinin Tanısı

**2.1.6.1. Belirti ve bulgular:** Kalp yetmezliğinin belirtileri ve bulguları **tablo 2'**de sunulmuştur.

### 2.2.6.2. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Parametreler

**A) Elektrokardiyografi (EKG) ve Holter Monitörizasyonu:** KY’de genellikle anormal EKG görülür. Ancak tanıda özgüllüğü düşüktür. EKG ayrıca KY etyolojisi hakkında bilgi sağlayabilir (Örneğin; sol ventrikül hipertofisi, geçirilmiş AMI) (54, 55). Holter monitörizasyonu ise KY’deki aritmilerin tespitinde ve aritmi yükünün belirlenmesinde faydalıdır (34).

**B)Telekardiyografi:** Kalp büyüklüğü ve akciğer parankiminin değerlendirilmesinde kullanılır (34). KY hastalarında pulmoner venöz konjesyon, ödem ve kardiyomegali varlığının gösterilmesinde yardımcı olabilir (56).

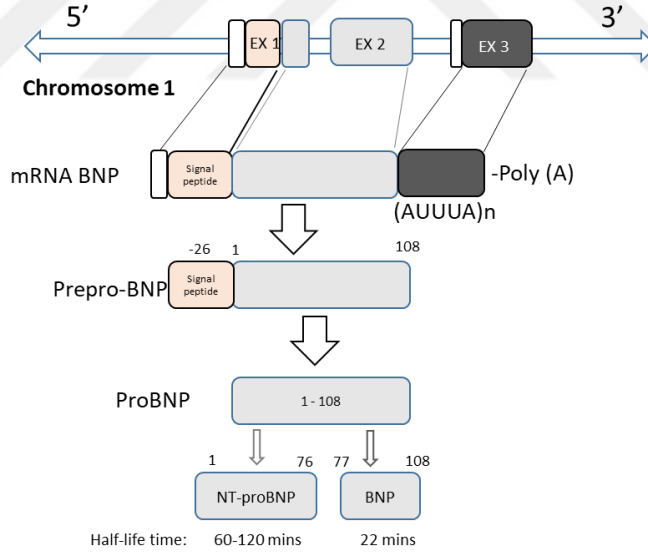
**Tablo 2.** Kalp yetmezliğinin belirti ve bulguları (17)

<b>BELİRTİLER</b>	<b>BULGULAR</b>
<b>Tipik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nefes darlığı</li><li>• Ortopne</li><li>• Paroksizmal noktürnal dispne</li><li>• Egzersiz toleransında azalma</li><li>• Halsizlik, yorgunluk</li><li>• Ayak bileği şişliği</li></ul>	<b>Daha özgül</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Juguler venöz basınçta artış</li><li>• Hepatojuguler reflü</li><li>• Üçüncü kalp sesi (Gallop ritmi)</li><li>• Kalp tepe vurusunun sola kayması</li><li>• Kalp seslerinde üfürüm</li></ul>
<b>Daha az tipik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gece gelen öksürük</li><li>• Hışıltı (wheezing)</li><li>• Kilo artışı (2 kg/hafta)</li><li>• Kilo kaybı (İleri KY’de)</li><li>• Şişkinlik hissi</li><li>• İştahsızlık</li><li>• Konfüzyon</li><li>• Depresyon</li><li>• Çarpıntı</li><li>• Senkop</li></ul>	<b>Daha az özgül</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)</li><li>• Akciğerlerde krepitasyon</li><li>• Plevral efüzyon</li><li>• Taşikardi</li><li>• Düzensiz nabız</li><li>• Taşipne (16 solunum/dk)</li><li>• Hepatomegali</li><li>• Assit</li><li>• Zayıflama (Kaşeksi)</li></ul>

**C) Ekokardiyografi (EKO):** KY şüphesinde yaygın olarak kullanılan, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilen ve kullanışlı bir tetkik olması nedeniyle tanıda önemli yer tutar (57). EKO kalp boşluklarının hacimleri, duvar kalınlıkları, kapak işlevleri, sağ ve sol kalp fonksiyonları, pulmoner arter basıncı hakkında bilgi verir (2). KY’deki hemodinamik ve morfolojik değişikliklerin tespit edilmesinde ve tedaviyi yönlendirmede invaziv ölçümlere eşdeğer olabilir (57). EKO’da tespit edilen LVEF, LV

boyutları ve kitlesi, diyastolik fonksiyonlar ve miyokardiyal performans indeksinin tespiti, KY'nin prognozu ile ilgili önemli bilgiler vermektedir (34).

**D) Laboratuvar bulguları:** KY'de laboratuvar parametreleri; hastalığın şiddetini belirlemek, eşlik eden hastalıkları tespit etmek, tedavi esnasındaki anormallikleri takip etmek ve düzeltilebilir sebepleri ortaya çıkarmak için kullanılır En önemli laboratuvar bulgularından biri NP yüksekliğidir (34). NP sisteminde 5 farklı peptid bulunur. Bunlar ANP, BNP, C tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptid (DNP), ürodilantindir (31). KY tanısında önemli yer tutan BNP başlıca ventriküller olmak üzere hem atriyum hem de ventriküllerden pre-proBNP şeklinde salgılır ve daha sonra proBNP'ye dönüşür. Oluşan ProBNP, N terminal-pro-BNP (NT-proBNP) ve BNP olarak iki kısma ayrılır (**Şekil 2**). BNP'nin yarılanma ömrü yaklaşık 22 dakika, NT-proBNP'nin ise 60-120 dakika arasındadır (58, 59, 60).



**Şekil 2.** NT-proBNP ve BNP sentez yolları ve yarılanma ömürleri

Natriüretik peptidler ventriküllerin volüm ve basınç yüklenmesi nedeniyle oluşan duvar gerilmesinde kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanan, diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkili polipeptidlerdir (34, 61). KY tanısı için EKO'nun hemen

yapılmadığı durumlarda başlangıç testi olarak NP'ler kullanılmaktadır. Normal NP düzeylerine sahip bireylerin KY olma olasılığı oldukça düşüktür (62, 63).

Kalp yetmezliği tanısında NP düzeyleri önemli bir belirteç olarak kullanılmasına rağmen bazı durumlar NP'nin tanısal etkinliğini azaltabilmektedir. NP düzeylerinin ileri yaşlarda artma eğilimi gösterdiği, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine böbrek fonksiyon bozukluğu ( $GFR \leq 60$  ml/dk) olanlarda NP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (64, 65, 66). NP düzeyi BMI ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla obez bireylerde daha düşük bulunacağı bunun da özellikle obez hastaların KY tanısında NP etkiliğini azaltacağı düşünülmektedir (67).

Kalp yetmezliği tanısında en sık kullanılan NP'ler; BNP ve NT-proBNP'dir. NP düzeylerinin KY tanısında etkinliği akut başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalarda farklılık gösterebilmektedir. Akut olmayan durumlarda normalin üst sınırı BNP için 35 pg/ml ve NT-proBNP için 125 pg/ml'dir. Akut durumlarda ise daha yüksek değerlerin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (BNP için 100 pg/ml ve NT-proBNP için 300 pg/ml). NP'lerin tanısal değerleri KEFKY ve DEFKY için benzerdir; fakat KEFKY'de DEFKY'ye kıyasla ortalama değerler daha düşük bulunmuştur (2, 66, 68).

BNP yaşla artmasına rağmen kardiyak patoloji olmayanlarda düzeyinin 20 pg/ml'yi geçmediği gösterilmiştir. KY derecesi arttıkça BNP düzeyleri de yükselmektedir. Hatta KY semptomları kendini göstermeden, hastalığın başında BNP seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Böylece tanısal olarak duyarlı bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (61).

### **2.1.7. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi**

Kalp yetmezliğinde tedavinin amaçları; morbidite ve mortalitenin azaltılması, hastalığın semptomlarının giderilmesi ve fonksiyonel durumun iyileştirilmesidir. Medikal tedavide; DEFKY'de  $\beta$ -blokerler, RAAS inhibitörleri (ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri), aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon) mortalite ve morbiditede belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak diüretikler ve digoksinin mortaliteye faydası gösterilememiş olup semptomları iyileştirmek için

kullanılır (2, 52, 69). DEFKY’de mortalite oranlarını düşüren tedaviler bulunmasına rağmen KEFKY’de henüz bulunamamıştır (3).

### **2.1.8. Kalp Yetmezliğinin Prognozu**

Hem KEFKY hem DEFKY yüksek mortalite hızı ile ilişkilidir. 1999 yılında tamamlanmış olan Framingham Heart Study adlı çalışmada tanı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi DEFKY’de 4.3 yıl, KEFKY’de ise 7.1 yıl olarak tespit edilmişti (70). Bunun gibi eski çalışmalarda DEFKY prognozunun KEFKY’ye göre daha kötü olduğu düşünülüyordu. Ancak son çalışmalarda ortalama yaşam sürelerinin farklı olmadığı bildirilmiştir (71).

KY’deki kötü prognostik kriterler şunlardır: İleri yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, ileri evre NYHA sınıfı, taşikardi, HT, aşırı sıvı yüklenmesi bulguları, düşük LVEF, LV dilatasyonu, ileri evre diyastolik disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon (PHT), düşük sodyum düzeyi, yüksek NP, adrenomedullin, renin aktivitesi, aldosteron, katekolamin, endotelin-1 ve vazopressin düzeyleri, eşlik eden AF, ventriküler aritmi, diyabet, anemi, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği varlığı, KY nedeniyle hastaneye yatış (72). KEFKY’de tüm nedenlere bağlı mortalite oranları 26-50 aylık bir izlemde % 13-23 arasında değişmektedir (52).

## **2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON**

### **2.2.1. Tanım ve Sınıflama**

Atriyal fibrilasyon, en sık görülen sürekli kardiyak ritm bozukluğudur (6). Atriyumların düzenli olmayan elektriksel aktivitesi sonucu gelişen, etkin atriyal kasılmanın kaybolması ile karakterize bir taşiaritmidir (73). AF; ani ölüm, KY ve hastaneye yatışlar nedeniyle kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmektedir. AF, tromboembolik olaylara neden olarak inme riskini arttırmakta, efor kapasitesini azaltarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Ayrıca KY prognozunu da kötü yönde etkilemektedir (6). Vasküler demans da dahil olmak üzere bilişsel fonksiyonel bozukluklar da AF’ye bağlı gelişebilmektedir. Bazı gözlemsel çalışmalarda

asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olabileceğini bildirilmektedir (74).

Klinik olarak AF, aritminin tablosuna ve süresine bağlı olarak ESC 2016 AF yönetimi kılavuzunda beş gruba ayrılmıştır (6):

1-İlk tanı AF: Aritmi süresi veya AF ile ilişkili semptomların varlığı ve şiddeti ne olursa olsun, daha önce teşhis edilmemiş olan AF'dir.

2-Paroksizmal AF: Çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanan AF tipidir. Ancak bazı ataklar 7 güne kadar devam edebilir ve 7 gün içinde kardiyoversiyonla veya kendiliğinden normal ritme döner.

3-Israrcı (persistan) AF: İlaçlarla ya da kardiyoversiyonla sonlandırılma gerektiren, 7 günden uzun süren AF tipidir.

4-Uzun süreli ısrarcı AF: Bir yıldan uzun süre ile ritm kontrol stratejisi uygulanan AF tipidir.

5-Kalıcı AF: Aritminin kalıcı olduğu hasta veya doktor tarafından kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritm kontrolü girişimleri, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi "uzun süreli ısrarcı AF" olarak yeniden adlandırılmaktadır.

### **2.2.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji**

Atriyal fibrilasyon prevalansı yaşla birlikte artış göstermekte olup 80 yaş ve üzerinde %10-17'dir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmektedir (75). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasındaki verilere göre ülkemizdeki prevalansı %1,25'tir (76).

Etyolojide en sık nedenler; HT, ileri yaş, kalp kapak hastalığı, KY ve KAH'dır. Bunun yanında obezite, ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, fizyolojik stres, kronik pulmoner hastalıklar, pulmoner emboli öyküsü, hipertiroidi ve enfeksiyonlar daha nadir nedenler arasında sayılmaktadır. Ayrıca DM ve KBY de AF oluşumu için risk faktörleridir (77, 78).

### 2.2.3. Atriyal Fibrilasyon Tanısı

**2.2.3.1. Belirti ve Bulgular:** AF tanısı olan hastalar klinik olarak asemptomatik olabilir. Ancak genellikle çarpıntı, dispne, baş dönmesi, yorgunluk, terleme gibi semptomlar bulunabilmektedir. Bununla beraber nadiren hemodinamiyi bozan pulmoner ödem ve senkop gibi ciddi durumlar da gözlenebilmektedir. Ayrıca hastalar tromboembolik olaylara bağlı inme ile de hastaneye başvurabilir (79).

#### 2.2.3.2. Tanısal incelemeler:

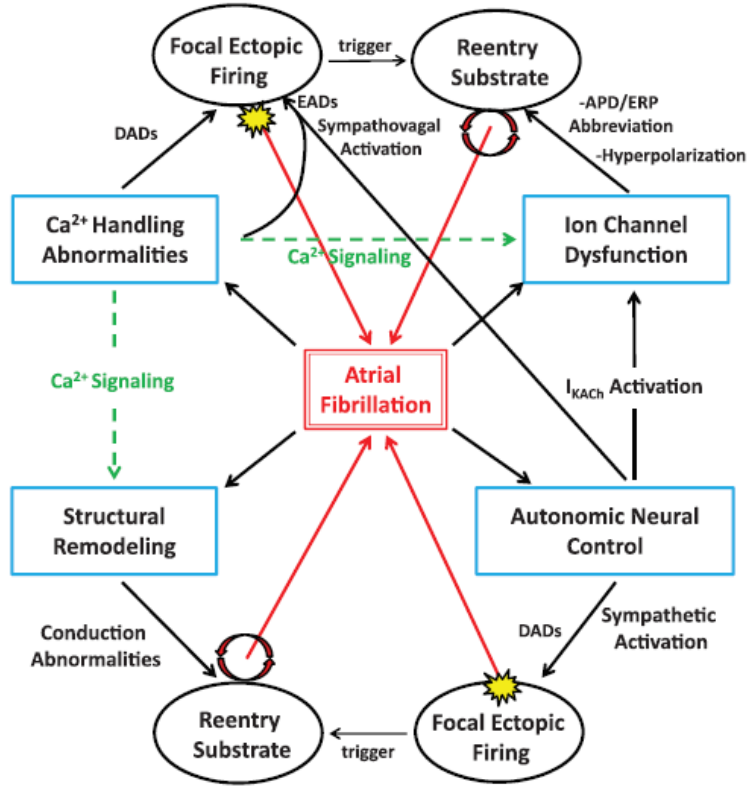
**a) Elektrokardiyografi ve holter monitorizasyonu:** AF tanısı EKG ve ritm holter ile konabilmektedir. Tipik olarak 3 karakteristik bulgusu vardır: 1- Düzensiz R-R aralıkları, 2- P dalgası yokluğu, 3- Düzensiz atriyal aktivite (6, 80). Atriyal fibrilatuar (f) dalgalar görülmekte ve atriyal hız genellikle 400-700 atım/dk arasındadır. İlaç tedavisi yokluğunda ventriküler atım genellikle 120-180 atım/dk arasında saptanabilmektedir (79). Holter monitörizasyonu ile paroksizmal AF şüphesi olan hastaların tanısı konulabilir ve kalıcı AF hastalarında kalp hızı takibi yapılabilir (81).

**b) Ekokardiyografi:** AF tanısı alan hastalarda risk sınıflaması ve yönetiminde önemli bir rol oynar. Transtorasik EKO, kalp yapısı ve işlevinin hızlı ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. Transözofageal EKO ile de LA ve sol atriyal appendikste (LAA) trombüs varlığı ve tromboembolik risk hakkında kesin bilgi edinilir (82).

**c) Laboratuvar bulguları:** NP'ler AF'ye neden olan mekanizmanın bir parçası olan miyokardiyal gerginlik ile orantılı olarak artmaktadır. Miyokardiyal fibrozis belirteçleri (ST2 ve Galektin vb.) atriyal yapısal anormalliklere işaret etmektedir. AF'de hsCRP (Yüksek duyarlıklı C-reaktif Protein) ve IL-6 (İnterlökin-6) düzeylerinin yüksek bulunması, AF patofizyolojisinde inflamatuvar mekanizmanın da rol oynadığını düşündürmektedir (83, 84). MR-proADM ve CT-proET-1 (C-terminal-proendotelin-1) gibi daha yeni biyobelirteçler, vasküler homeostazın merkezi hormonlarının aktivitesini yansıttıkları için AF'de yüksek bulunmuştur (85).

**2.2.3.3. Fizyopatoloji:** AF birbiri içine geçmiş kompleks mekanizmaların tetiklediği fokal ektopik ateşleme ve reentry halkaları oluşumu nedeniyle meydana gelmektedir. AF oluşumunda 4 ana mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (86) (Şekil 3) :

- 1- Yapısal remodeling
- 2- Otonomik nöral regülasyon bozukluğu
- 3-  $Ca^{+2}$  kullanım bozukluğu
- 4- İyon kanal disfonksiyonu



**Şekil 3.** Atriyal fibrilasyon patofizyolojisi (86). APD: Aksiyon potansiyeli kısalması, ERP: Efektif refrakter periyod, EADs: Erken afterdepolarizasyonlar, DADs: Gecikmiş afterdepolarizasyonlar.

Fokal ektopik ateşlemenin en sık nedeni gecikmiş afterdepolarizasyonlardır (DADs). Ancak bazen erken afterdepolarizasyonlar (EADs) da fokal ektopik ateşlemeye neden olabilmektedir. Reentry halkalarının oluşumuna neden olan faktörlerin ise yapısal remodeling sonucu meydana gelen iletim anormallikleri, iyon kanal disfonksiyonu ve fokal ektopik ateşleme mekanizması olduğu düşünülmektedir (86).

Hipertansiyon, KY, DM, obezite, yaşlanma gibi birçok faktör atriyal fibrozisi tetikleyerek yapısal remodelinge neden olur. Atriyal fibrozis sonucu oluşan aşırı hücre dışı matriks proteini birikimi, kardiyak kas demetlerinin devamlılığını kesintiye uğratarak iletim bariyerlerinin oluşumuna yol açar ve bu da iletimin yavaşlamasına neden olmaktadır. Fibrozis fibroblast sayısını artırır ve özelliklerini değiştirir. Kardiyomiyositlerle etkileşen fibroblastlar kardiyomiyositlerin elektrofizyolojik davranışını değiştirmektedir. Bu da iyon kanalı fonksiyon bozukluğuna neden olarak aksiyon potansiyeli ve efektif refrakter periyod (ERP) süresini kısaltır. Sonuçta bu mekanizma AF'nin sürdürülmesinde ve kalıcı hale gelmesinde etkili olmaktadır (86).

Atriyal fibrilasyonun devamlılığına neden olan bir diğer mekanizma da kalbin değişmiş otonomik fonksiyonudur. Bu etki sempatik (adrenerjik) aracılı  $Ca^{+2}$  yüklenmesi, gecikmiş ve erken afterdepolarizasyonların tetiklenmesi ve parasempatik (vagal) aracılı aksiyon potansiyeli süresinin kısalması (APD) ile gerçekleşmektedir (86).

Atriyal fibrilasyon gelişiminde inflamasyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir (87). İnflamasyonun; oksidatif stres, fibrozis, trombogenez de dahil olmak üzere AF ile ilişkili patolojik süreçlerde etkili olduğu bildirilmiştir (88). Bu alanda yapılan çalışmalar AF hastalarında inflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek bulunduğu göstermiştir (89). AF ablasyon tedavisi sonrası AF nüksü olmayan hastalarda fibro-inflamatuvar biyobelirteç (CRP [C-reaktif protein], IL-6 gibi) düzeylerinin düştüğü de gösterilmiştir (90).

Atriyal fibrilasyon komorbiditelerinin patofizyolojisinde de inflamasyonun etkili olduğu bilinmektedir. İnflamasyon, KY'de fibrozis, apoptozis ve hipertrofi ile ilişkili hücre sinyal aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu etki atriyal seviyede ortaya çıktığında AF'ye yakınlık oluşturmaktadır (88). İnflamatuvar bir mediyatör olan TNF- $\alpha$  düzeylerinin AF geçmişi olan KY hastalarında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (53). HT sistemik inflamasyonla ilişkili olup AF riskini arttırmaktadır (91). Miyokardiyal

inflamatuvar reaksiyonun pik yaptığı AMI'nin erken dönemlerinde AF gelişim riski yüksektir. KAH immünoinflamatuvar komponentlere sahip sistemik aterosklerozun bir parçasıdır (88). KAH hastalarında inflamatuvar bir belirteç olan IL-6 düzeyi yüksekliğinin AF gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (92).

Atriyal fibrilasyonda atriyal duvar stresi artmakta ve kalp debisi düşerek RAAS'ı aktive etmektedir. AT II aktivasyonu ile NADPH oksidaz (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz) üzerinden ROS oluşur. Bunun sonucunda hücre içi oksidatif stres artar. AT II ve ROS,  $Ca^{+2}$  tutulum bozukluğuna neden olarak atriyal kasılmanın azalmasına ve  $Ca^{+2}$  bağımlı sinyal mekanizmalarının aktivasyonuna neden olur. Ayrıca AT II, TGF- $\beta$  yolu üzerinden fibrozisi de tetiklemektedir. İnflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$  ve IL-6 vb.) ve ROS, NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)'yi aktive etmektedir. NF- $\kappa$ B aktivasyonu inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu arttırarak doku faktörü (TF) üretimini arttırır, trombogenez aktiflenir ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu fibrozis uyarılır. Ayrıca inflamatuvar sitokinler apoptozisi indükler ve buna fibroblastların aktivasyonu ile ekstrasellüler matriks birikimi eşlik eder. İnflamatuvar sitokinler ile artan NF- $\kappa$ B ve RAAS aktivasyonu sonucu hücre içi  $Ca^{+2}$ 'un aşırı artışı iyon kanallarının yeniden şekillenmesine neden olarak elektriksel remodelinge de yol açmaktadır. Yani inflamasyon ve fibrozis çeşitli sinyal yollarını kullanarak atriyal remodeling oluşumunda birlikte rol oynar (**Şekil 4**) (88, 93, 94, 95, 96, 97). Sonuç olarak inflamatuvar süreç ile birbirini tetikleyen NF- $\kappa$ B aktivasyonu, ROS üreten NADPH oksidaz aktivasyonu ve hücre içi  $Ca^{+2}$ 'un aşırı yüklenmesi AF substratının aktivasyonuna sebep olarak hem yeni AF oluşumu hem de oluşmuş olan AF'nin devamlılığı uyarılmış olur.



reseptörü belirlendi (99). Ardından Sugo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla ADM'nin başta endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücreleri olmak üzere birçok dokudan salgılandığı gösterildi (100, 101, 102).

### 2.3.2. ADM Gen ve Protein Yapısı

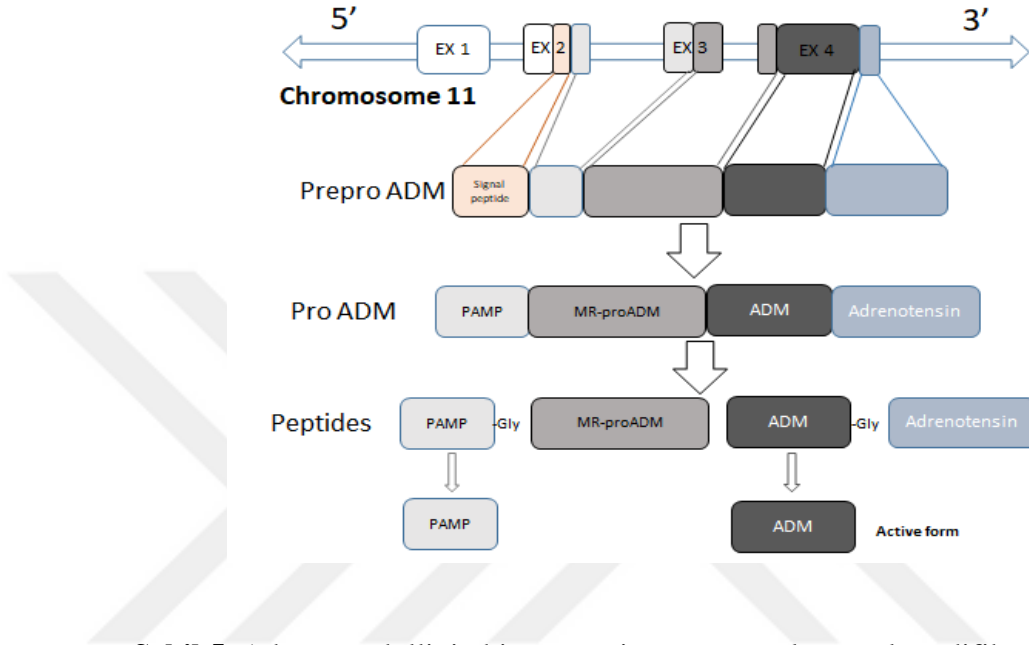
İnsan ADM'si, 16 ve 21 kalıntıları arasında tek bir disülfid bağına sahip, karboksi terminalinden amidlenmiş tirozin aminoasidi içeren 52 aminoasitli bir peptiddir. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile biyolojik olarak benzerlik gösterdiği için kalsitonin/CGRP/amilin peptid ailesine dahil edilmiştir (8).

Adrenomedullin geni lokusu 11. kromozomda yerleşmiş olup, 3 intron ve 4 ekzon bölgesine sahiptir. ADM geninin 5' ucunda TATA, CAAT, GC kutuları gibi transkripsiyonda görev alan çeşitli alanlar, nükleer faktör-İnterlökin-6 (NF-IL-6) ve aktivatör protein-2 (AP-2) gibi bölgeler yer alır (15). AP-2 bölgesi protein kinaz C (PKC) ve cAMP aktivasyonunda rol oynarken (103), NF-IL-6 bölgesi akut faz proteinlerinin bağlandığı bölgedir. IL-1 $\alpha$  (İnterlökin-1 $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  (İnterlökin-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  gibi sitokinler NF-IL-6 bölgesine bağlandığında ADM üretimi uyarılır ve böylece inflamasyon bölgesinde kan akımı artışı sağlanmış olur (104).

### 2.3.3. Sentez ve Sekresyonu

Adrenomedullin öncülü, 185 aminoasitten oluşan ve amino terminalinde 21 aminoasitlik bir sinyal peptid içeren preproadrenomedullin molekülüdür. Bu molekülün N-terminalinden 21 aminoasitli peptidin ayrılmasıyla önce 164 aminoasitli proadrenomedullin (proADM) molekülü oluşur (13, 98). Oluşan proADM, aktif formlar olan proadrenomedullin N-terminal 20 peptid (PAMP) ve ADM'yi oluşturmak üzere granüllü endoplazmik retikulumla gider. ADM, öncülünden 2 aşamalı bir enzimatik reaksiyonla üretilir. İlk olarak inaktif bir ara form olan 53 aminoasitli bir peptid olan glisinle uzatılmış ADM'ye (ADM-glisin) ayrılır (**Şekil 5**). Sonra bu olayı, bir C-terminal amid yapısı olan 52 aminoasitli aktif matür ADM'ye (ADM-matür) dönüştüren enzimatik amidasyon takip eder (105). PreproADM'den oluşan bir diğer fragman ise,

45-92. aminoasitleri içeren MR-proADM'dir. ADM'yi 4. ekson, MR-proADM'yi 3. ekson, PAMP'ı ise 2. ve 3. eksonlar kodlar (106, 107, 108).



Şekil 5. Adrenomedullinin biyosentezi ve posttranslasyonel modifikasyonu

### 2.3.4. Doku Dağılımı ve Metabolizması

Adrenomedullin ilk olarak feokromasitoma dokusunda keşfedilmiş olsa da daha sonra devam eden çalışmalarla vücudun çoğu dokusundan sentezlendiği tespit edilmiştir. Başlıca adrenal medulla, kardiyak miyositler, böbrek tubul ve glomeruler mezengial hücreleri, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, hipotalamus nükleusları, akciğer epitel hücreleri, gastrointestinal sistem hücreleri ve endokrin hücreler tarafından sekrete edildiği gösterilmiştir. Ayrıca kan, idrar, ter, amniyon sıvısı, beyin omurilik sıvısı, anne sütü, tükürük gibi vücut sıvılarında da bulunduğu saptanmıştır (14, 15, 16). ADM böylelikle hem dolaşımda yer alan bir hormon, hem de geniş yelpazede görevli lokal parakrin aracı bir molekül olarak ifade edilmektedir (16).

Kitamura ve arkadaşlarının, dokulardaki ADM mRNA dağılımını inceledikleri çalışmada, en yüksek ADM düzeylerini adrenal medulla, kardiyak ventriküller, akciğer

ve b6brekte tespit ettiklerini açıklamışlardır (13). Ayrıca t6m6r h6crelerinde de ADM'nin sekrete edildiği g6sterilmiştir (109).

Dolaşımdaki ADM'nin metabolizması hızlı olup yarılanma 6mr6 yaklaşık 20 dakikadır (110). ADM'nin depolanmayıp s6rekli sekrete edildiği 6ne s6r6lmektedir (111, 112). Fakat pankreas sekretuvar gran6llerinde ve adrenal medulla h6crelerinde depolandığını savunan çalışmalar da mevcuttur (113). ADM'nin sirkadyen varyasyonu olmadığı, plazma seviyelerini cinsiyet ve yaş etkilemediği bildirilmiştir (114, 115).

Kitamura ve arkadaşları, ADM 6l6m6 için geliştirdikleri radyoimmunoassay y6ntemiyle sağlıklı bireylerde plazma ADM d6zeylerinin 3.3 pmol/L olduğunu bildirmişlerdir (116). Sonrasında yapılan bazı araştırmalarda sağlıklı g6n6ll6lerde ortalama plazma ADM konsantrasyonları 2–4 pmol/L (116, 117, 118, 119) ve 8 pmol/L (120) olarak bildirilmiştir. İdrar konsantrasyonları plazmadakinden 6 kat daha y6ksek bulunmuştur (118).

Dolaşımdaki ADM, spesifik olarak adrenomedullin bağlayan protein-1 (AMBP-1) adı verilen kompleman fakt6r H tarafından taşınır ve bu da imm6nometrik analizi zorlaştırmaktadır (121). ADM 6l6m6n6n teknik olarak zor olması, g6venilir 6l6m6n neredeyse imkansız olması ve dolaşımdan hızla temizlenmesi nedeniyle aktif ve unstabil peptid olan ADM seviyelerini doğrudan yansıtan MR-proADM testi geliştirilmiştir (15, 108, 122, 123, 124). MR-proADM, ADM'den daha uzun bir yarı 6mre sahip, ADM'nin tersine inaktif ve stabil bir fragmandır (125).

ADM'nin 6nce metalloproteazlar, ardından aminopeptidazlar etkisiyle bozulduğu tespit edilmiştir (126). ADM'nin metabolize edildiği ana dokunun akciğerler olabileceği ileri s6r6lm6řt6r (14).

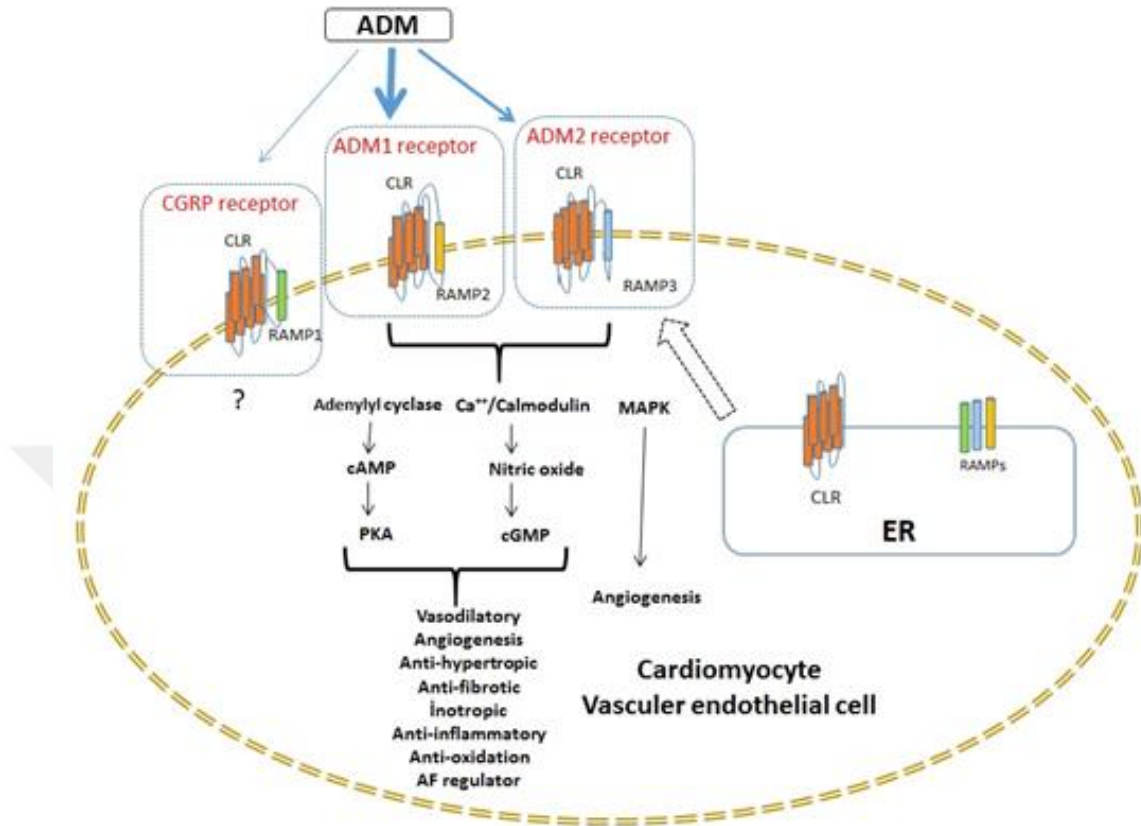
### **2.3.5. Resept6r Etkileşimleri ve Sinyal yolakları**

Adrenomedullin dokudaki etkilerini resept6r aktivitesini modifiye edici protein (RAMP) ailesi (RAMP1, RAMP2, RAMP3) yardımıyla kalsitonin resept6r benzeri resept6r (CLR) aracılığıyla g6sterir (127). **şekil 6**'de g6sterildiği gibi RAMP'lar, CLR ile birleşerek CGRP ve ADM resept6rlerini oluştururlar. RAMP'lar CLR'lerin h6cre membranına taşınmasına ve tutunmasına aracılık eden şaperonlar olarak g6rev alırlar

(127, 128) ve aynı zamanda RAMP'ların G protein-bağlı reseptör (GPCR) fonksiyonları üzerinde güçlü bir etkisi vardır. CLR/RAMP1 kompleksi bir CGRP reseptörü olarak işlev görürken, CLR/RAMP2 (ADM1 reseptörü) ve CLR/RAMP3 (ADM2 reseptörü) bir ADM reseptörü olarak çalışır. CGRP keşfedilen en güçlü vazodilatatör peptiddir ve ilk araştırmalar, ADM'nin, CGRP ile ortak birçok kardiyovasküler etkiye sahip olduğunu göstermiştir (15).

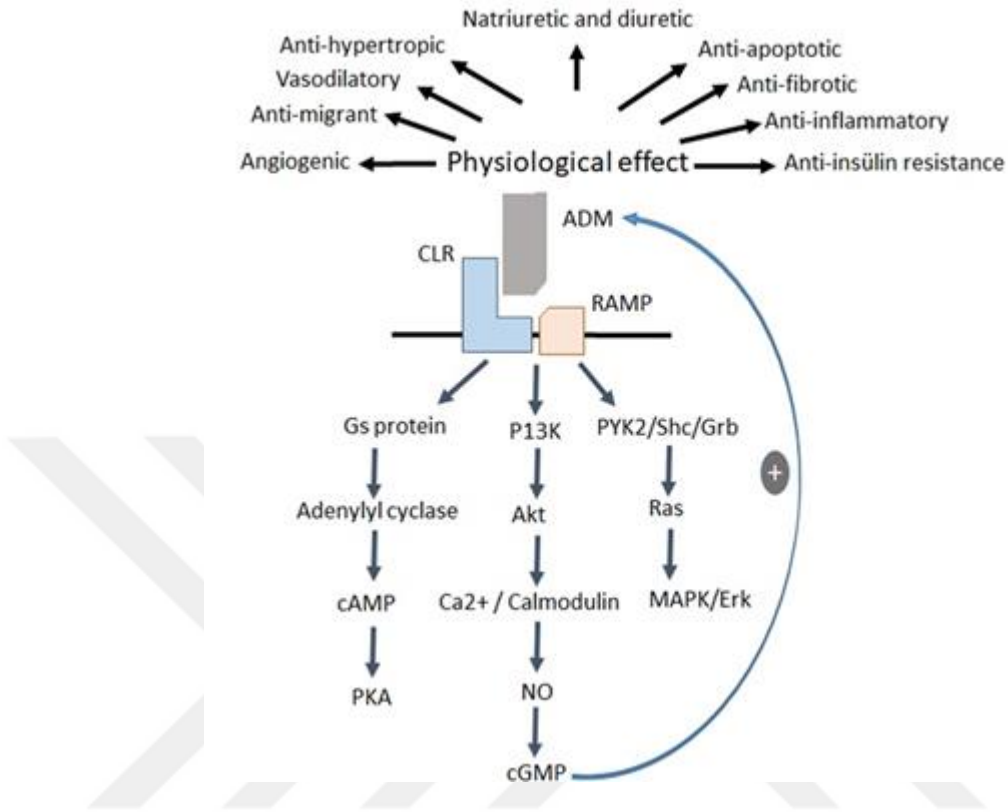
CLR/RAMP2 (ADM1 reseptörü), ADM'ye CLR/RAMP3'ten (ADM2 reseptörü) daha spesifiktir. RAMP2 ve RAMP3'ün doku dağılımları farklıdır ve gen ekspresyonları, ADM1 ve ADM2 reseptörleri tarafından gerçekleştirilen patofizyolojik etkilerde farklı şekilde değişmektedir. ADM1 reseptörü, fetal kardiyovasküler sistemin gelişimi için çok önemlidir ve çeşitli vasküler hastalıklara karşı etkili şekilde koruyabilir. ADM2 reseptörlerinin ise, yaşlılıkta normal vücut ağırlığını korumada ve bağışıklık fonksiyonunda önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (129).

CLR ve RAMP'ların tüm bileşenlerinin kültürlenmiş sıçan kardiyomiyositlerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. AT II ve endotelin-1'in, neonatal sıçanların kültürlenmiş kardiyomiyositlerinde RAMP3 ekspresyonunu uyardığı; fakat AT II'nin, RAMP2'yi değiştirmezken, endotelin-1'in RAMP2'yi azalttığı gösterilmiştir (130, 131). IL-1'in kültürlenmiş neonatal sıçan kardiyak fibroblastlarında CLR, RAMP2 ve RAMP3 ekspresyonlarını arttırdığı gözlemlenmiştir (132).



**Şekil 6.** Kardiyomiyosit ve vasküler endotel hücresindeki ADM reseptör sisteminin şematik gösterimi. CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid, CLR: Kalsitonin reseptör benzeri reseptör, RAMP: Reseptör aktivitesini modifiye edici protein, MAPK: Mitojen aktive eden protein kinaz, cAMP: siklik adenozin monofosfat, PKA: Protein kinaz A, cGMP: siklik guanozin monofosfat, ER: endoplazmik retikulum.

Adrenomedullin birincil olarak cAMP sinyal yolağını (133) kullanıyor olsa da bunun dışında NO/cGMP sinyal yolağı (134), fosfotidilinozitol 3-kinaz/Akt bağımlı yol (135), ATP duyarlı K kanal aktivasyonu (136), mitojen aktive eden protein kinazlar (MAPK) (137), c-fos ekspresyonu (138) gibi başka sinyal yolaklarını da kullanmaktadır. ADM; NO/cGMP ileti yolu aracılığıyla hem vazodilatatör etki hem de hücrelerde proliferasyonu, apoptozu, mitozu ve oksidatif stresi inhibe edici etkiler göstermektedir (139, 140). ADM'nin endotel fonksiyonunda MAPK yolu üzerinden hücre çoğalmasını düzenleyerek etkili olduğu belirtilmektedir (137) (**Şekil 7**).



**Şekil 7.** Adrenomedullinin ana sinyal yolları ve fizyolojik etkileri. ADM: Adrenomedullin, CLR: Kalsitonin reseptör benzeri reseptör, RAMP: Reseptör aktivitesini modifiye edici protein, Gs: Stimülâtör G proteini, cAMP: siklik adenozin monofosfat, PKA: Protein kinaz A, P13K: Fosfoinozid 3 kinaz, NO: Nitrik oksit, cGMP: siklik guanozin monofosfat, MAPK: Mitojen aktive eden protein kinaz, Erk: Ekstrasellüler sinyal regüle edici kinaz.

### 2.3.6. Biyolojik etkileri

Adrenomedullinin ilk olarak kardiyovasküler etkileri ortaya çıkarılmış olsa da yapılan çalışmalarla hem dolaşımında hem dokularda yaygın etkisi olduğu anlaşılmıştır. Otokrin ve parakrin şekilde etki eden hem bir hormon hem de bir sitokin (genellikle "hormokin" olarak adlandırılır) olarak hareket edebilmektedir (141). ADM vasküler tonus ve kan basıncı kontrolünden antimikrobiyal, natriüretik, diüretik etkilere kadar geniş bir yelpazede role sahiptir (Şekil 7).

**2.3.6.1. Vasküler etkileri:** ADM, hem sistemik dolaşım hem de serebral, pulmoner ve renal dolaşım üzerinde güçlü bir vazodilatatör etkiyle vasküler rezistansı düşürür ve kan akımında artışa neden olur. Hem insanlarda hem de farelerde, intravenöz ADM infüzyonu periferik direnci azaltarak kan basıncını düşürmektedir (143). Vazodilatasyonun vasküler düz kas hücrelerindeki reseptöre bağlanarak cAMP aracılığıyla olduğu öne sürülmüştür (144). Bu yolda adenilat siklazın uyarılmasıyla cAMP artışı olur ve ardından protein kinaz A'nın aktivasyonu sağlanır (cAMP/PKA sinyal yolağı) (145). Diğer yandan ADM endotel hücrelerindeki reseptörüne bağlanıp NO seviyesini yükselterek de vazodilatasyona katkı sağlar (9). ADM fosfoinozitol 3 kinaz (PI<sub>3</sub>K) aktivasyonu ile Ca<sup>++</sup>/kaldmodulin-bağımlı yolu aktive ederek, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın fosforilasyonuna ve NO üretimi artışına neden olur (135). Ardından guanilat siklaz uyarılarak cGMP bağımlı protein kinazın (Protein kinaz G) aktivasyonu ile cGMP'yi artırır (NO/cGMP/PKG sinyal yolu) (146). ADM ayrıca K<sup>+</sup>-ATP kanallarını aktive ederek de vazodilatasyonda görev alır (147).

Adrenomedullinin, koroner arter vasküler düz kas hücrelerinde AT II ile indüklenen migrasyonu, cAMP yoluyla inhibe ederek ateroskleroza karşı bir koruma sağladığı gösterilmiştir (148). Aterom plaklardaki makrofajlardan da sekrete edildiği saptanan ADM'nin makrofajlardan kemoatraktantların salınımını inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini ve göçünü engellediği, endotelin üretimini inhibe ettiği ve endotel hücrelerinin apoptozunu baskıladığı gösterilmiştir. ADM'nin bu etkilerle aterogenezi inhibe ettiği düşünülmektedir (149). Ayrıca anjiyogenezi uyararak endotel hücre çoğalmasını ve zarar gören vasküler endotelin yenilenmesini de sağlamaktadır (150). ADM'nin vasküler düz kas hücrelerindeki etkisinin iki şekilde olduğu düşünülmektedir. ADM, ortamda bir uyarıcı olmadığında vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarırken; PDGF (Platelet kaynaklı büyüme faktörü)'nin indüklediği çoğalmayı inhibe etmektedir (12).

Sistemik HT hastalarında ADM seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. HT evresi ilerledikçe ve hedef organ hasarı şiddetiyle korele olarak yükseldiği gösterilmiştir (151, 152). Bir çalışmada sıçanlara ADM verilmesinin arteriyel basınç üzerine etkisi olmadığı, ancak diyastol sonu basıncı azalttığı saptanmıştır (153). Antihipertansif tedavinin

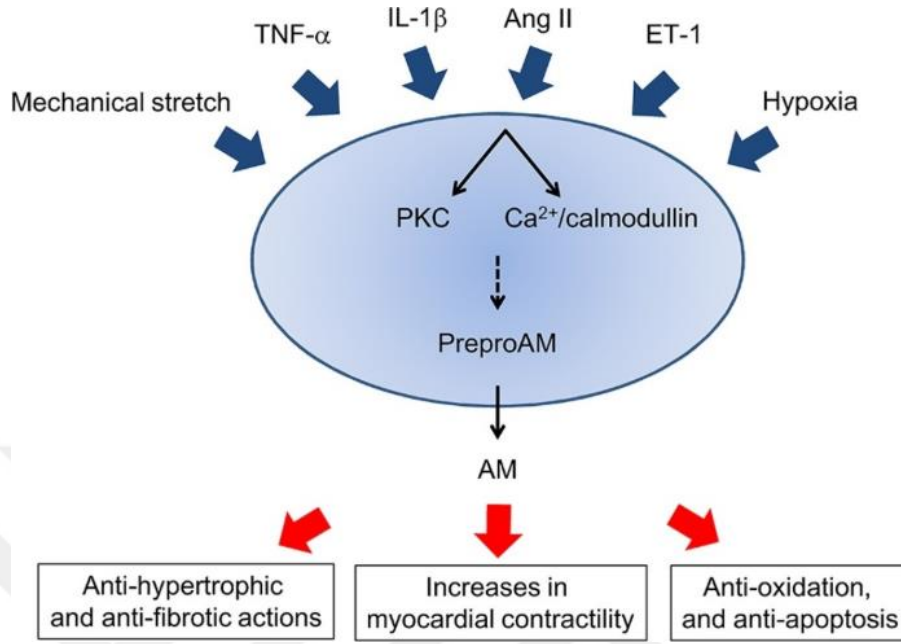
etkilerinin araştırıldığı iki farklı çalışmanın birinde kalsiyum kanal blokleri, diğerinde de ACE inhibitörü tedavisinin kan basıncını düşürdüğü fakat ADM seviyesini etkilemediği gösterilmiştir (152, 154). Buna karşın birçok çalışmada HT hastalarının plazma ADM düzeylerinde büyük bir artış ve antihipertansif tedavi sonrası kan basıncında ve ADM düzeyinde düşüş gözlenmiştir (155, 156, 157, 158).

**2.3.6.2. Kardiyak etkileri:** Adrenomedullin vazodilatör etkiyle sistemik vasküler direnci azaltır ve buna bağlı olarak ard yükün azalması refleks taşikardiye tetikler (143). Ayrıca koroner vazodilatasyon ile koroner kan akımı artar, bu da kardiyak debiyi artırır (159). HT'de ADM'nin artması natriüretik ve diüretik etki ile miyokard yüklenmesini ve miyokardiyal hipertrofiyi azaltarak kardiyoprotektif etki sağlamaktadır (128).

Kardiyak ventriküllerin, ADM üretim yerlerinden biri olduğu kanıtlanmıştır (110, 160, 161) ve üretilen ADM miktarı, sol ventrikülün diyastol sonu basıncı ile doğru orantılıdır (161). Ayrıca arginin-vazopressin infüzyonu ile indüklenen kalpteki aşırı yüklenmenin, AT II'den bağımsız olarak, atriyum ve ventriküldeki ADM mRNA'sını uyardığını bildirilmiştir (162).

Adrenomedullin, pek çok sitokin ve mediyatörün düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Başta homeostaz ve vasküler tonusun korunması olmak üzere birçok mekanizmada kritik öneme sahiptir. ADM'nin önemi sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin yukarı ve aşağı regülasyonundaki merkezi rolüyle ve sitokin üretimi üzerindeki kendi uyarıcı ve inhibitör etkisiyle gösterilmiştir (163). ADM üretimi, kardiyak miyositlerdeki TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından kuvvetle uyarılır (102, 164). Ayrıca, AT II (165) ve endotelin-1 (130) gibi vazoaktif peptidler ve hipoksi de (166, 167) ADM sentezini uyarmaktadır (**Şekil 8**).

Tsuruda ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada kültürlenmiş ventriküler miyositlerin mekanik gerilmesinin ADM sentezini arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, gerilme kaynaklı ADM sentezinin, AT II tip 1 reseptör antagonisti tarafından kısmen bloke edildiği de saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ADM'nin kardiyomiyosit hipertrofisini inhibe ettiği de gösterilmiştir (168).



**Şekil 8.** ADM'yi uyaran faktörler ve ADM'nin aracılık ettiği etkiler (128)

Adrenomedullinin doğrudan kardiyak inotropik etkiye sahip olup olmadığı konusunda çelişkili raporlar vardır. İzole sıçan kalp preparasyonlarında hem pozitif (169) hem de negatif (170) inotropik eylemler gösterilmiştir. Dışarıdan ADM verildiğinde peptidin beta-adrenerjik reseptör sistemi ile negatif etkileşimde olduğu ve miyokardiyal kontraktiletiyi azalttığı gösterilmiştir (171). ADM'nin, kardiyak hipertrofiyi doz bağımlı bir şekilde cAMP yoluyla inhibe ettiği bildirilmiştir (172). Sato ve arkadaşları, ADM'nin antihipertrofik etkisinin, sadece cAMP-PKA sinyal yolu ile açıklanamayacağını, ek olarak ADM'nin indüklediği c-fos mRNA ve aktivatör protein 1 DNA yoluyla da gerçekleştirebileceğini bildirmişlerdir (138).

Adrenomedullinin kalbin yapısal bütünlüğünü sağlamada önemli rol oynayan fibroblastlar üzerinde miyositlere göre daha etkin rol oynadığı gösterilmiştir (173). Bu çalışmada miyositlerde endotelin-1 ile indüklenen protein sentezinin dışarıdan verilen ADM tarafından hafif ama anlamlı şekilde yükselmiş olduğu, kardiyak fibroblastlarda ise ADM'nin, hem bazal hem de AT II ile uyarılmış koşullar altında doza bağlı bir şekilde DNA sentezini ve kollajen üretimini açıkça inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı

çalışmada ADM'nin fibroblastlar üzerindeki etkilerini muhtemelen cAMP'ye bağlı bir yol aracılığıyla gösterdiği saptanmıştır. ADM'nin kardiyak remodeling sürecinde, özellikle fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini baskılayarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Tsuruda ve arkadaşları da benzer şekilde fibroblastlarda AT II veya endotelin-1 ile uyarılan proliferasyonu ve kollajen sentezini inhibe ettiği, ayrıca TGF- $\beta$  ile indüklenen miyofibroblast farklılaşmasını engellediğini bildirmişlerdir (174, 175).

Adrenomedullin AMI sonrası erken dönemde yükselerek 24-48. saatte en yüksek seviyeye ulaşır ortalama 4 hafta içinde normale dönmektedir (176). ADM seviyesinin AMI şiddetiyle korele olduğu ve yüksekliğinin prognozu etkilediği de öne sürülmektedir (177). ADM'nin koroner vazodilatasyon etkisiyle koroner kan akımını arttırdığı, antioksidan ve antiapoptotik etkisiyle kardiyak remodelingi baskıladığı, infarkt alanını daraltarak kardiyak iskemide koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (153, 178).

Plazma ADM düzeyi hem sistolik hem diyastolik KY'de yükseldiği ve diyastolik disfonksiyon şiddetiyle korele olduğu bildirilmiştir (179). Dışarıdan ADM verilmesi sıçanlarda kardiyak hipertrofidan KY'ye geçişi hafifletmiş ve KY olan olgularda sağkalımı arttırmıştır (180). KY olan sıçanlarda ADM infüzyonunun kardiyak ve renal etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; ADM'nin düşük dozda verilmesiyle idrar akımı ve üriner sodyum atılımının arttığı, yüksek dozda verilmesiyle de arteriyel kan basıncını düşürdüğü saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hem normal hem de KY olan sıçanlarda kardiyak debiyi anlamlı derecede arttırmış ve KY olan sıçanlarda sağ ventrikül ve atriyal basınçta azalmaya neden olduğu bulunmuştur (181).

Kalp yetmezliği hastalarında plazma ADM düzeyinin, NYHA sınıfı, ANP ve BNP düzeyleri ile pozitif, LVEF ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, plazma ADM düzeylerinin hastalık ciddiyeti ile orantılı olarak arttığını kanıtlamıştır (182). Kronik KY hastalarında yapılan bir çalışmada; MR-proADM'deki artışların NT-proBNP'ye ek olarak bağımsız bir mortalite öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (183). Yüksek MR-proADM düzeylerinin, akut ve kronik KY olan hastalarda daha yüksek mortalite ve morbidite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve MR-proADM'nin en yüksek ölüm riskine sahip hastaları tanımlamak için belirlenmiş diğer belirteçlerden daha iyi

performans gösterebileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle KY olan hastaların rutin tetkiklerine ADM veya MR-proADM ölçümlerini dahil etmenin faydalı olabileceği belirtilmiştir (184).

**2.3.6.3. Diğer etkileri:** PHT'da plazma ADM seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir (185). Dışarıdan ADM infüzyonu yapıldığında vazodilatasyon etkisiyle pulmoner arter basıncında azalma ve sağ ventrikül hipertrofinin hafiflemekte olduğu görülmüştür (159). Ayrıca histamin ve asetilkolin etkisiyle meydana gelen bronkokonstrüksiyonu engellediği de bildirilmiştir (186).

Adrenomedullinin idrardaki seviyesinin kandaki seviyesinden 6 kat daha fazla olması nedeniyle dolaşımdaki ADM'nin böbrekler tarafından da temizlendiğini ve idrarla atılımının glomeruler filtrasyondan ve/veya böbrek üretiminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (118). NO aracılığıyla renal vazodilatasyonu sağlayarak ve renal sodyum geri emilimini azaltarak renal kan akımını ve glomeruler filtrasyonu artırır, böylece diüretik ve natriüretik etki göstermektedir (9, 10).

Adrenomedullinin böbrekteki mezangiyal hücrelerde PKA-cAMP sinyal yolunu aktifleyerek ROS oluşumunu ve glomerüllerde hücre çoğalmasını inhibe ettiği, vasküler düz kas hücreleri ve mezangiyal hücrelerde MAPK aktivasyonunu inhibe ederek mitogenezi baskıladığı gösterilmiştir. Bu şekilde glomerul hasarını baskılayarak renal korumaya katkı sağlamaktadır (187).

Adrenomedullin böbreğin endokrin fonksiyonunda da önemli role sahiptir. ADM'nin renin salınımı üzerine çift yönlü etkisi olduğu düşünülmektedir. İzole sıçan böbreğinde renin salınımının ADM ile doz bağımlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu etkinin ADM'nin hipotansif etkisine sekonder olarak jukstaglomeruler granuloza hücrelerinden renin salgılanmasını artırarak plazma renin seviyelerini yükseltmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (188). Buna karşılık ADM'nin sürekli infüzyonunun hipotansif plazma renin aktivitesini düşürdüğü şeklinde de çalışmalar vardır (189). KBY hastalarında plazma ADM seviyelerinin, volümü yansıtan ANP ile korele olarak yükseldiği saptanmıştır (190).

Adrenomedullin ve reseptörleri santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Özellikle hipoksi durumunda kortikal nöronlarda, endotel hücrelerinde ve perivasküler

alandaki artışı gösterilmiştir. İskemide serebral damarlardaki vazodilatör etkisine ek olarak nörotransmitter/nöromodulator/nörohormon veya sitoprotektif bir faktör görevi üstlendiği düşünülmektedir (191). Hipertansif sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ADM infüzyonunun orta serebral arter tıkanıklığı sonrası bölgesel kan akımını arttırdığı ve iskemik beyin hasarını azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ADM'nin kollateral dolaşımı artırarak iskemik hasardan koruduğu anlaşılmıştır (192). Orta serebral arter oklüze edilerek inme oluşturulan sıçanlarda, iskemik kortekste ADM mRNA ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (193). Area postrema ADM injeksiyonu sonucu santral etki ile kan basıncı ve kalp hızında artışa neden olması periferde gösterdiği etkilerle uyumlu değildir. Bu etkileri sempatik aktivasyonla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (194, 195). İntraventriküler ADM uygulanması, nörohipofizden vazopressin sekresyonunu inhibe ederek hiperosmolalite ve hipovoleminin yaptığı su alımını inhibe eder, natriüretik ve diüretik etkiye neden olur (196).

Adrenomedullinin uygulanmasıyla hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımının inhibe edildiği saptanmıştır (196). ADM reseptörleri adrenal bezde hem korteks hem medulla hem de zona glomeruloza bölgelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. ADM'nin, AT II ve K<sup>+</sup> ile aktiflenen aldosteron salınımını inhibe ettiği, fakat kortikosteron ve K<sup>+</sup> seviyelerine etkisi olmadığı bulunmuştur (197). Başka bir çalışmada ise ADM infüzyonu yapılan koyunlarda kortizol seviyelerinde bir düşüş olduğu saptanmış ve bunun ADM'nin ACTH salınımını inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (198).

Adrenomedullinin pankreastaki langerhans adacık hücrelerinde bulunduğu ve  $\beta$  hücre fonksiyonlarını inhibe ederek insülin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (113). ADM ile DM arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada iyi kontrol edilmeyen DM hastalarında sağlıklı gönüllülere göre yüksek ADM seviyelerinin hiperglisemi tarafından indüklenen vasküler ADM ekspresyonundan kaynaklandığı ve bunu da PKC bağımlı yoldan arttırdığı ileri sürülmüştür (199). Bunun üzerine bu çalışmada HT ve KBY hastalarının dışlanmaması nedeniyle DM'deki ADM konsantrasyonlarında yalancı yükseklik olabileceği belirtilmiştir (200). Buna karşın plazma ADM düzeylerinin plazma glukoz seviyeleri tarafından etkilenmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur

(201, 202). Hiperglisemi tarafından indüklenen vasküler ADM'nin, plazma ADM seviyeleri artmadıkça lokal bir faktör olarak görev aldığı düşünülmektedir (199).

Adrenomedullin vücutta mukozal yüzeylerde sentezlenerek antimikrobiyal defansa katkı sağlar. Hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere karşı bakterisidal etkinliğe sahiptir (203). ADM'nin inflamasyon mekanizmaları üzerine de birçok etkisi mevcuttur. İnflamasyon bölgesinde lokal kan akımını, lökosit göçünü ve farklılaşmasını kontrol eder. ROS ve sitokinlerin endotel hücre girişlerini inhibe ederek inflamasyonu sınırlandırır ve inflamatuvar eksüda oluşumunu azaltır (11). Dolaşımdaki ADM'yi taşıyan ve AMBP-1 olarak bilinen kompleman faktör H ile ADM, kompleman sistemini düzenleyici etkiye sahiptir (121). ADM/AMBP-1'in dolaşımdaki TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltarak polimikrobiyal sepsiste etkili olduğu gösterilmiştir (204). ADM'nin sepsis ve septik şokta belirgin düzeyde arttığı gösterilmiştir (120). Özellikle sepsisin erken dönemi olan hiperdinamik evrede daha etkili rol oynadığı düşünülmektedir (205). Kanser hücreleri ADM üretimini arttırarak anjiyogenezi aktifler, apoptozisi baskılar ve mitogenezi tetikler, böylece karsinogenez hızlanmış olur. Hipoksiye maruz kalan tümör hücreleri ADM gen ekspresyonunu arttırır ve bu sayede ADM vazodilatatör ve anjiyogenezi arttırıcı etkilerini kullanarak tümör bölgesine kan akımını arttırır (206, 207). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan, enfeksiyon belirtileri göstermeyen kanser hastalarında yapılan bir çalışmada ilk tanıda plazma MR-proADM seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (208). Başka bir çalışmada ise fazla ADM sentezleyen meme kanseri hücrelerinin daha az apoptozis ve daha fazla pleotropik morfoloji sergilediği gösterilmiştir (209). Yukarıda verilen bilgilerin ışığında ADM'nin vücudumuzdaki etkilerinin multifonksiyonel olduğu, hatta bazı etkilerinde iki yönlü etki gösterebileceği anlaşılmaktadır. ADM'nin özellikle HT, AMI ve KY'deki etkileri konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Ancak HT, AF ve/veya KY birlikteliklerindeki etkisi konusunda yeterli çalışma mevcut değildir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sultan Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji klinikleri ve Tıbbi Biyokimya laboratuvarlarında 01.07.2018-01.02.2019 tarihleri arasında tamamlanmış gözlemsel kapsamda prospektif ve kontrollü bir çalışmadır. Çalışma kapsamına; sağlıklı gönüllüler, kardiyoloji polikliniklerine başvuran veya takibi yapılan HT hastaları, KEFKY hastaları, kalıcı AF hastaları alınmıştır. 16.02.2018 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi akademik kurulu tarafından tez konusu onaylanmıştır (Bkz. EK 1). 25.12.2017 tarihli HNEAH-KAEK 2017/153 (HNEAH-KAEK 2017/KK/153) karar no ile Etik Kurul Onay'ı (Bkz. EK 2) ve hastane yönetiminden (Bkz. EK 3) çalışmaya dair izin alınmıştır. Ayrıca araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında 49 no'lu proje olarak tamamlanmıştır.

#### 3.1.Dahil Etme Kriterleri

Sağlıklı gönüllüler ve kardiyoloji polikliniğine başvuran 42-84 yaş arası hastalar yaş ve cinsiyet uyumu gözetilerek çalışmaya alındı. Tüm katılımcıların EKG, EKO, rutin kan tetkik sonuçları (tam kan sayımı, üre, kreatinin, CRP, BNP, vb) ve 2016 ESC KY kılavuzunda tanımlanan KEFKY kriterleri (KY semptom ve bulguları, EKO bulguları ve natriüretik peptid seviyesi) (2), 2016 AF yönetimi kılavuzunda tanımlanan AF kriterleri (6) açısından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler yaş, cinsiyet, boy-kilo, sigara, ilaç kullanımı (antihipertansif, antihiperlipidemik ve antikoagülan), eşlik eden semptom ve bulgular, DM ve HT varlığı açısından sorgulanarak, bel çevreleri ve kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Tüm katılımcılar, HT, KY ve AF durumları gözetilerek 5 ayrı gruba ayrıldı. Grup 1 (G1): hiçbir sağlık sorunu olmayan kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu, EKG, EKO, kan tetkik sonuçlarında anormallik bulunmayan, DM'si olmayan ve tansiyonu 130/80 mmHg'nın altında olan gönüllülerden oluştu. Grup 2 (G2): HT olduğu veya antihipertansif tedavi aldığı hasta tarafından belirtilen veya muayene sırasında ölçülen tansiyonu 130/80 mmHg'nın üstünde olan hastalar olarak belirlendi. 2017 AHA/ACC

Hipertansiyon kılavuzuna (210) göre ortalama sistolik basıncı 130-139 mmHg arasında veya ortalama diyastolik basıncı 80-89 mmHg arasında olan evre I HT hastaları ile ortalama sistolik basıncı  $\geq 140$  mmHg veya ortalama diyastolik basıncı  $\geq 90$  mmHg olan evre II HT hastalar bu gruba dahil edildi. Grup (G3): Kalıcı AF ritmi olduğu hasta veya doktor tarafından kabul edilip bu nedenle ritm kontrolü girişimi uygulanmayan (6), HT' u olan, LVEF  $\geq$  %50 olan ve herhangi bir KY belirti ve/veya bulgusu olmayan hastalar olarak belirlendi (HT+AF). Grup 4 (G4); HT'a ve KY belirti ve/veya bulgularına sahip, BNP düzeyi  $> 35$  pg/mL, LVEF  $\geq$  %50 olan ve EKO'da ilgili yapısal kalp hastalığı (LV hipertrofisi ve/veya LA dilatasyonu) ya da diyastolik disfonksiyon bulguları olan (2), ancak AF tanısı olmayan hastalar olarak seçildi (HT+KEFKY). Grup 5 (G5): HT yanısıra hem kalıcı AF'ye hem de KEFKY'ye sahip hastalar olarak belirlendi (HT+AF+KEFKY).

- G1- Sağlıklı gönüllüler,
- G2- Sadece HT hastaları,
- G3- HT ve kalıcı AF hastaları,
- G4- HT ve KEFKY hastaları,
- G5- HT ve kalıcı AF'si olan KEFKY hastaları

### **3.2.Hariç tutma kriterleri**

- LVEF  $\leq$  %50 olması
- Akut/Kronik enfeksiyon (120, 211)
- Kanser (208)
- Böbrek yetmezliği (GFR  $< 60$  ml/dk) (151, 212)
- Pulmoner Hipertansiyon (213, 214)
- Kronik Karaciğer hastalığı (212, 215)
- Son 1 ay içinde akut koroner sendrom geçirmiş olması (176)

### **3.3.Örneklem sayısı belirleme yöntemi (Power Analiz)**

Neonatal sepsiste proADM'nin tanısal ve prognostik değerinin araştırıldığı çalışma verileri (sepsisli hasta grubunda proADM [n:60]: 14.39 nmol/L ve kontrol grubunda proADM [n:30]: 3.12±0.23 nmol/L) kullanılarak (216), Tip I hata 0.05 ve Tip II hata 0.20 (testin gücü: %80) alınarak yapılan priori power analizinde (PS power) deneysel grup için minimum denek sayısı 2 olarak bulunmuştur. Ayrıca MR-proADM'yi konu alan diğer bir çalışma verileri (30 gün içinde ölmeyen sepsise bağlı çoklu organ yetmezlikli hasta grubu ortalaması:1.25±0.73 ve 30 gün içinde ölen hasta grup ortalaması: 3.13±2.05) (217) ile yapılan priori power analizinde [Tip I hata 0.05, Tip II hata 0.20 (testin gücü: %80)] P005 power analysis (www.p005.net) software kullanıldı. Bu çalışmaya göre her grup için gerekli minimum denek sayısı 13 olarak bulundu. Bu iki çalışmanın verileri ışığında ve parametrik istatistik analizlerin kullanılabilmesi için gerekli olan örneklem sayısı en az 30 olarak belirlendi.

### **3.4. Örneklem sayısı**

Bu çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri göz önüne alınarak G1 grubunda 31 sağlıklı birey, G2 grubunda 38 HT hastası, G3 grubunda 33 HT+kalıcı AF hastası, G4 grubunda 42 HT+KEFKY hastası ve G5 grubunda 34 HT+kalıcı AF+KEFKY hastası olmak üzere 178 gönüllü dahil edildi. G1 grubunda kadın sayısı 17, erkek sayısı 14 idi. G2 grubunda kadın sayısı 25, erkek sayısı 13 idi. G3 grubunda kadın sayısı 17, erkek sayısı 16 idi. G4 grubunda kadın sayısı 30, erkek sayısı 12 idi. G5 grubunda kadın sayısı 27, erkek sayısı 7 idi.

### **3.5.Preanalitik Evre**

Çalışmadaki tüm katılımcılara gönüllü olur bilgilendirme formu (Bkz. EK 3) okutularak, onay ve imzaları alındıktan sonra hastanelerin kan alma bölümünde 10-12 saatlik açlık sonrası antekübital bölgeden venöz kan örnekleri jelli ve vakumlu 5 ml'lik 1 adet biyokimya tüpüne ve 3 ml'lik 2 adet EDTA (Etilendiamin Tetraasetik Asit)'lı tüpe alındı. EDTA'lı tüplerin birinden tam kan sayımı, diğerinden de BNP çalışıldı.

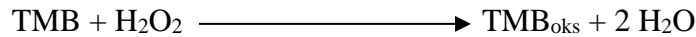
Biyokimya tüpleri 30 dakika bekletildikten sonra numuneler +4 °C'de 15 dakika 1500×g'de santrifüj edilerek serumu ayırdı. Serumun bir kısmından rutin kan tetkikleri çalışıldı, bir kısmı da MR-proADM çalışılmak üzere çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü serum örnekleri uygun kit protokolü uygulanarak ELISA (enzim-bağlı immunosorbent analiz) metodu ile çalışıldı ve her numunenin MR-proADM düzeyleri ölçüldü.

### **3.6.Analitik Evre**

#### **3.6.1.Örneklerden MR-proADM Çalışılması**

Örneklerin serum MR-proADM düzeyleri, Elabscience (Elabscience Biotechnology Co. Ltd, Wuhan, China) tarafından üretilen kitler ile sandwich-ELISA yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Farklı konsantrasyonlardaki standartlar ve örnekler daha önce belirlenmiş ve monoklonal antikor (anti-mid-regional proADM antikor) kaplanmış kuyucuklara uygun hacimlerde aplike edildikten sonra spesifik antikorla birleşmesi için ELISA plakası 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Sonra MR-proADM'ye özgü biyotinlenmiş saptama antikoruna çalışma çözeltisi uygun hacimde tüm kuyucuklara aplike edilip plaka yeniden 37°C'de 1 saat süreyle inkübe edildi. Ardından plaka 3 kez yıkanarak serbest bileşenlerin ayrılması sağlandı. Sonra her kuyucuğa uygun hacimde Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı aplikasyonu yapıldı. 37°C'de 30 dakika inkübe edildikten sonra 5 kez daha yıkama yapıldı. Her kuyucuğa substrat reaktifi (3,3',5,5'-Tetrametilbenzidin [TMB]) eklenip 37 °C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi. TMB normal şartlar altında indirgenmiş formda bulunur ve renksizdir. HRP ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyona girdiğinde TMB okside olur ve mavi renk alır, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ise indirgenerek H<sub>2</sub>O'ya dönüşür.



Bu işlemler sonucunda MR-ProADM içeren kuyucuklar mavi renk aldıktan sonra her kuyucuğa asid solüsyonu (stop solution) eklendi. Asid solüsyonu ilavesiyle birlikte mavi renkli kuyucuklarda reaksiyon sonlandırıldığı için sarı renk oluştu. Son olarak her

bir kuyucuğun optik dansitesi 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile okundu. ELISA kitinde sunulan standartlardan elde edilen kalibrasyon grafiği (standart grafiği) çizilerek kalibrasyon formülü hesaplandı. Bu formül kullanılarak tüm örneklerden elde edilen absorbans verilerinden sonuçlar hesaplandı. Temin edilen ELISA kitinin performans verileri **Tablo 3**'de sunulmuştur.

**Tablo 3.** MR-proADM ELISA kiti performans verileri

<b>Analit</b>	<b>Ölçüm aralığı</b>	<b>Sensitivite</b>	<b>Intraassay % CV</b>	<b>Interassay %CV</b>
<b>MR-proADM (pg/mL)</b>	15.63-1000 pg/mL	<9.38 pg/mL	< % 10	< % 10

CV: Varyasyon Katsayısı, MR-proADM: Midregional-proadrenomedullin

### **3.6.2.Rutin Biyokimya Analizleri**

Hastaların poliklinik kontrollerinde mid-regional proADM örneği ile eş zamanlı olarak alınan kan örneklerinden istenen test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanelerin biyokimya laboratuvarlarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı parametreleri ise impedans ve kolorimetrik yöntemlerle Mindray BC-5800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazında ölçüldü. Cihazlarda çalışılan testler ve yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

- **Glukoz:** Enzimatik (heksokinaz/glukoz-6-P dehidrogenaz) yöntemi
- **Üre:** Enzimatik (Üreaz) UV yöntemi
- **Kreatinin:** Kinetik alkalemi pikrat yöntemi
- **Ürik asit:** Ürikaz yöntemi
- **Sodyum ve Potasyum:** İyon seçici elektrot (indirekt) yöntemi
- **Kalsiyum:** Arsenazo III yöntemi
- **Albumin:** Bromkrezol yeşili yöntemi

- **Total protein:** Biüret yöntemi
- **AST:** Enzimatik NADH (P5'Psiz) UV yöntem
- **ALT:** Enzimatik NADH (P5'Psiz) UV yöntem
- **LDL:** Friedewald formülü ile hesaplanarak
- **HDL:** Homojenöz enzimatik kolorimetrik yöntem
- **TG:** Enzimatik kolorimetrik (gliserol fosfat oksidaz) yöntem
- **Total kolesterol:** Enzimatik (kolesterol oksidaz) yöntem
- **BNP:** CMIA yöntemi
- **Serbest T3, Serbest T4, TSH:** CMIA yöntemi
- **CRP:** İmmünotürbidimetrik yöntem
- **Lökosit sayısı:** Elektriksel impedans yöntemi
- **Hemoglobin:** Kolorimetrik yöntem
- **Trombosit sayısı:** Elektriksel impedans yöntemi

### 3.6.3. Glomeruler filtrasyon oranının hesaplanması

eGFR (Tahmini glomeruler filtrasyon oranı) Cockcroft-Gault (CG) formülü ile hesaplandı:

$$eGFR-CG = \left\{ \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo}}{72 \times S_{Cr}} \right\} \times 0.85 \text{ (kadın ise)}$$

$$(GFR: \text{ml/dk}/1.73 \text{ m}^2, S_{Cr}: \text{Serum kreatinin düzeyi [mg/dl]})$$

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS statistics 25 software, ve InStat3 GraphPad Software kullanıldı. Grup sayısı iki olan bağımsız gruplarda, parametrik verilerin karşılaştırılması için Unpaired t test ve nonparametrik verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olan bağımsız gruplarda, parametrik verilerin karşılaştırılması için One-way ANOVA ve nonparametrik verilerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Tüm hasta gruplarının sorgusundan elde edilen demografik özellikler ve kan analizleri ile elde parametrelerden oluşan bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi

saptayabilmek amacıyla nonparametrik verilerin analizinde Spearman korelasyon ve parametrik verilerin analizinde Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Önemli görülen tüm değişkenler arasındaki ilişkiyi toplu olarak gözlemlemek amacıyla Korelasyon Matrix analizi yapıldı. Korelasyon matriks analizleri, verilerin Guassian dağılım gösterdiği kabulü ile Pearson r korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Ayrıca MR-proADM düzeylerinin AF'li hastalarda riskini test etmek amacıyla kestirim değeri 35 pg/mL alınarak yapılan rölatif risk analizinde, Fisher's Exact Test kullanıldı.

### **3.8.Çıkar çatışması**

Çalışmaya katılan yazarın herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen kontrol ve hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında (42–84 yaş) istatistiksel olarak fark yoktu ( $P>0.05$ ). Benzer şekilde kontrol ve hasta gruplarında cinsiyet ve sigara kullanımı açısından da istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $P>0.05$ ) (**Tablo 4**).

Gruplar BMI açısından incelendiğinde grup 4 ve grup 5'in BMI değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Grup 2 ile grup 5, grup 3 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 5 arasında da istatistiksel fark varken ( $P<0.05$ ), diğerleri arasında fark yoktu ( $P>0.05$ ). Tüm hasta gruplarının bel çevresi kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ( $P<0.05$ ). Grup 2 ve 3'ün bel çevresi grup 5'ten daha düşük saptandı ( $P<0.05$ ). Ayrıca grup 3'e kıyasla grup 4'ün bel çevresi daha yüksekti ( $P<0.05$ ) (**Tablo 4**). Kontrol grubu hariç tutulduğunda, hasta grupları arasında antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı açısından fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Her iki AF'li grup (grup 3 ve 5) hastalarının düzenli olarak antikoagülan kullandığı saptandı. Diğer gruplarda düzenli antikoagülan kullanımı yoktu. Çalışma grupları nabız sayısı açısından incelendiğinde; beklendiği gibi grup 3 ve 5'in nabız sayısının diğer gruplara göre yüksek olduğu saptandı ( $P<0.001$ ) (**Şekil 9**).

Lökosit sayısı, Hb, PLT, CRP, Ca, Na ve K açısından çalışma grupları arasında fark saptanmaz iken ( $>0.05$ ), üre ve kreatinin düzeyleri açısından ise fark vardı ( $P<0.05$ ). Grup 3 ve 4'ün üre düzeyleri, grup 1 ve grup 2'ye kıyasla daha yüksek bulundu ( $P<0.05$ ) (**Şekil 10**). Ayrıca grup 3'ün kreatinin düzeyleri de grup 1'e kıyasla daha yüksekti ( $P<0.05$ ) (**Tablo 5**). Bu farkın muhtemel sebebinin, hasta gruplarındaki değişik antihipertansif, antihiperlipidemik ve antikoagülan ilaç kullanımı olabileceği şeklinde değerlendirildi. Ayrıca eGFR-CG değerlerinin kontrol ve tüm hasta gruplarında istatistiksel olarak farklı olmaması da bu yorumu desteklemektedir.

**Tablo 4.** Tüm grupların demografik verilerinin istatistiksel karşılaştırmaları

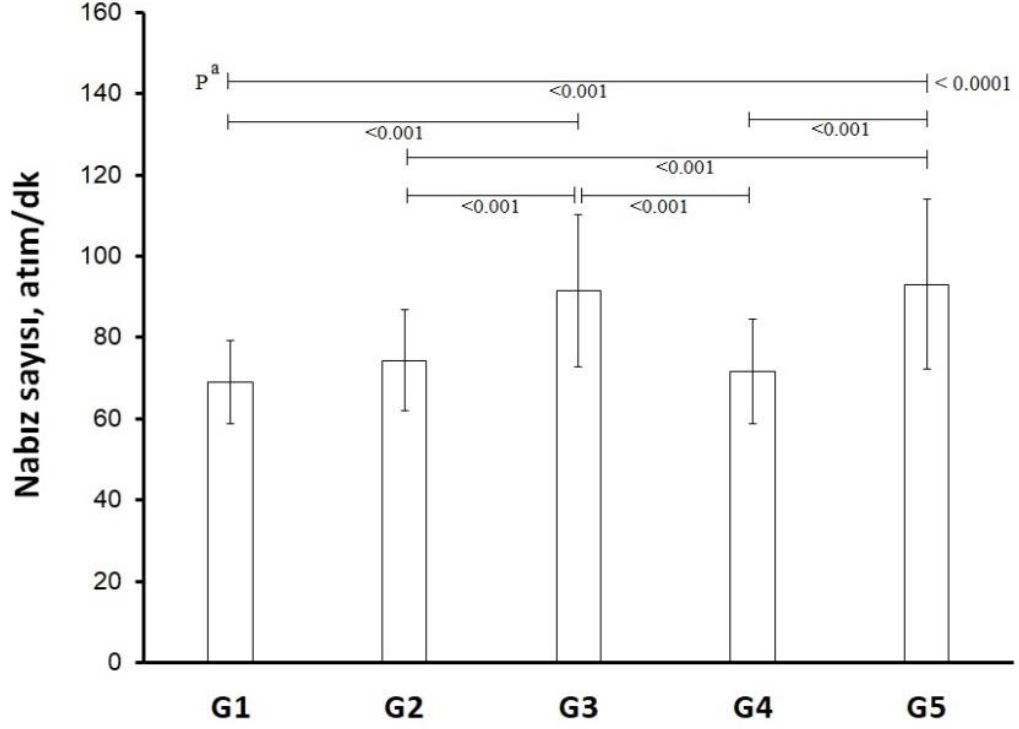
	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G5</b>	<b>P</b>
n	31	38	33	42	34	-
Kadın/Erkek, n(%)	17/14	25/13	17/16	30/12	27/7	<sup>c</sup> 0.094
Yaş, yıl	65±9	64±8	67±7	65±10	67±7	<sup>a</sup> 0.4890
Sigara Kullanımı, yok/var/bırakmış	24/3/4	29/4/5	22/5/6	33/7/2	22/2/3	<sup>c</sup> 0.594
Diyabet, yok/var	0	9	3	14	14	<sup>b</sup> 0.0002
<i>*G1-2, G1-3, G1-4, G1-5, G2-3, G2-4, G2-5, G3-4, G3-5, G4-5: &gt;0.05, &gt;0.05, &lt;0.01, &lt;0.001, &gt;0.05, &gt;0.05, &gt;0.05, &gt;0.05, &lt;0.05, &gt;0.05</i>						
Anti-koagülan kullanımı, n	-	-	33	-	34	-
Anti-hiperlipidemik ilaç kullanımı, n	-	3	3	5	8	<sup>bβ</sup> 0.1960
Anti-hipertansif ilaç kullanımı, n	-	34	32	40	32	<sup>bβ</sup> 0.5815
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.1±4.6	31.6±5.3	29.3±4.1	33.7±6.1	35.5±6.2	<sup>a</sup> <0.0001
<i>*G1-2, G1-3, G1-4, G1-5, G2-3, G2-4, G2-5, G3-4, G3-5, G4-5: &gt;0.05, &gt;0.05, &lt;0.001, &lt;0.001, &gt;0.05, &gt;0.05, &lt;0.05, &lt;0.01, &lt;0.001, &gt;0.05</i>						
Bel çevresi, cm	93±12	106±10	103±10	112±12	115±13	<sup>a</sup> <0.0001
<i>*G1-2, G1-3, G1-4, G1-5, G2-3, G2-4, G2-5, G3-4, G3-5, G4-5: &lt;0.001, &lt;0.01, &lt;0.001, &lt;0.001, &gt;0.05, &gt;0.05, &lt;0.05, &lt;0.05, &lt;0.01, &gt;0.05</i>						
Nabız sayısı, atım/dk	69±10	74±12	91±19	72±13	93±21	<sup>a</sup> <0.0001
<i>*G1-2, G1-3, G1-4, G1-5, G2-3, G2-4, G2-5, G3-4, G3-5, G4-5: &gt;0.05, &lt;0.001, &gt;0.05, &lt;0.001, &lt;0.001, &gt;0.05, &lt;0.001, &lt;0.001, &gt;0.05, &lt;0.001</i>						

a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi) kullanıldı. b P Değeri için Kruskal-Wallis test (Nonparametrik ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. c P değeri için Pearson Chi-Square Testi kullanıldı. \*ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (G1, 2, 3, 4 ve 5) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. β Karşılaştırma sadece hasta gruplarında yapılmıştır. G1: Kontrol grubu, G2: Sadece HT olan grup, G3: HT + AF olan grup, G4: HT + KEFKY olan grup, G5: HT + KEFKY + AF olan grup, BMI: Beden kitle indeksi

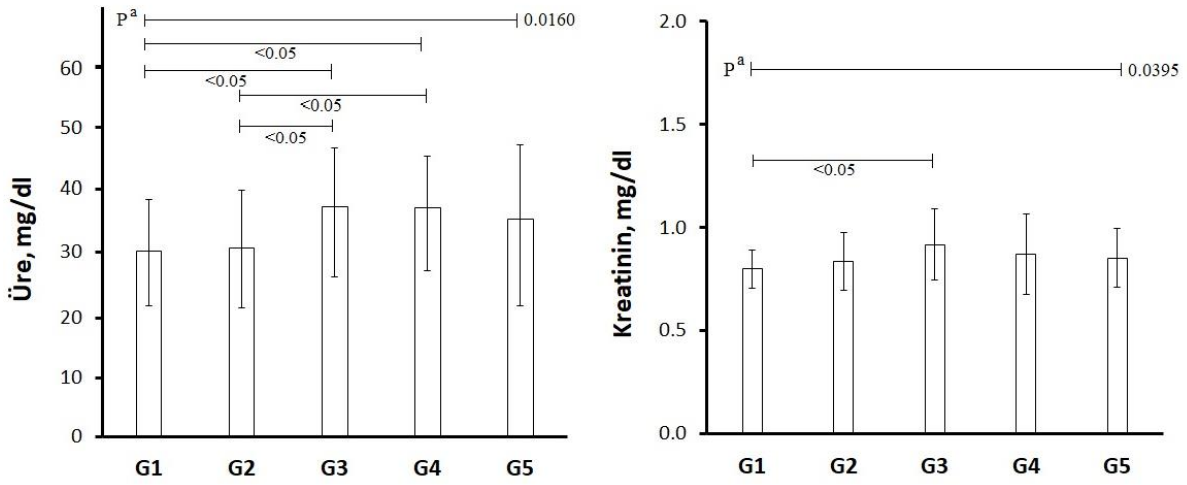
**Tablo 5.** Kan parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları

Serum	G1	G2	G3	G4	G5	P	Grupların Karşılaştırılması 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5
	Ort±SS						
<b>n</b>	31	38	33	42	34	-	-
<b>Lök, 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	6.52±1.56	7.50±1.77	7.19±1.99	7.66±2.08	7.80±1.97	<sup>a</sup> 0.0548	-
<b>Hb, g/dl</b>	13.8±1.6	14.0±1.6	13.8±1.9	13.3±1.5	13.3±1.7	<sup>a</sup> 0.2446	-
<b>PLT, 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	251±47	256±49	255±105	245±57	237±73	<sup>a</sup> 0.7588	-
<b>CRP, mg/L</b>	4.2±4.2 2(2.0-19.0)	4.6±4.6 2(2.0-24.0)	3.9±3.2 2(2.0-16.0)	4.5±7.2 2(2.0-41.0)	9.3±16.2 2(2.0-70.0)	<sup>b</sup> 0.4246	-
<b>Ca, mg/dl</b>	9.8±0.4	9.8±0.4	9.7±0.4	9.6±0.4	9.8±0.4	<sup>a</sup> 0.3217	-
<b>Na, mmol/L</b>	140.3±1.4	139.9±2.3	140.1±2.1	140.9±2.1	141.2±2.3	<sup>a</sup> 0.0587	-
<b>K, mmol/L</b>	4.44±0.27	4.31±0.40	4.45±0.37	4.65±0.44	4.43±0.38	<sup>a</sup> 0.0666	-
<b>Ure, mg/dl</b>	30±8	31 ±9	36±11	36±10	35±13	<sup>a</sup> 0.0160	>0.05, <0.05, <0.05, >0.05, <0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
<b>Kr, mg/dl</b>	0.8±0.1	0.8±0.1	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.1	<sup>a</sup> 0.0395	>0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
<b>eGFR-CG, ml/dk</b>	89±19	96±26	83±19	94±25	95±22	<sup>a</sup> 0.1007	-

a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi) kullanıldı. b P Değeri için Kruskal-Wallis test (Nonparametrik ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (G1, 2,3,4 ve 5) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, Ort. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), Lök: Lökosit sayısı, Kr: Kreatinin, eGFR-CG: Cockcroft Gault formülü ile eGFR hesabı, WBC: White Blood Cell, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet, Ca: Kalsiyum, Na: Sodyum, K: Potasyum



**Şekil 9.** Gruplara göre nabız sayılarının ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. a Karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA (parametrik) post-test ile birlikte kullanıldı. Grup 3 ve 5 değerlerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.



**Şekil 10.** Gruplara göre üre ve kreatinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. a Karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA (parametrik) post-test ile birlikte kullanıldı. Özellikle kontrol grubuna kıyasla grup 3'ün üre ve kreatinin değerleri daha yüksekti.

Kontrol ve hasta grupları serum glukoz değeri açısından incelendiğinde, sadece grup 5'in glukoz düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı ( $P < 0.05$ ) (**Tablo 6**). Karaciğer fonksiyonlarının önemli göstergelerinden olan ALT, AST, albumin düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Ayrıca total protein açısından da gruplar arasında fark yoktu ( $P > 0.05$ ).

Çalışma grupları lipid profilleri açısından incelendiğinde; diğer gruplar arasında fark yokken grup 3 ve grup 5'in hem total kolesterol hem de LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü ( $P < 0.01$ ) (**Tablo 6**). HDL kolesterol düzeyi de benzer şekilde daha düşüktü ( $P < 0.05$ ). Ayrıca grup 4'ün HDL kolesterol düzeyleri de kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü ( $P < 0.05$ ) (**Şekil 11**). Ancak trigliserid düzeyleri açısından gruplar arasında fark yoktu ( $P > 0.05$ ).

Çalışma grupları ürik asit açısından incelendiğinde; kontrol grubu ve grup 2 arasında fark yokken ( $P > 0.05$ ), grup 3, grup 4 ve grup 5'in ürik asit düzeyleri kontrol

grubuna kıyasla oldukça yüksek saptandı ( $P<0.05$ ) (**Tablo 7**). Hasta grupları arasında ise ürik asit düzeyleri açısından fark yoktu ( $P>0.05$ ) (**Şekil 12**).

Çalışma grupları tiroid hormonları açısından incelendiğinde; kontrol ve hasta gruplarının TSH düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildi ( $P>0.05$ ) (**Tablo 7**). Grup 2, grup 4 ve grup 5'in fT3 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü. Yine grup 4'ün fT3 düzeyleri grup 3'e kıyasla daha düşüktü ( $P<0.05$ ). KEFKY'li hastalar (grup 4 + grup 5) tek grup altında birleştirildiğinde KEFKY'li hastaların fT3 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $P<0.01$ ). fT4 açısından gruplar incelendiğinde ise diğer gruplar arasında fark yokken grup 4 ve grup 5'ün fT4 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ( $P<0.05$ ) (**Şekil 13**).

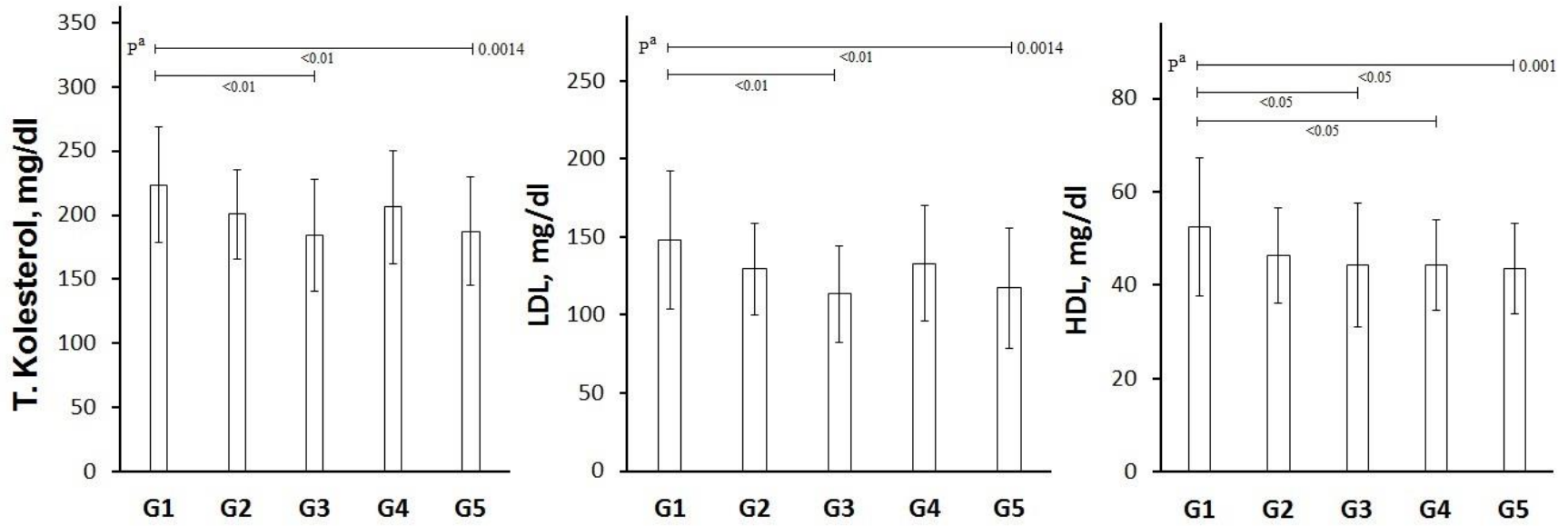
Çalışma grupları BNP açısından incelendiğinde; kontrol grubu ve grup 2'ye kıyasla grup 3, grup 4 ve grup 5'in BNP düzeyleri oldukça yüksek saptandı ( $P<0.001$ ) (**Tablo 4**). Ancak grup 3, grup 4 ve grup 5'in BNP düzeyleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0.05$ ) (**Şekil 14**).

Çalışma grupları serum MR-proADM açısından incelendiğinde; grup 3 ve grup 5'in MR-proADM düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanırken ( $P<0.05$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $P>0.05$ ) (**Tablo 7**) (**Şekil 15**). KEFKY olmasına rağmen grup 4'ün MR-proADM düzeyleri kontrol grubundan farklı saptanmaması nedeniyle KEFKY'li hastalar (grup 4 + grup 5) tek grup altında birleştirilerek istatistiksel analizler tekrarlandı. KEFKY'li hastalar tek grup olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise birleştirilmiş grubun MR-proADM düzeyi kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksekti ( $P<0.05$ ) (**Şekil 16**).

**Tablo 6.** Kan glukoz, total protein, albumin, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid panelinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları

Serum	G1	G2	G3	G4	G5	P	Grupların Karşılaştırılması 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5
	Ort±SS, Ortn(min-maks)						
<b>n</b>	31	38	33	42	34	-	-
<b>Glukoz, mg/dl*</b>	99±13 98(70-125)	106±15 105(76-144)	106±15 105(85-158)	115±33 101(82-231)	118±36 108(82-277)	<sup>b</sup> 0.0486	>0.05, >0.05, >0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
<b>T.Pro, g/dl</b>	7.3±0.4	7.5±0.6	7.5±0.5	7.3±0.5	7.4±0.4	<sup>a</sup> 0.1562	-
<b>Alb, g/dl</b>	4.4±0.2	4.4±0.3	4.3±0.2	4.3±0.4	4.3±0.4	<sup>a</sup> 0.0548	-
<b>ALT, U/L*</b>	21±7 20(9-42)	21±10 18(10-60)	24±13 19(7-62)	20±9 19(10-50)	19±13 16(6-73)	<sup>b</sup> 0.2217	-
<b>AST, U/L*</b>	19±4 18(12-273)	20±5 19(11-33)	23±6 22(14-37)	21±12 18(6-77)	21±7 21(10-42)	<sup>b</sup> 0.1064	-
<b>T.Kol, mg/dl</b>	223±45	201±35	184±44	206±44	187±42	<sup>a</sup> 0.0014	>0.05, <0.01, >0.05, <0.01, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
<b>LDL, mg/dl</b>	148±44	130±29	113±31	133±37	117±39	<sup>a</sup> 0.0014	>0.05, <0.01, >0.05, <0.01, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
<b>HDL, mg/dl</b>	53±15	46±10	44±13	44±10	44±10	<sup>a</sup> 0.0137	>0.05, <0.05, <0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
<b>Trig, mg/dl</b>	119±61	130±62	141±88	160±86	141±73	<sup>a</sup> 0.1949	-

a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi) kullanıldı. b P Değeri için Kruskal-Wallis test (Nonparametrik ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (G1, 2, 3, 4 ve 5) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, \*Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), T.Kol: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, Trig: Trigliserid

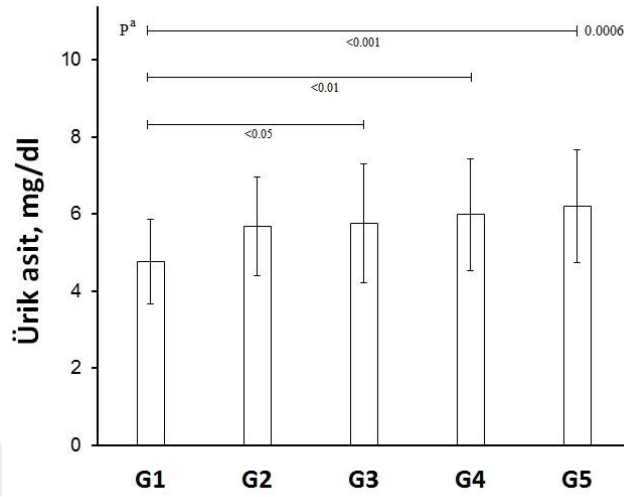


**Şekil 11.** Gruplara göre total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. a Grupları karşılaştırmak için post-test ile tek yönlü ANOVA (parametrik) kullanıldı. Özellikle total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna (G1) kıyasla hasta gruplarında daha düşük olduğu gözlemlendi. HDL kolesterol düzeyi ise grup 3 ve 4’de kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü.

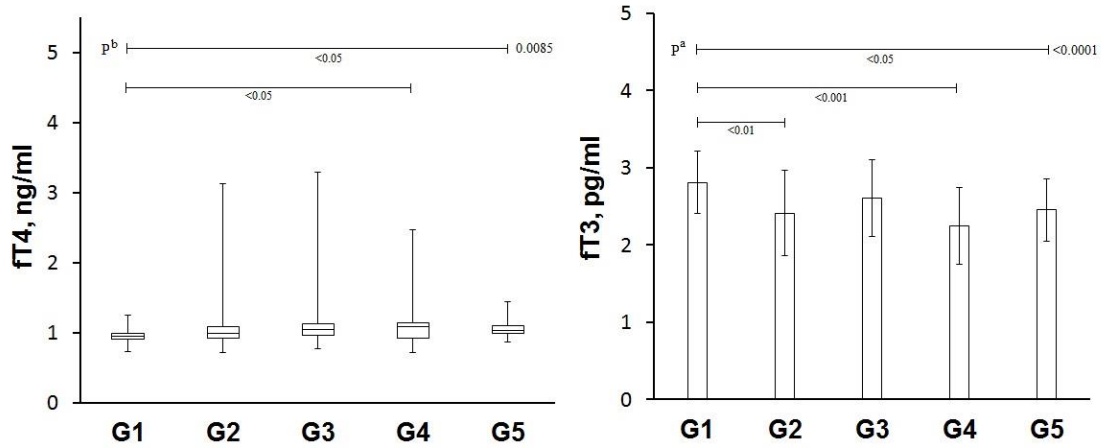
**Tablo 7.** Kan parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları

Serum	G1	G2	G3	G4	G5	P	Grupların Karşılaştırılması
	Ort±SS, Ort <sub>n</sub> (min-maks)						1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5
n	31	38	33	42	34	-	-
Ürik Asit, mg/dl	4.8±1.1	5.7±1.3	5.8±1.5	6.0±1.5	6.2±1.5	<sup>a</sup> 0.0006	>0.05, <0.05, <0.01, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
TSH, µU/ml*	1.7±1.3 1.5 (0.3-5.5)	1.7 ±1.5 1.1(0.5-8.7)	1.6±1.2 1.4(0.01-4.3)	1.5±0.9 1.3(0.2-4.6)	1.9±1.5 1.6(0.2-7.2)	<sup>b</sup> 0.9235	-
ft3, pg/ml	2.81±0.40	2.41±0.55	2.61±0.49	2.25±0.50	2.45±0.40	<sup>a</sup> 0.0395	<0.01, >0.05, <0.001, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, <0.05, >0.05, >0.05
ft3, pg/ml <sup>&amp;</sup>	2.81±0.40	2.41±0.55	2.61±0.49	2.34±0.46		<sup>a</sup> <0.0001	<0.01, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, <0.05
ft4, pg/ml*	0.96±0.10 1.0(0.7-1.3)	1.05±0.37 1.0(0.7-3.1)	1.12±0.42 1.1(0.8-3.3)	1.13±0.38 1.1(0.7-2.5)	1.06±0.14 1.0(0.9-1.5)	<sup>b</sup> 0.0089	>0.05, >0.05, <0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
BNP, pg/ml	37±34 30.2(10-179)	42±36 29.5(10-152)	197±95 181(77-498)	170±137 126(38-560)	355±299 243(87-1570)	<sup>b</sup> <0.0001	>0.05, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05
MR-proADM	21.1±18.2 15.4(7.3-75)	29.5±21.3 21.2(8.0-81)	40.0±33.9 28.4(8.2-166)	43.0±60.6 21.8(7.6-276)	75.6±160.8 26.0(7.6-701)	<sup>b</sup> 0.0077	>0.05, <0.05, >0.05, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
MR-proADM <sup>&amp;</sup>	21.1±18.2 15.4(7.3-75)	29.5±21.3 21.2(8.0-81)	40.0±33.9 28.4(8.2-166)	57.6±116.9 24.9(7.6-701)		<sup>b</sup> 0.0082	>0.05, <0.01, <0.05, >0.05, >0.05, >0.05

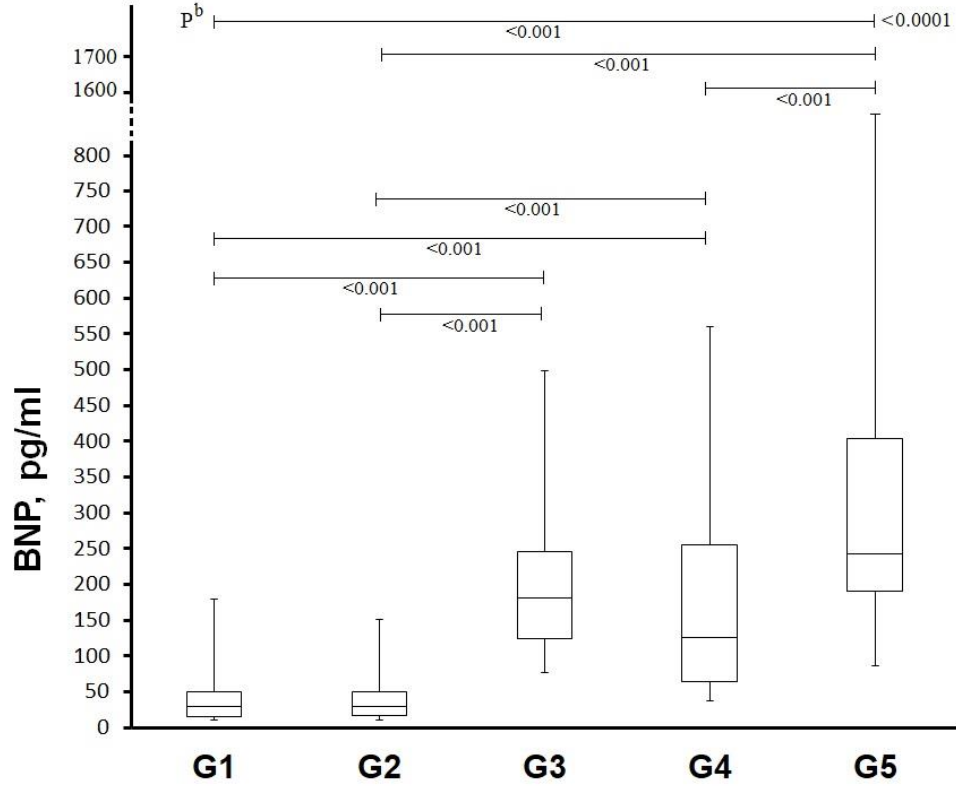
a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi) kullanıldı. b P Değeri için Kruskal-Wallis test (Nonparametrik ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (G1, 2, 3, 4 ve 5) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, \*Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), TSH: Tiroid stimüle edici hormon, ft4: Serbest T4, ft3: serbest T3, BNP: B-tipi Natriüretik Peptid, MR-proADM: Midregional proadrenomedullin, &: Grup 4 ve Grup 5 birleştirilerek gruplar tekrar değerlendirilmiştir.



**Şekil 12.** Gruplara göre ürik asit düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. a Grupları karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA (parametrik) post-test ile birlikte kullanıldı. Grup 3, grup 4 ve grup 5'in ürik asit değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmektedir.

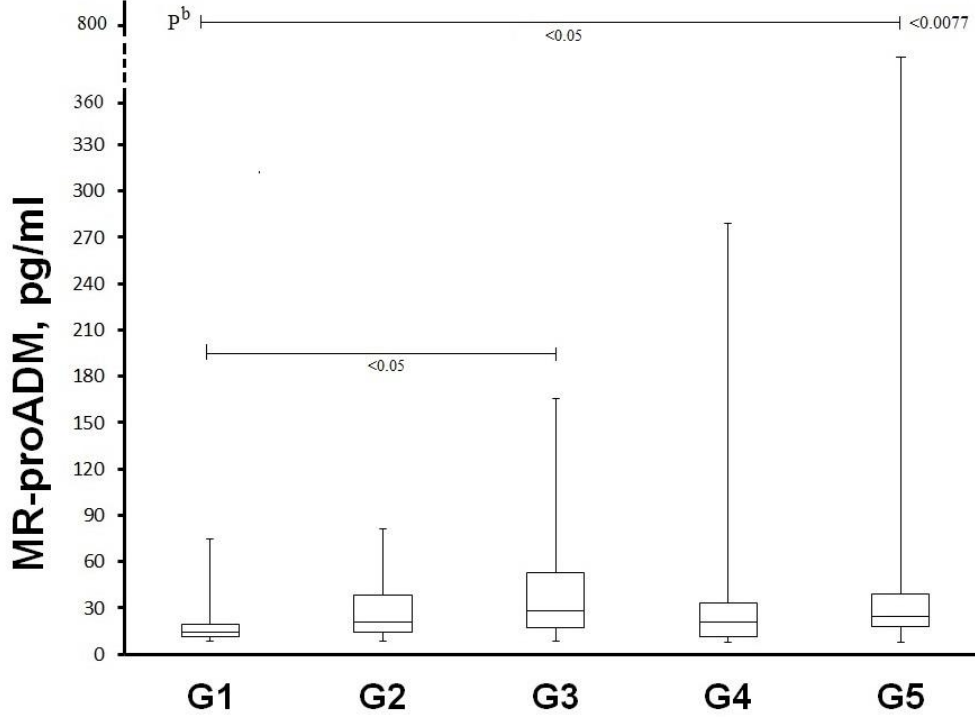


**Şekil 13.** Gruplara göre FT4 ve FT3 düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. a Grupları karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA (parametrik), b Kruskal-Wallis test (nonparametrik ANOVA) Post-test ile birlikte kullanıldı. Kontrol grubu ile grup 4'ün FT4 ve FT3 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



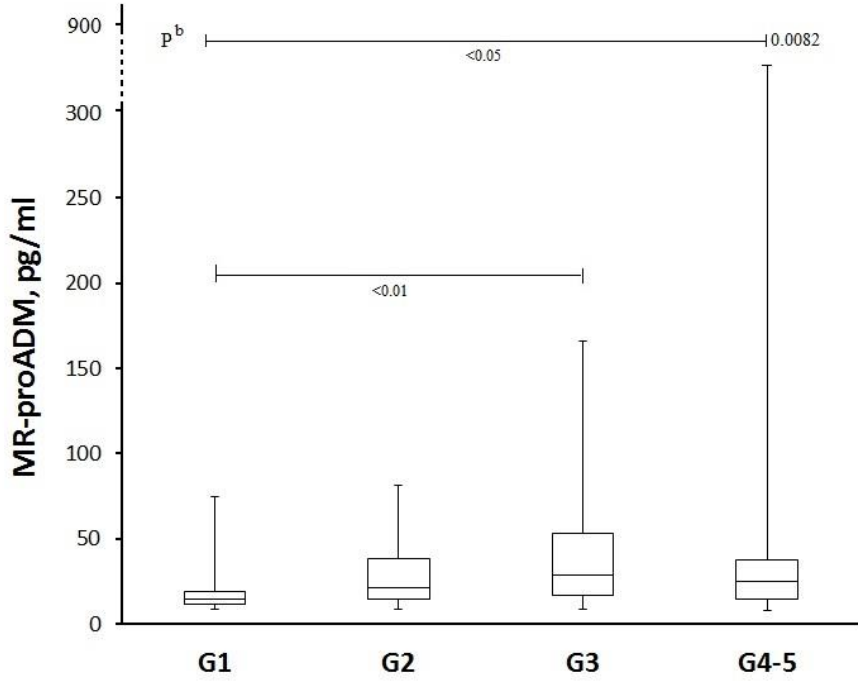
**Şekil 14.** Gruplara göre BNP düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. b Grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis test (nonparametrik ANOVA) Post-test ile birlikte kullanıldı. Beklendiği gibi Grup 3, 4 ve 5'in BNP değerlerinin kontrol grubuna ve grup 1'e kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışma grupları ekokardiyografi sonuçlarına göre incelendiğinde; hasta grupları arasında fark yokken grup 3, grup 4 ve grup 5'in EF değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü ( $P<0.01$ ) (**Tablo 8**). Gruplar LA çapı açısından incelendiğinde; kontrol grubu ve grup 2 ile grup 3 ve grup 5'in LA çapı arasında fark yokken ( $P>0.05$ ), kontrol grubu ve grup 2'de daha düşük olmak üzere diğer gruplar arasında fark vardı ( $P<0.05$ ) (**Şekil 17**).



**Şekil 15.** Gruplara göre MR-proADM düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. b Grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis test (nonparametrik ANOVA) Post-test ile birlikte kullanıldı. Özellikle grup 3 ve grup 5'in MR-proADM düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışma grupları PABs (Sistolik pulmoner arter basıncı) düzeyleri açısından incelendiğinde, kontrol grubu ve grup 2, grup 2 ve grup 4, grup 3 ve grup 4 ile grup 3 ve grup 5 arasında fark yok iken diğer gruplar arasında fark saptandı ( $P < 0.05$ ) (**Tablo 8**). Tüm hasta gruplarının IVSd (Diastol sonu interventriküler septum çapı) değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ( $P < 0.05$ ). Yine grup 3'ün IVSd değerleri grup 4 ve grup 5'e kıyasla daha düşüktü ( $P < 0.05$ ) (**Şekil 17**).

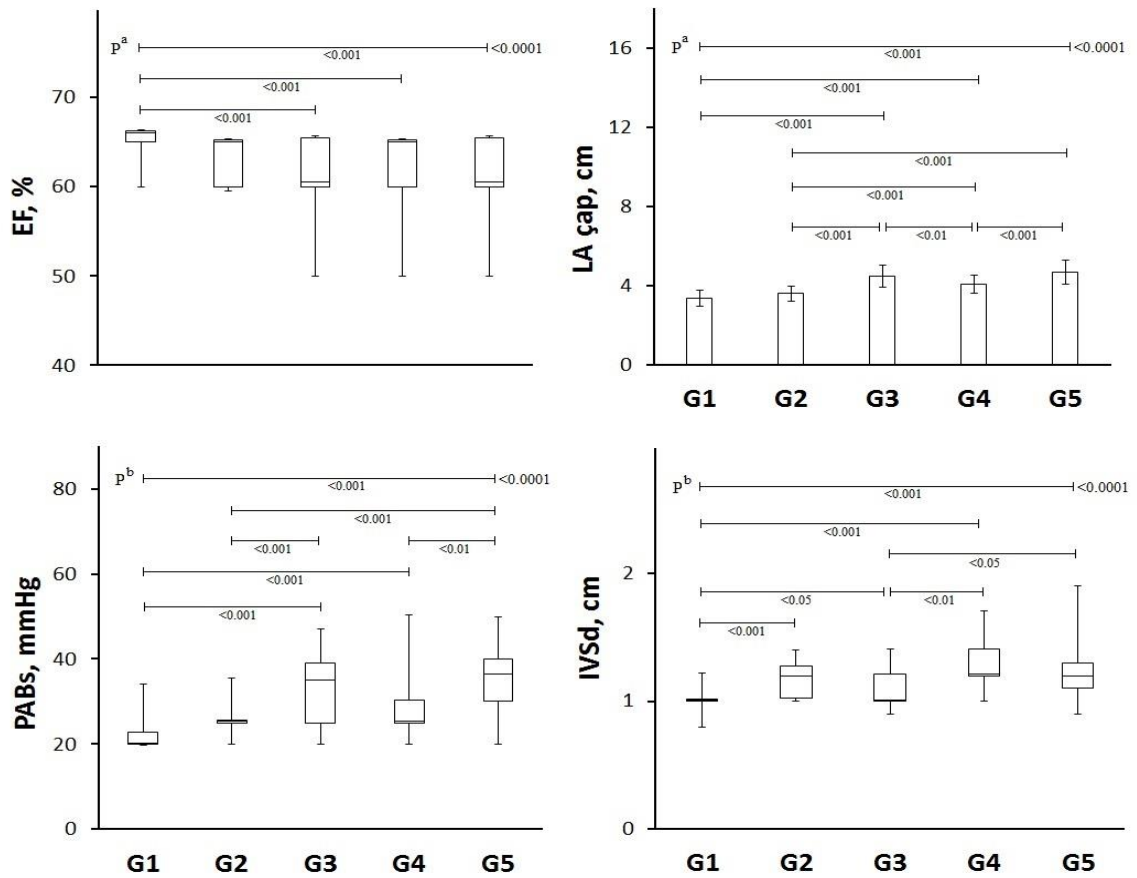


**Şekil 16.** Grup 4 ve 5 aynı grup altında birleştirildikten sonra gruplara göre MR-proADM düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. b Grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis test (nonparametrik ANOVA) Post-test ile birlikte kullanıldı. Birleşme sonrasında dahi grup 3 ve grup 4-5'in MR-proADM düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Korelasyon matrisi analiz sonuçlarına göre; MR-proADM'nin BNP ve nabız sayısı ile sırasıyla yüksek ve zayıf derecede doğru orantılı korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla Pearson  $r = 0.719$  ve Pearson  $r = 0.284$   $P < 0.01$ ) (**Tablo 9 ve 10**). Ancak veriler Gaussian dağılım göstermediğinden uygun istatistik yöntemi ile bu ilişki tekrar analiz edildiğinde MR-proADM'nin BNP ile korelasyonunun orta dereceye düştüğü ve nabız sayısı ile zayıf derecede kaldığı saptandı (sırasıyla Spearman  $r = 0.4995$   $P < 0.0001$  ve Spearman  $r = 0.2695$   $P = 0.0003$ ) (**Şekil 18**). Benzer şekilde MR-proADM'nin ALT ve AST ile de zayıf derecede doğru orantılı korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla Pearson  $r = 0.265$  ve Pearson  $r = 0.288$   $P < 0.05$ ). Ancak bu ilişki tekrar analiz edildiğinde

istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı (sırasıyla Spearman  $r = 0.0149$   $P = 0.8433$  ve Spearman  $r = 0.1143$   $P = 0.1286$ ).

Matriks analizinde MR-proADM'nin albumin, total protein ve EF ile zayıf derece alt sınırında ters orantılı bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla Pearson  $r = -0.201$ , Pearson  $r = 0.216$  ve Pearson  $r = 0.240$   $P < 0.05$ ) (**Tablo 9**). Ancak uygun istatistik yöntemi ile bu ilişki tekrar analiz edildiğinde ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı (sırasıyla Spearman  $r = -0.0202$   $P = 0.7893$ , Spearman  $r = -0.0415$   $P = 0.5823$  ve Spearman  $r = -0.1759$   $P = 0.0188$ ) (**Tablo 10**).

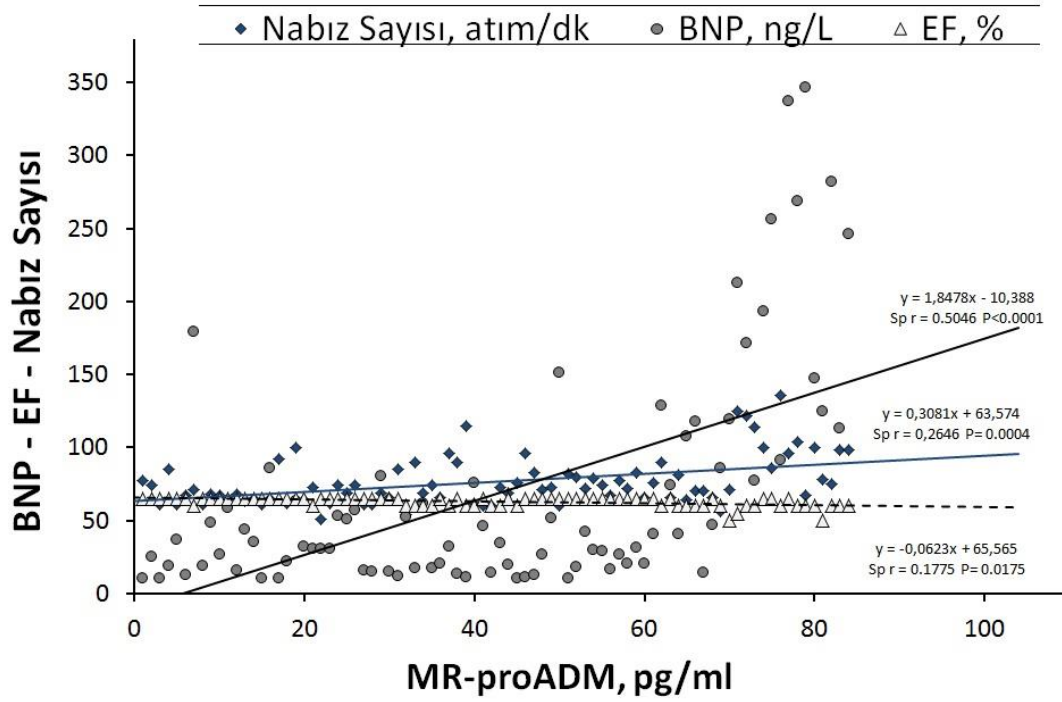


**Şekil 17.** Gruplara göre EF, LA çap, PABs ve IVSd düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. a Grupları karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA (parametrik) Post-test ile birlikte, b Kruskal-Wallis test (nonparametrik ANOVA) Post-test ile birlikte kullanıldı.

**Tablo 8.** Ekokardiyografi sonuçlarının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları

Serum	G1	G2	G3	G4	G5	P	Grupların Karşılaştırılması 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5
	Ort±SS, Ortn(min-maks)						
<b>n</b>	31	38	33	42	34	-	-
<b>EF, %*</b>	65±1 65(60-65)	63±3 65(60-65)	61±4 60(50-65)	62±4 65(50-65)	61±4 60(50-65)	<sup>b</sup> <0.0001	>0.05, <0.001, <0.01, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05, >0.05
<b>LA çap, cm</b>	3.35±0.38	3.59±0.39	4.45±0.56	4.06±0.47	4.66±0.62	<sup>a</sup> <0.0001	>0.05, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.01, >0.05, <0.001
<b>PABs, mmHg</b>	22±4 20(20-34)	25±3 35(20-35)	33±7 35(20-47)	29±8 25(20-50)	36±8 37(20-50)	<sup>b</sup> <0.0001	>0.05, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, >0.05, <0.001, >0.05, >0.05, <0.01
<b>IVSd, cm</b>	1.0±0.1 1.0(0.8-1.2)	1.2±0.1 1.2(1.0-1.4)	1.1±0.1 1.0(0.9-1.4)	1.2±0.2 1.2(1.0-1.7)	1.2±0.2 1.2(0.9-1.9)	<sup>b</sup> <0.0001	<0.001, <0.05, <0.001, <0.001, >0.05, >0.05, >0.05, <0.01, <0.05, >0.05

a P Değeri için One-way ANOVA ve Post-hoc test (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi) kullanıldı. b P Değeri için Kruskal-Wallis test (nonparametrik ANOVA) ve Post-hoc test (Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi) kullanıldı. ANOVA testi ile elde edilen P değeri <0.05 bulunursa, ikili gruplar arasındaki (G1, 2, 3, 4 ve 5) P değeri için çoklu karşılaştırma testleri uygulanır. Ort.±SS: Ortalama± standart sapma, \*Ortn. (Min-Mak): Ortanca (Minimum-Maksimum), EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA çap: Left atrium (sol atrium) çapı, PABs: Sistolik Pulmoner arter basıncı, IVSd: Diastol sonu interventriküler septum çapı



**Şekil 18.** MR-proADM ile BNP, EF ve nabız sayısı arasındaki korelasyon grafiği. MR-proADM hem BNP hem de nabız sayısı ile anlamlı korelasyon gösterdiği gözlenmektedir.

#### Rölatif risk sonucu

MR-proADM düzeylerinin AF ile ilişkili rölatif riski 1.79 olarak belirlendi. Diğer bir ifade ile AF'si olanların MR-proADM düzeylerinin 35 pg/ml'den büyük saptanma ihtimali AF'si olmayanlara kıyasla 1.79 kat fazla olduğu saptandı (95% CI 1.139 – 2.811,  $P < 0.0168$ ).

**Tablo 9.** ADM, BNP, CRP ve diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyon matrisi sonuçları

n: 229	A:	B:	C:	D:	E:	F:	G:	H:	I:	J:	K:	L:	M:	N:	O:	P:	Q:	R:
A:ADM	1.000																	
B:BNP	<b>0.719</b>	1.000																
C:CRP	0.054	<b>0.228</b>	1.000															
D:Üre	-0.007	0.073	-0.066	1.000														
E:Kr	0.100	0.187	-0.011	<b>0.4567</b>	1.000													
F: Na	-0.005	0.068	0.001	-0.040	-0.064	1.000												
G: K	0.053	0.049	0.057	<b>0.225</b>	0.148	-0.042	1.000											
H: Ca	-0.060	-0.149	-0.001	-0.050	-0.124	0.116	0.118	1.000										
I: Alb	<b>-0.216</b>	<b>-0.298</b>	-0.126	-0.023	-0.009	0.124	0.026	<b>0.485</b>	1.000									
J: T.Pro	<b>-0.240</b>	-0.153	0.126	0.0956	0.071	-0.014	0.107	<b>0.3706</b>	<b>0.493</b>	1.000								
K: ÜA	0.076	0.158	0.197	<b>0.395</b>	<b>0.453</b>	-0.056	0.138	0.1146	0.005	0.200	1.000							
L: ALT	<b>0.265</b>	0.121	0.024	0.025	0.129	-0.077	0.124	-0.0236	0.042	-0.003	0.179	1.000						
M: AST	<b>0.288</b>	<b>0.246</b>	0.112	0.038	0.129	-0.162	0.121	<b>-0.2020</b>	<b>-0.237</b>	0.053	<b>0.214</b>	<b>0.625</b>	1.000					
N: TSH	0.123	0.0770	-0.085	-0.007	0.021	0.014	0.068	-0.0869	-0.053	-0.128	0.042	0.078	0.069	1.000				
O: ft3	-0.007	-0.096	-0.059	-0.119	-0.058	-0.019	-0.167	0.0346	0.171	-0.036	-0.146	0.113	0.000	-0.064	1.000			
P: ft4	0.012	0.085	0.037	-0.031	0.045	-0.040	0.080	0.0535	-0.015	0.053	0.071	-0.009	0.008	-0.188	<b>-0.459</b>	1.000		
Q: LDL	-0.040	-0.156	-0.126	0.085	-0.044	-0.162	0.026	0.0899	<b>0.210</b>	0.186	0.020	0.048	-0.049	-0.101	0.086	-0.082	1.000	
R: HDL	-0.105	-0.169	-0.077	-0.086	<b>-0.329</b>	0.049	0.062	<b>0.2627</b>	0.096	0.026	-0.185	0.037	0.079	0.041	0.076	-0.079	0.159	1.00

Korelasyon matrisi sonuçları Gaussian dağılım gösterdiği kabulü ile Pearson r korelasyon analizi kullanılarak yapılır. Bulunan korelasyonlar, verilerin parametrik veya nonparametrik oluşuna göre tekrar değerlendirilmelidir. ( ADM: MR-proADM, Kr: Kreatinin, ÜA: Ürik asit, Alb: Albümin, T.Pro: Total protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, ft3: Serbest T3, ft4: Serbest T4, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein)

**Tablo 10.** MR-proADM, nabız sayısı, hemogram ve ekokardiyografi sonuçları ile yapılan korelasyon matrisi analizi

n: 178	A:	B:	C:	D:	E:	F:	G:	H:	I:	J:	K:	L:	M:
A:ADM	1.000												
B:Nabız sayısı	<b>0.284</b>	1.000											
C:Lökosit sayısı	0.0101	<b>0.226</b>	1.000										
D:Hb	-0.007	-0.005	0.031	1.000									
E:PLT	-0.166	0.133	<b>0.304</b>	-0.154	1.000								
F: Glu	-0.003	0.061	<b>0.306</b>	-0.005	0.026	1.000							
G: T.Kol	-0.053	<b>-0.283</b>	-0.095	0.026	0.114	-0.015	1.000						
H: eGFR-CG	-0.164	0.121	0.080	0.061	-0.056	0.044	-0.148	1.000					
I: Trigliserid	0.037	-0.058	<b>0.222</b>	0.094	-0.077	<b>0.529</b>	0.170	-0.019	1.000				
J: EF	<b>-0.201</b>	<b>-0.256</b>	-0.117	0.085	0.038	-0.051	0.142	0.190	-0.006	1.000			
K: LA çap	0.134	<b>0.347</b>	0.092	-0.058	-0.134	0.157	<b>-0.203</b>	0.025	0.075	<b>-0.405</b>	1.000		
L: PABs	0.114	<b>0.241</b>	0.058	-0.177	-0.030	0.055	-0.164	-0.145	-0.012	<b>-0.328</b>	<b>0.506</b>	1.000	
M: IVSd	0.004	0.047	0.150	0.102	-0.135	<b>0.298</b>	-0.178	0.076	0.190	0.030	<b>0.242</b>	0.138	1.000

Korelasyon matrisi sonuçları Guassian dağılım gösterdiği kabulü ile Pearson r korelasyon analizi kullanılarak yapılır. Bulunan korelasyonlar, verilerin parametrik veya nonparametrik oluşuna göre tekrar değerlendirilmelidir. (ADM: MR-proADM, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet, Glu: Glukoz, T.Kol: Total kolesterol, eGFR-CG: Cockcroft Gault formülü ile eGFR hesabı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LA çap: Sol atriyum çapı, PABs: Sistolik pulmoner arter basıncı, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum çapı)

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda güncel literatüre sıkça konu olan insan sağlığı ve hastalıklarındaki önemi henüz tam olarak anlaşılammış olan ADM bir vazodilatatör peptid olarak tanınmaktadır. ADM'nin HT (151, 152), KY (179, 182), akut koroner sendrom (176, 177), KBY (190), serebrovasküler hastalık (193), sepsis (120) gibi bir çok hastalık ile ilişkili olarak yükseldiği bildirilmektedir. Ancak bu ilişkilerin bir kısmının mekanizması açıklanabilmiş olsa da genel olarak gizemini korumaya devam etmektedir.

Adrenomedullinin vazodilatatör, natriüretik, diüretik, antihipertrofik etkileri sayesinde kalbi aşırı yüklenmeden koruduğu düşünülmektedir (9, 128). Ayrıca antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antiproliferatif etkileriyle hem kardiyak iskemiye hem de ateroskleroza karşı koruduğu gösterilmiştir (12, 139, 149, 153). Bu peptidin orta bölge fragmanı olan MR-proADM'nin yüksekliğinin KY'de prognostik değeri olduğuna dair kanıtlar da bulunmuştur (218, 219). Hastalıklarla olan ilişkisinin mahiyeti konusunda birçok hipotez öne sürülmüştür. ADM'nin mevcut patolojik durumu regüle ederek engellemek için mi yoksa oluşan harabiyete bağlı olarak mı yükseldiği veya eksikliğinin hastalık sebebi mi olduğu konusu halen tartışmalıdır. Ayrıca bu peptidin farklı hastalıklarda birçok metabolik ve inflamatuvar süreçle ilişkili bulunması, terapötik amaçla da kullanımını gündeme getirmiş ve birçok hastalığın sanitasyonunda faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (143, 180, 220, 221). Buna göre multifonksiyonel olduğu düşünülen bu peptidin, farklı dokularda ve farklı durumlara göre değişik etki gösterebilen genetik kodlamaya sahip bir molekül olarak düşünülmesinin daha doğru bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

Dolaşımdaki ADM'nin metabolizmasının hızlı olduğu ve yarılanma ömrünün yaklaşık 20 dakika olduğu bilinmektedir (110). Ayrıca dolaşımdaki ADM, spesifik olarak AMBP-1 adı verilen kompleman faktör H tarafından taşınmakta ve bu da analizi zorlaştırmaktadır (121). Stabil olmayan ADM'nin analizinin teknik olarak zor olması, güvenilir ölçümün yapılamaması ve dolaşımdan hızla temizlenmesi nedeniyle ADM seviyelerini doğrudan yansıtan MR-proADM testi geliştirilmiştir (15, 108, 122, 123,

124). Biz de çalışmamızda sağlıklı ve hasta grupları ADM'den daha uzun yarı ömürlü ve daha stabil bir fragman olan MR-proADM testine (125) göre değerlendirdik.

2016 ESC AF yönetimi kılavuzunda, aritminin tablosuna ve süresine bağlı olarak AF'nin klinik yönetimi için yararlı olabilecek bir sınıflama yapılmıştır. Buna göre AF; ilk tanı AF, paroksizmal AF, persistan AF, uzun süreli AF ve kalıcı AF olmak üzere beş gruba ayrılmıştır (6). Biz bu araştırmada, ADM'nin AF üzerine olan etkisini daha iyi gözlemlemeyi amaçladığımızdan diğer AF tiplerini dışlayarak kalıcı AF'leri çalışma grubuna dahil ettik. Çünkü kalıcı AF, aritminin kalıcı olduğu ve ritm kontrol girişiminin uygulanmadığı, devamlı gözlenen AF tipidir. Ayrıca bu şekilde çalışma bütünlüğü de sağlanmış oldu.

Atrial fibrilasyon ve KEFKY'nin gelişiminde benzer etyolojiler ve fizyopatolojik süreçlerin rol oynadığı bildirilmiştir (7). ADM'nin de bu süreçlerin gelişiminde temel rol üstlenebileceği düşünülmektedir. AF'li hastalarda ortalama nabız sayısı sinüs ritmindeki hastalara göre daha yüksek bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda AF tanısı olan grupların nabız sayısının diğer gruplara göre beklendiği gibi anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Ayrıca AF tanılı gruplarda nabız sayısı ile MR-proADM düzeyleri arasında zayıf derecede doğru orantılı bir korelasyon olduğunu da saptadık. Bu iki bulgu, nabız sayısı ile ADM arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak değerlendirildi. Bu bulguları destekleyecek şekilde, ADM'nin antiinflamatuvar (11, 204), antiproliferatif (12) etkileri ve kardiyak remodelinge karşı koruyucu etkileri (153, 178) dolayısıyla HT, AF ve KEFKY hastalıklarının oluşum veya kompensasyon süreçlerinde yer alabileceği düşünülmektedir.

Atriyal fibrilasyonda atriyal kontraksiyon yetersiz olduğu için sol ventrikül dolum basıncı ve dolayısıyla kardiyak debi azalmaktadır. Bu durum da RAAS'ı aktive ederek AT II'nin artışına neden olmaktadır. AT II'nin ise ROS oluşumunu aktifleyerek oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir. AT II doğrudan veya ROS aracılığıyla, hücre içi  $Ca^{+2}$ 'un aşırı artışına ve fibrozise neden olarak yapısal remodelinge yol açmaktadır. Ayrıca AT II, TGF- $\beta$  aracılığıyla da fibrozise neden olabilmektedir.  $Ca^{+2}$ 'un aşırı artışının bir sonucu da iyon kanallarının yeniden şekillenmesiyle gerçekleşen elektriksel remodelingdir (87, 88, 93, 94). Bu remodeling AF'nin hem oluşumunda hem de

devamlılığında etkilidir. Miyokardiyal fibrozis belirteçleri olan ST2 ve Galektin-3'ün AF'li olgularda yüksek bulunması, AF'nin atriyal yapısal anormalliklere bağlı geliştiğini destekler niteliktedir (83). Ayrıca AF'de meydana gelen atriyal remodelingin iletimin yavaşlamasına ve bloklara neden olduğu ve bu yolla reentry halkalarının oluşmasına yol açtığı bildirilmiştir (6, 86). AF'de RAAS aktivasyonu sonucu yükselen AT II'nin, aynı zamanda ADM sentezinin güçlü bir uyarıcı olduğu (165), ADM'nin ise koroner vazodilatasyonla kan akımını artırarak ve sistemik vasküler direnci düşürerek kardiyak debiyi arttırmaya çalıştığı saptanmıştır (159). ADM'nin ayrıca vasküler düz kas hücrelerinde AT II ile indüklenen ROS oluşumunu inhibe ederek antioksidan etkisiyle de AF'deki remodelingi önlemeye çalıştığı da bildirilmiştir (222). Tüm literatür bulguları, yürüttüğümüz çalışmanın AF'li hasta grubunda (grup 3) KY olmamasına rağmen kontrol grubuna kıyasla neden MR-proADM düzeyinin yüksek bulunduğunu açıklamaktadır.

Aldosteronun in vitro ve in vivo güçlü profibrotik etkileri vardır ve AT II'ye benzer şekilde NADPH oksidaz aktivasyonuna neden olarak oksidatif stresi arttırmakta ve interstisyel kardiyak fibrozise neden olmaktadır. AT II hem sistemik hem de yerel aldosteron üretimini uyarabilirken, aldosteron AT1 reseptör yoğunluğunu ve ACE aktivitesini artırarak AT II etkilerini arttırabilmektedir. Bu veriler, sadece AT II tarafından değil aldosteron tarafından da indüklenen NADPH oksidaz aktivasyonunun interstisyel kardiyak fibroziste kilit rol oynadığını desteklemektedir. Bazı araştırmacıların aldosteron antagonistlerinin AT II kaynaklı NADPH oksidaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermesi de, AT II ve aldosteronun kardiyak fibrozisteki birlikteliğini teyit etmektedir (223). Buradan hareketle bu iki hormon arasındaki etkileşimin kardiyak remodelinge neden olduğu ileri sürülebilir. Çalışmalarda AT II'nin ADM'yi güçlü bir şekilde uyarması ve ADM'nin de aldosteronu inhibe ettiğinin bildirilmesi, ADM'nin bir regülatör protein olarak AF oluşum yollarını baskılamaya yönelik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kaldı ki bu çalışmada kontrol grubuna kıyasla KY bulunmayan AF'li grupta ADM'nin yüksek bulunması da, bu regülatör davranışının bir sonucu olabilir.

Harada ve arkadaşları inflamasyonun AF oluşumunu tetikleyen oksidatif stres, apoptozis, fibrozis, endotel disfonksiyonu, trombojeniz gibi patolojik süreçlerde etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (88). AF'li olanlarda inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek saptandığı (89) ve AF ablasyon tedavisi sonrası nüksü olmayan hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (90). Yine farklı iki çalışmada (83, 84), AF hastalarında hsCRP ve IL-6 düzeylerinin yüksek bulunması da AF patofizyolojisinde inflamatuvar mekanizmanın rolünü kanıtlar niteliktedir. Sonuç olarak AF oluşumunu tetikleyen atriyal remodeling oluşumunda inflamasyon ve fibrozisin birlikte rol oynadıkları anlaşılmaktadır. Bizim de AF'li grup 3 ve 5'te serum MR-proADM düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmamız ADM'nin AF'yi kompanse etmek amacıyla antiinflamatuvar ve antifibrotik çabasının bir sonucu olabileceğini düşündürdü. Ancak bu çalışmada CRP değerlerinin gruplar arasında farklı bulunmaması, yukarıdaki çalışmalarla tezat oluşturmaktadır. Bu tezatlığın muhtemel sebebi ADM'nin aslında proinflamatuvar etkisinin de olması (163) ve CRP'nin de proinflamatuvar belirteç olmayışına bağlandı. Ayrıca ADM'nin enflamasyon oluştuktan sonra bir antiinflamatuvar özellik göstermesi (204) de CRP'nin neden yüksek bulunmadığını açıklamaktadır. Belki hasta gruplarımızda IL-6 veya TNF- $\alpha$  düzeyleri de çalışılıyorsa, bu hipotezimizin doğrulanma imkanı bulunacaktı.

Kalp yetmezliğinde uzun zamandan beri tanı kriteri olarak kullanılan NP'lerin KY dışında da başka patolojilerle ilişkili olabilecekleri bildirilmiştir (224, 225, 226). Oikonomou ve arkadaşları, NP'lerin AF oluşumunu tetikleyen miyokardiyal gerginlik dolayısıyla yükseldiğini bildirmiştir (83). Schnabel ve arkadaşları tarafından yürütülen bir kohort araştırmasında genel popülasyona göre AF'li hastalarda NT-proBNP'nin anlamlı derecede yükseldiği bulunmuştur. Aynı araştırmacılar vasküler hemostazın bir göstergesi olan MR-proADM ve CT-proET-1'nin de AF'de anlamlı şekilde artış gösterdiğini saptamışlardır (85). Biz de bu bulgulara paralel olarak AF'li (grup 3 ve 5) ve KY'li hastalarda (grup 4), sadece HT'li grup ve kontrol grubuna kıyasla BNP düzeylerini yüksek olarak saptadık. Bu bulgu KY dışında sadece AF saptanan hastalarda da BNP'nin yüksek saptanabileceğini gösterdi. Ayrıca BNP ile MR-proADM düzeyleri arasında pozitif bir ilişkinin saptanmış olması da, MR-proADM'nin BNP'ye benzer

etkilere sahip (vazodilatatör, natriüretik ve diüretik) bir molekül (9, 10, 34, 120) olduğunun ispatı mahiyetindeydi. Bu bulgu ADM'nin BNP'ye benzer şekilde miyokardiyal gerginliğin tetiklemesiyle arttığına bir kanıtı olabilir. Tsuruda ve arkadaşlarının, yaptıkları bir çalışmada kültürlenmiş ventriküler miyositlerin mekanik gerilmesinin ADM sentezini arttırdığını tespit etmeleri (168) de bu düşüncemizi doğrulamaktadır.

Çalışmada yapılan rölatif risk analizlerine göre AF'li olanların serum MR-proADM düzeylerinin 35 pg/ml'den yüksek saptanma ihtimalinin, AF'si olmayanlara kıyasla 1.79 kat fazla olduğu tespit edildi. Bu bulgu ADM'nin AF ile ilişkili olduğunun önemli bir göstergesiydi. Bu bulgumuzu destekleyecek şekilde, Lind ve arkadaşları ADM yüksekliğinin AF ile ilişkili bir risk faktörü olduğunu (227), Schnabel ve arkadaşları ise AF hastalarında daha yüksek ADM düzeyleri olduğunu saptamışlardır (85).

Yu ve arkadaşlarının KY'li hastalarda diyastolik disfonksiyon ve ADM ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada; LVEF >%50 olan izole diyastolik disfonksiyonlu (diyastolik KY) ve LVEF <%50 olan hastaların (sistolik KY) ADM düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca sistolik KY'li hastaların restriktif dolun paternine (RDP) sahip olanlarında non-RDP olanlara kıyasla ADM düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada NYHA sınıflaması baz alınarak yapılan fonksiyonel derecelendirmenin ADM düzeyleri ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (179). Yu ve arkadaşlarının bu bulgusunun aksine Nishikimi ve arkadaşları, KY hastalarında yaptığı bir çalışmada NYHA sınıf I olan hastalarda plazma ADM düzeylerinde bir artış olmadığını, ancak NYHA sınıf II olan hastalarda hafif ama anlamlı, NYHA sınıf III ve IV olan hastalarda ise önemli ölçüde anlamlı bir artış olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada plazma ADM düzeylerinin, ANP ve BNP düzeyleri ile pozitif, LVEF ile negatif korele olduğu bildirilmiştir. KY tedavisi uygulandıktan sonra, plazma ANP ve BNP'nin hızla azaldığı, ancak ADM'nin ise daha yavaş azaldığı saptanmıştır. Ayrıca araştırmacılar plazma ADM düzeylerinin hastalık şiddeti ile orantılı olarak yükseldiğini fakat ANP ve BNP düzeylerinden daha yavaş değiştiğini bildirmiştir. Sonuç olarak KY'de yükselen ADM plazma düzeylerinin

sempatik aktivasyon ile ilişkili olabileceği ve ADM'nin periferik vasküler direnç yükselmesine karşı savunma mekanizmasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (182). Yukarıdaki çalışmalarla bizim çalışma gruplarımız arasındaki fark incelendiğinde; LVEF<%50 olan hastalara çalışmamızda yer vermediğimiz görülmektedir. Buradaki amacımız KY'den bağımsız olarak AF ile ADM düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çünkü KY şiddeti arttıkça (LVEF azaldıkça) ADM düzeylerindeki gözlenebilecek olan aşırılıklar, AF ile ADM arasındaki ilişkiyi sağlıklı bir şekilde gözlememizi engelleyecektir. Kaldı ki LVEF>%50 olan KEFKY'li hastaların MR-proADM düzeylerinin sadece HT'li hastalardan ve kontrol grubundan daha yüksek saptanmaması bu düşüncemizi doğrular mahiyettedir. Ayrıca ADM ve KY'nin önemli bir belirteci olan BNP ile MR-proADM arasında korelasyon bulmamız da yukarıdaki araştırmalarla örtüşmekteydi.

Richards ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada yüksek ADM ve NT-proBNP düzeylerinin KY ile hastaneye yatış ve mortalite riskini arttırdığı gösterilmiş ve kronik iskemik sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda plazma NT-proBNP ve ADM düzeylerinin klinik değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ve morbidite riskini öngördüğü saptanmıştır (218). Benzer şekilde FINRISK 1997 kohortundan alınan popülasyondaki MR-proADM yüksekliğinin tüm nedenli mortaliteyi ve major kardiyak olayı (özellikle KY'yi) NT-proBNP'ye göre anlamlı derecede öngördüğü saptanmıştır (219). Biz de çalışmamızda MR-proADM ile BNP arasında orta derecede doğru orantılı bir korelasyon saptadık. Bu durum muhtemelen ADM ve BNP'nin KY'de su ve tuz tutulumunu azaltmaya yönelik benzer etki (9, 128) göstermeleri nedeniyle idi.

Çalışmamızda AF'si olan KEFKY grubunun (grup 5) MR-proADM düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanması, ancak KEFKY (grup 4) ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmaması dikkat çekiciydi. Oysa daha önce yapılan çalışmalarda diyastolik KY (diğer tabirle KEFKY) olanlarda ADM yüksek bulunmuştur (179). Fakat araştırmacılar KEFKY grubunda AF varlığını dışlamamıştır. Yani KEFKY etyolojisine (AF, HT, KAH gibi) bakılmaksızın tüm KEFKY olguları tek grupta incelenmiştir. Bu çalışmada ise KEFKY'nin AF ile birlikteliği ayrı grup olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak kontrol grubuna kıyasla MR-proADM'nin KEFKY

grubunun aksine AF'li KEFKY grubunda yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, daha önceki çalışmalarda KEFKY olgularında saptanan MR-proADM yüksekliğinin aslında AF bulanan KEFKY olgularına bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu düşüncüyü test etmek amacıyla KEFKY ve KEFKY+AF gruplarını tek grup (grup 4+5) altında birleştirerek yaptığımız analizde; yeni grubun MR-proADM düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanması da bu yorumu desteklemiştir. Diğer yandan daha komplike bir hastalık grubunda ADM'nin yüksek saptanması, ADM'nin multifonksiyonel regülatör bir peptid olması nedeniyle oluşan patolojilerin geriye dönük adaptasyonunda kompensatuvar amaçlı rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada ADM yüksekliğinin asıl sebebi AF olarak gözükse de HT, KY ve AF'nin kooperatiflik göstererek ADM'yi anlamlı düzeyde yükseltebileceği de unutulmamalıdır.

Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada esansiyel HT hastalarının ADM düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca şiddetine göre HT evresinin ADM düzeyleriyle korele yükseldiği de gösterilmiştir (228). Hu W ve arkadaşlarının yaptığı ADM, ANP ve BNP'nin HT'deki patofizyolojik rollerinin araştırıldığı bir çalışmada ise HT'li hastalarda her üç peptidin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve klinik evre ile korele olduğu görülmüştür (156). Yine Kato ve arkadaşlarının ADM'nin esansiyel ve malign HT'deki patofizyolojik rolünü araştırmak için yaptıkları çalışmada da ADM'nin plazma düzeyleri, hem sistolik ve diyastolik kan basınçlarıyla hem de ANP ve BNP plazma düzeyleriyle ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (155). Ancak bu bulguların tam aksine çalışmamızda sadece HT'si olan hastaların (grup 2) MR-proADM düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek değildi. Sadece HT'si olan grupta anlamlı yükseklik saptanmamasını üç nedene bağlayabiliriz: 1) Esansiyel HT, tek başına kan ADM düzeylerinin yükselmesini tetikleyecek bir potansiyele sahip olmayabilir. 2) Çalışmamızdaki HT hastalarının neredeyse tamamına yakınının HT'yi regüle etmek amacıyla antihipertansif ilaç kullanmaları, MR-proADM düzeylerini anlamlı yüksek bulmamamızın nedeni olabilir. Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HT hastalarına 4 haftalık antihipertansif tedavi uygulanması sonucunda ADM, ANP ve BNP plazma düzeylerinin anlamlı olarak azaldığının tespit edilmesi bu görüşümüzü destekler niteliktedir (156). Benzer şekilde değişik çalışmalarda da

antihpertansif tedavi ile ADM düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (155, 157, 158). Ancak aynı etki komplike olmuş HT hastalarında gözlemlenmeyebilir. Bu nedenle ADM'nin ancak kardiyovasküler patolojilerin gözlemlendiği AF ile komplike olmuş HT'li hastalarda önemli düzeyde yükselebileceğini düşünmekteyiz. 3) Çalışmamızdaki HT hasta grubu (grup 2), 2017 AHA/ACC Hipertansiyon kılavuzuna (210) göre tansiyonu 130/80 mmHg'nın üstünde olan ve/veya antihpertansif tedavi aldığını belirten hastalardan oluşturulmuştur. Buna göre ortalama sistolik basıncı 130-139 mmHg arasında veya ortalama diyastolik basıncı 80-89 mmHg arasında olan evre I HT'li hastaların da gruba dahil edilmiş olması, ADM'nin yüksek bulunmamasının sebebi olabilir. Muhtemelen geçmiş yıllarda fark saptayan araştırmacılar HT tanısı için daha yüksek sınırlar kullanmış olabilir. Halawa ve arkadaşlarının ADM'nin şiddetli HT'si olan hastalarda artmış olduğunu, hafif ve orta derece HT'si olanlarda ise normal olduğunu bildirmeleri, bu düşüncemizi desteklemektedir (157).

KEFKY hastalarının %30-50'sinin obez bireyler ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) olduğu bilinmektedir. Hem BMI artışı; hem de BMI artışının predispoze ettiği DM, HT, AF, KAH gibi hastalıklar KEFKY'nin risk faktörleri arasında yer alır (5). Ayrıca KEFKY hastalarında BMI artışının yanında abdominal obezitenin de hem kardiyovasküler hem de tüm nedenli mortalite riskini arttırdığı tespit edilmiştir (229). Biz de çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla KEFKY (grup 4) ve AF'si olan KEFKY (grup 5) hastalarında BMI ve bel çevresini daha yüksek bulduk. Bu bulgu obezitenin kalp hastalıkları patogenezinde önemli bir yer tuttuğunun teyidi mahiyetindedir. Nyström ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya göre BMI ve bel çevresi artışının AF için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (230). Biz de benzer şekilde AF grubunda kontrol grubuna göre bel çevresini yüksek bulduk. Ancak BMI'de fark saptamadık. Bunun muhtemel sebebini, BMI'nin metabolik sendromun temelini teşkil eden vücut yağ oranlarının iyi bir belirteci olmamasına bağlamaktayız (231).

KEFKY hastalarının %30-50'sinde DM bulunduğu ve DM'nin KEFKY oluşumu için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (5). Biz de benzer şekilde KEFKY tanı grublarında diğer gruplara kıyasla DM oranının anlamlı şekilde yüksek olduğunu görmekteyiz. DM'de kardiyak mikrovasküler disfonksiyon ve miyokardiyal fibrozis,

kasılma ve gevşeme bozukluklarına yol açarak hem sistolik hem diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Buna ek olarak DM'li hastalarda devamlı hiperglisemi nedeniyle oluşan ileri glikasyon son ürünleri miyokarda kollajen birikimine yol açarak ventriküler sertleşmeyi hızlandırmaktadır (5, 48). Ayrıca açlık glukoz düzeyleri açısından bakıldığında daha komplike olduğunu düşündüğümüz AF'si olan KEFKY grubu (grup 5) ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark bulmamız, bu gruptaki diyabetik hastaların kan glukoz düzeylerinin regüle olmamasından kaynaklanabileceğini düşündürdü.

Çalışma grupları lipid profilleri açısından değerlendirildiğinde; AF (grup 3) ve AF'si olan KEFKY (grup 5) gruplarının total ve LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubundan daha düşük bulundu. HDL kolesterol düzeylerinin ise beklendiği üzere AF (grup 3), KEFKY (grup 4) ve AF'si olan KEFKY (grup 5) gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Bu HDL düşüklüğü; bel çevresi farkı ile de teyit edilen obezitenin fiziksel aktiviteyi kısıtlayıcı rolüne bağlandı. Yine hasta gruplarında total ve LDL kolesterol düzeylerinde saptanan düşüklük, antihiperlipidemik ilaç kullanımına bağlandı.

Çalışmamızda hastaların bir kısmının 80 yaşın üzerinde olması nedeniyle ve vücut ağırlığının etkisini gözardı etmemek amacıyla eGFR hesabı için Cockcroft-Gault formülü kullanıldı. ADM'nin KBY'de yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiş (151, 212) ve plazma ADM konsantrasyonlarının serum kreatinin düzeyleri ile pozitif, GFR ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (151, 152). Biz de bu veriler ışığında eGFR'si 60 ml/dk'nın altında olan hastaları KBY olarak değerlendirerek dışladık (232). Schnabel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AF olan hastalarda olmayanlara göre kan kreatinin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (85). Biz de bu çalışmaya benzer şekilde serum kreatinin düzeyi açısından sadece AF (grup 3) grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yükseklik saptadık. Ancak eGFR açısından gruplar arasında fark yoktu ve MR-proADM ile korele değildi. Ayrıca AF grubu (grup 3) ve KEFKY (grup 4) grubunun serum üre düzeylerini kontrol ve HT grubuna göre daha yüksek saptadık. Hasta grupları arasındaki üre ve kreatinin düzeylerinde saptanan farkın, değişik grup özelliklerine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü.

Atriyal fibrilasyonda kullanılan antikoagülan tedavinin kan ADM düzeyleri üzerine etkisinin olup olmadığı konusunda bilgiye rastlanmamıştır. Osajima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KAH olan hemodiyaliz hastaları ve KBY olan hemodiyaliz hastalarının ANP, BNP, matür ADM ve total ADM düzeyleri araştırılmıştır (233). ANP ve BNP'nin plazma düzeyleri KAH olan hemodiyaliz hastalarında daha yüksekken, plazma matür ADM ve total ADM düzeylerinde fark saptanmamıştır. Matür ve total ADM düzeylerinin KAH olan hemodiyaliz hastalarının kalp fonksiyonunun iyi bir belirteci olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir. Osajima ve arkadaşları çalışma gruplarındaki antikoagülan ilaç kullanımını net olarak belirtmemiştir. KAH olan hastalarda antikoagülan tedavinin sık müracaat edilen bir tedavi işlemi olduğu bilgisinden hareketle, KAH olan hastaların antikoagülan ilaç kullanımına bağlı ADM düzeylerinde bir artış gözlenmediğini söyleyebiliriz. Bu veriler baz alınarak bizim çalışma gruplarımızda AF'si olan hastalarda (grup 3 ve 5) saptanan MR-proADM düzeylerindeki artışın antikoagülan ilaç kullanımına bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklarda prognostik önemi vurgulanan serum ürik asit düzeyinin HT, KAH, KY ve AF'de yükseldiği ve hastalığın ciddiyetini gösteren bir belirteç olduğu öne sürülmektedir (234). Gu ve arkadaşları, hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada serum ürik asit düzeyi yüksek olanlarda KEFKY gelişme riskinin de yüksek olduğunu saptamışlardır (235). Dzeshka ve arkadaşları da kardiyovasküler hastalıkları bulunan bireylerde yaptıkları çalışmada kalıcı AF hastalarında aritmi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek serum ürik asit düzeyleri tespit etmişlerdir (236). Biz de çalışmamızdaki hasta gruplarını serum ürik asit düzeyleri açısından değerlendirdiğimizde yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların verileriyle örtüşecek şekilde AF ve KEFKY tanılı grupların (grup 3, 4 ve 5) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Bu bulgu ürik asit düzeylerinin HT, AF ve KEFKY hastalıklarında rol aldığını ispatlamaktadır.

Adrenomedullinin kalbin ard yükünü düşürmek için doğrudan veya vazodilatasyon etkisiyle refleks taşıkardi yaparak kalp dinamiğini arttırdığı tespit edilmiştir (198). Ayrıca izole perfüze sıçan kalbinde güçlü inotropik etkiye sahip olduğu da bildirilmiştir (169). Nagasaki ve arkadaşları, TSH'nın sıçan tiroid bezinde AM2/IMD

(adrenomedullin2/intermedin) ekspresyonunu arttırdığını ve bunun da tiroid foliküllerinde güçlü bir vazodilatator etkiye neden olduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, AM2/IMD'nin cAMP uyarıcı etkileri yoluyla tiroid hormonu sentezini arttırabileceğini de ileri sürmüşlerdir (237). ADM düzeyinin hipertiroidizmli sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunduğu ve tiroid hormonunun ADM üretimini arttırdığı tespit edilmiştir (238). Benzer şekilde tirotoksik Graves hastalarında yüksek tiroid hormonlarıyla birlikte yüksek ADM düzeyleri saptanmıştır (239). T<sub>3</sub> (triiodotironin) hormonunun kardiyak kontraktilite ile ilgili olan sarkoplazmik retikulum, fosfolamban ve miyozin ağır zincirleri ile ilişkili genlerin düzenlenmesini sağladığı bildirilmiştir (240). AMI ve KY gibi ağır sistemik durumlarda deiyodinaz aktivitesinin azalarak tiroid hormonlarının periferik dönüşümünün etkilendiği ve düşük T<sub>3</sub> sendromuna neden olabildiği ileri sürülmüştür (241). Ayrıca KY hastalarında düşük fT<sub>3</sub> düzeylerinin kardiyak ve tüm nedenli mortalite riski ile ilişkili olduğu da saptanmıştır (242). Bu kapsamda çalışmamızda kronik sistemik hastalık grupları olan HT ve KEFKY'li hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla saptanan fT<sub>3</sub> düşüklüğünün, ağır sistemik durumlarda gözlenen düşük deiyodinaz aktivitesine bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca KEFKY'li hasta grubunda (grup 4 ve 5) MR-proADM düzeyi yüksekliğinin fT<sub>3</sub> düşüklüğünde rol alabileceği de düşünüldü. Buradaki muhtemel mekanizma, ADM'nin regülasyon amaçlı fT<sub>3</sub> üzerine etki göstermesi şeklinde olabilir. Çünkü tiroid hormonları arasında kalpte kasılma ile ilgili asıl etkinin, fT<sub>3</sub>'e ait olduğu bilinmektedir (240). Ancak kontrol grubuna kıyasla KEFKY'li hasta gruplarında fT<sub>4</sub> düzeylerinin yüksek saptanması, çelişkili bir durum gibi gözükmektedir. Bu fT<sub>4</sub>'deki yüksekliğin fizyolojik sınırlar içinde olması ve azalan fT<sub>3</sub> düzeyini kompanse etmeye yönelik olması, beklenebilir bir durumdur.

Plazma ADM düzeylerinin, PHT hastalarında yükseldiği saptanmıştır (213). Kobayashi ve arkadaşları da, ADM'nin pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve kronik konjestif KY'de pulmoner dolaşımdaki hemodinamik değişikliklerin ADM üzerine etkili olabileceğini ileri sürmüştür (214). Biz de hasta gruplarımızda ADM'nin gerçek etkilerini gözlemleyebilmek için EKO bulgularından PABs  $\geq$  50 mmHg olan hastaları PHT hastası

(17) olarak kabul ederek dışladık. Hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla PABs ve LA çapını yüksek bulmamız tanı kriterleri olduklarından beklenen bir bulguydu. Ayrıca yine beklendiği gibi KEFKY'li gruplarda (grup 4 ve grup 5) IVSd değerlerinin HT'li grup (grup 2) dışındaki gruplara göre yüksek saptanması da kalbin ard yükü aşmak amacıyla hipertrofi geliştirmesine bağlanabilir. Kaldı ki kalp hastalıklarının tanı ve takibi EKO ile tespit edilen bu verilere dayanmaktadır.



## 6. SONUÇ

AF gruplarında nabız sayısı ile MR-proADM düzeyleri arasında zayıf da olsa anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. KY olmamasına rağmen AF grubu (grup 3) ve KEFKY'si olan AF'li grupta (grup 5) kontrol grubuna kıyasla MR-proADM düzeyinin yüksek bulunması, AF'nin RAAS'ı aktive ederek doğrudan veya dolaylı yoldan (ROS oluşumu ve inflamasyon ile) fibrozis oluşumuna neden olarak yapısal remodeling ve/veya elektriksel remodelingi uyarmasına bağlandı. Artış gösteren ADM'nin ise aldosteronu ve dolayısıyla AT II'yi inhibe ederek bir regülatör protein gibi etki göstermesi AF oluşum yolaklarını baskılamaya yönelik antiinflamatuvar ve antifibrotik çabasının bir sonucu olabileceğini düşündürdü.

Sadece hipertansif olan grup ve kontrol grubuna kıyasla AF'li (grup 3 ve 5) ve KEFKY'li hastalarda (grup 4) BNP düzeylerinin yüksek bulunması, KY dışında sadece AF'si olan hipertansif hastalarda (grup 3) da BNP'nin yüksek saptanabileceğini gösterdi. Ayrıca BNP ve MR-proADM düzeyleri arasında pozitif bir ilişkinin saptanmış olması, benzer etkilere (vazodilatör, natriüretik ve diüretik özellik gibi) sahip moleküller olabileceklerinin ispatı olarak görüldü. Bu bulgu ADM'nin BNP'ye benzer şekilde miyokardiyal instabiliteyle arttığının bir kanıtı olarak görüldü.

Rölatif risk analizine göre AF'si olan hastaların serum MR-proADM düzeylerinin 35 pg/ml'den yüksek saptanma ihtimali, olmayanlara kıyasla 1.79 kat yüksek saptandı. Bu bulgu ADM'nin AF ile ilişkili olduğunun önemli bir göstergesidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda KEFKY olanlarda ADM yüksek bulunmuştur ancak AF varlığı aynı grupta değerlendirilmiştir. Buradaki eksikliğin giderilmesi amacıyla yapılan grupta sadece KEFKY'si olan grubun aksine AF'si olan KEFKY grubunda MR-proADM'nin yüksek olduğu saptandı. Bu durum, daha önceki çalışmalarda KEFKY olgularında saptanan ADM yüksekliğinin aslında AF bulunan KEFKY olgularına bağlı olduğunu göstermekteydi. Ayrıca bu çalışmada ADM yüksekliğinin asıl sebebi AF olarak gözükse de HT, KY ve AF'nin kooperatiflik göstererek ADM'yi anlamlı düzeyde yükseltebileceği de unutulmamalıdır.

Kardiyovasküler hastalıkların prognozunda önemli olduğu düşünölen serum ürik asit düzeyinin AF ve KEFKY tanılı gruplarda yüksek bulunması, ürik asitin HT, AF ve KEFKY hastalıklarında rol aldığıının ispatı olarak göröldü.

Çalışmada kronik sistemik hastalık olan KEFKY’de saptanan  $ft_3$  düşöklüğü, sistemik hastalıklara bağı düşük deiyodinaz aktivitesine ve/veya yükselmiş olan ADM’nin  $ft_3$  üzerine etkisine bağı olabilir.

**Sonuç olarak,** atriyal fibrilasyonsuz korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğı olan hastaların aksine, hem atriyal fibrilasyonlu hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğı olan hastalarda MR-proADM düzeyleri önemli miktarda yüksek saptandı. Buradaki kritik unsurun atriyal fibrilasyon olduğı düşünöldüğünden, atriyal fibrilasyon varlığı kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmelidir. Ayrıca MR-proADM ve BNP düzeyleri arasında saptanan doğru orantılı ilişki, bu iki peptidin benzer etkilere sahip olmalarına bağılandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(4):531-9.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
3. Griffin BP, Callahan TD, Menon V. Manuel of Cardiovascular Medicine (Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı). Çeviren: Erol Ç, Atalar E, 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S: 150-159, 2014.
4. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65-75.
5. Redfield MM. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E;eds. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Eighth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008:641-664.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962.
7. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(20):2217-2228.
8. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553-60.
9. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Suzuki E, Ikenouchi H, Kohmoto O, et al. Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 2):790-5.
10. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, et al. Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):F657-63.
11. Hippenstiel S, Witzernath M, Schmeck B, Hocke A, Krisp M, Krüll M, et al. Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability. *Circ Res.* 2002;91(7):618-25.
12. Kano H, Kohno M, Yasunari K, et al. Adrenomedullin as a novel antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1996;14(2):209-13.

13. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo M, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;194(2):720-5.
14. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension.* 1994;24(5):600-4.
15. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide. *Endocr Rev.* 2000;21(2):138-67.
16. Kapas S, Martínez A, Cuttitta F, Hinson JP. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa. *J Endocrinol.* 1998;156(3):477-84.
17. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
18. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214.
19. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194-202.
20. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28-e292.
21. Türkiye’de kalp yetersizliği yol haritası; Türk Kardiyoloji Derneği, 2014.  
<https://www.tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/Turkiyede-kalp-yetersizligi-yol-haritasi.pdf>
22. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(4):298-308.
23. Berry C, Doughty RN, Granger C, Køber L, Massie B, McAlister F, et al. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC).* *Eur Heart J.* 2012;33(14):1750-7.
24. Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Diabetes: Mechanisms and Management. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):632-643.
25. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591-602.
26. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-5.

27. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al: How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
28. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-9.
29. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103-11.
30. Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, Manemann SM, Boyd CM, Dunlay SM, et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*. 2015;128(1):38-45.
31. Kozan Ö, Zoghi M. A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği. 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S: 25-35, 2010.
32. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders: 2008: 541-561.
33. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.
34. Griffin BP, Callahan TD, Menon V. *Manuel of Cardiovascular Medicine (Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı)*. Çeviren: Erol Ç, Atalar E, 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S:127-135, 2014.
35. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24(3):261-71.
36. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69(2):318-28.
37. Bełtowski J, Wójcicka G. Regulation of renal tubular sodium transport by cardiac natriuretic peptides: two decades of research. *Med Sci Monit*. 2002;8(2):RA39-52.
38. Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1995;76(10):679-83.
39. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):343-50.
40. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-71.
41. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH, et al. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-9.
42. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124(23):2491-501.

43. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113(16):1966-73.
44. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):977-85.
45. Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, Shore D, Kumar P, Sethia B, et al. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. *Circulation*. 2010;121(8):979-88.
46. Selby DE, Palmer BM, LeWinter MM, et al. Tachycardia induced diastolic dysfunction and resting tone in myocardium from patients with a normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(2):147-54.
47. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144-50.
48. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43-51.
49. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart failure*. 2017;5(8):543-51.
50. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The N Engl J Med*. 2016;375(19):1868-77.
51. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
52. Xanthopoulos A, Triposkiadis F, Starling RC. Heart failure with preserved ejection fraction: Classification based upon phenotype is essential for diagnosis and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):392-400.
53. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H, Dyck JR, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One*. 2014;9(6):e99495.
54. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ*. 1996;312(7025):222.
55. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;112(6):437-45.

56. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):130-9.
57. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):381-96.
58. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens.* 1992;10(10):1111-4.
59. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev.* 2003;24(3):341-56.
60. Puşchiţă M, Nanu PD, Enea E, Glişici M, Chendereş RM. The correlation between NT-proBNP plasma levels and heart failure syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2005;109(4):713-20.
61. Kozan Ö, Zoghi M. A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği. 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S: 73, 2010.
62. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J.* 2008;38(2):101-13.
63. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):537-41.
64. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-82.
65. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):582-6.
66. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-39.
67. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109(5):594-600.
68. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:h910.
69. Griffin BP, Callahan TD, Menon V. *Manuel of Cardiovascular Medicine (Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı)*. Çeviren: Erol Ç, Atalar E, 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S:141-149, 2014.
70. Vasan RS, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction; prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1948-55.

- 71.** Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Abegaz TM. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):232.
- 72.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure-Web Addenda: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
- 73.** Crystal E, Connolly SJ. Atrial fibrillation: guiding lessons from epidemiology. *Cardiol Clin.* 2004;22(1):1-8.
- 74.** Knecht S, Oelschlager C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* 2008;29(17):2125-32.
- 75.** Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
- 76.** Uyarel H, Onat A, Yuksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(4):214-22.
- 77.** Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(4):269-76.
- 78.** Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol.* 2013;29(7 Suppl):S71-8.
- 79.** Griffin BP, Callahan TD, Menon V. *Manuel of Cardiovascular Medicine (Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı)*. Çeviren: Erol Ç, Atalar E, 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S: 424-426. 2014.
- 80.** January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):2071-104.
- 81.** Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2689-94.
- 82.** Kim TS, Youn HJ. Role of Echocardiography in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011; 19(2): 51–61.
- 83.** Oikonomou E, Zografos T, Papamikroulis GA, Siasos G, Vogiatzi G, Theofilis P, et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure. *Curr Med Chem.* 2017 Aug 29. doi: 10.2174/0929867324666170830100424.

- 84.** Sata N, Hamada N, Horinouchi T, Amitani S, Yamashita T, Moriyama Y, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J.* 2004;45(3):441-5.
- 85.** Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM, Schulz A, Zeller T, et al. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PLoS One.* 2014;9(11):e112486.
- 86.** Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-68.
- 87.** Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(4):438-44.
- 88.** Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79(3):495-502.
- 89.** Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdogan E, Tasal A, Kucukbuzcu S, et al. Novel fibroinflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit.* 2014; 20:463–470.
- 90.** Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: Importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22:987–993.
- 91.** Schiffrin EL. The immune system: Role in hypertension. *Can J Cardiol.* 2013; 29:543–548.
- 92.** Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, Pawlikowska L, Zaroff JG, Olgin JE. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 2008; 155:303–309.
- 93.** Youn JY, Zhang J, Zhang Y, Chen H, Liu D, Ping P, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: An emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol.* 2013; 62:72–79.
- 94.** Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:2335–2345.
- 95.** Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF- $\kappa$ B in the heart: To be or not to be NF- $\kappa$ B. *Circ Res.* 2011;108:1122–1132.
- 96.** Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, Tee N, Yin NO, Naylynn TM, et al. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J.* 2013; 77:1171–1179.
- 97.** Shang LL, Sanyal S, Pfahnl AE, Jiao Z, Allen J, Liu H, et al. NF- $\kappa$ B-dependent transcriptional regulation of the cardiac SCN5a sodium channel by angiotensin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 294:C372–C379.

- 98.** Sakata J, Shimokubo T, Kitamura K, Nakamura S, Kangawa K, Matsuo H, et al. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;195(2):921-7.
- 99.** Kapas S, Catt KJ, Clark AJ. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem.* 1995;270(43):25344-7.
- 100.** Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;201(3):1160-6.
- 101.** Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, et al. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(1):719-26.
- 102.** Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;207(1):25-32.
- 103.** Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(1):631-9.
- 104.** Shoji H, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Endotoxin markedly elevates plasma concentration and gene transcription of adrenomedullin in rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215(2):531-7.
- 105.** Kitamura K, Kato J, Kawamoto M, Tanaka M, Chino N, Kangawa K, et al. The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;244(2):551-5.
- 106.** Martínez A, Hodge DL, Garayoa M, Young HA, Cuttitta F. Alternative splicing of the proadrenomedullin gene results in differential expression of gene products. *J Mol Endocrinol.* 2001;27(1):31-41.
- 107.** López J, Martínez A. Cell and molecular biology of the multifunctional peptide, adrenomedullin. *Int Rev Cytol.* 2002;221:1-92.
- 108.** Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004;25(8):1369-72.
- 109.** Miller MJ, Martínez A, Unsworth EJ, Thiele CJ, Moody TW, Elsasser T, et al. Adrenomedullin expression in human tumor cell lines. Its potential role as an autocrine growth factor. *J Biol Chem.* 1996;271(38):23345-51.
- 110.** Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Eto T. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci.* 1999;64(26):2505-9.
- 111.** Takahashi K, Satoh F, Sone M, Totsune K, Arihara Z, Noshiro T, et al. Expression of adrenomedullin mRNA in adrenocortical tumors and secretion of adrenomedullin by cultured adrenocortical carcinoma cells. *Peptides.* 1998;19(10):1719-24.

- 112.** Isumi Y, Shoji H, Sugo S, Tochimoto T, Yoshioka M, Kangawa K, et al. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology*. 1998;139(3):838-46.
- 113.** Martínez A, Weaver C, López J, Bhathena SJ, Elsasser TH, Miller MJ, et al. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. *Endocrinology*. 1996;137(6):2626-32.
- 114.** 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.
- 115.** Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech*. 2002;57(1):28-39.
- 116.** Kitamura K, Ichiki Y, Tanaka M, et al. Immunoreactive adrenomedullin in human plasma. *FEBS Lett*. 1994;341(2-3):288-90.
- 117.** Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution, characterisation of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett*. 1994;338(1):6-10.
- 118.** Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Sci*. 1995;57:189-194.
- 119.** Jougasaki M, Wei C, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(3):286-9.
- 120.** Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, Marumo F. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1449-53.
- 121.** Pio R, Martínez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, Elsasser TH, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem*. 2001;276(15):12292-300.
- 122.** Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides*. 2001;22(11):1693-711.
- 123.** Kato J, Tsuruda T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles. *Hypertens Res*. 2003;26 Suppl:S113-9.
- 124.** Jougasaki M, Burnett JC Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci*. 2000;66(10):855-72.
- 125.** Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823-9.
- 126.** Lewis LK, Smith MW, Brennan SO, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Degradation of human adrenomedullin(1–52) by plasma membrane enzymes and identification of metabolites. *Peptides*. 1997;18(5):733-9.
- 127.** McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature*. 1998;393(6683):333-9.

- 128.** Tsuruda T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K. Adrenomedullin: Continuing to explore cardioprotection. *Peptides*. 2018. pii: S0196-9781(18)30061-5.
- 129.** Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takei Y, Kato J. Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors. *Peptides*. 2011;32(7):1540-50.
- 130.** Mishima K, Kato J, Kuwasako K, Ito K, Imamura T, Kitamura K, et al. Effects of endothelin on adrenomedullin secretion and expression of adrenomedullin receptors in rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287(1):264-9.
- 131.** Mishima K, Kato J, Kuwasako K, Imamura T, Kitamura K, Eto T. Angiotensin II modulates gene expression of adrenomedullin receptor components in rat cardiomyocytes. *Life Sci*. 2003;73(13):1629-35.
- 132.** Nishikimi T, Tadokoro K, Akimoto K, Mori Y, Ishikawa Y, Ishimura K, et al. Response of adrenomedullin system to cytokine in cardiac fibroblasts-role of adrenomedullin as an antifibrotic factor. *Cardiovasc Res*. 2005;66(1):104-13.
- 133.** 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(6):849-55.
- 134.** De Matteo R, May CN. Direct coronary vasodilator action of adrenomedullin is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol*. 2003;140(8):1414-20.
- 135.** Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K, et al. Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res*. 2001;89(1):63-70.
- 136.** Terata K, Miura H, Liu Y, Loberiza F, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to adrenomedullin: role of nitric oxide and K(+) channels. *J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(6):H2620-6.
- 137.** 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(13):1937-9.
- 138.** Sato A, Autelitano DJ. Adrenomedullin induces expression of c-fos and AP-1 activity in rat vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;217(1):211-6.
- 139.** 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(4):H1506-14.
- 140.** 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(8):1273-8.
- 141.** Elsasser TH, Kahl S. Adrenomedullin has multiple roles in disease stress: development and remission of the inflammatory response. *Microsc Res Tech*. 2002;57(2):120-129.

- 143.** Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):498-503.
- 144.** Ishizaka Y, Ishizaka Y, Tanaka M, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, et al. Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;200(1):642-6.
- 145.** Kato J, Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Receptors for adrenomedullin in human vascular endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 1995;289(2):383-5.
- 146.** Hayakawa H, Hirata Y, Kakoki M, Suzuki Y, Nishimatsu H, Nagata D, et al. Role of nitric oxide-cGMP pathway in adrenomedullin-induced vasodilation in the rat. *Hypertension*. 1999;33(2):689-93.
- 147.** Sakai K, Saito K, Ishizuka N. Adrenomedullin synergistically interacts with endogenous vasodilators in rats: a possible role of K-ATP channels. *Eur J Pharmacol*. 1998;359(2-3):151-9.
- 148.** Kohno M, Yokokawa K, Kano H, Yasunari K, Minami M, Hanehira T, et al. Adrenomedullin is a potent inhibitor of angiotensin II-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *Hypertension*. 1997;29(6):1309-13.
- 149.** Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, et al. Adrenomedullin in monocytes and macrophages: possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(2):247-51.
- 150.** Limuro S, Shindo T, Moriyama N, et al. Angiogenic effects of adrenomedullin in ischemia and tumor growth. *Circ Res*. 2004;95(4):415-23.
- 151.** Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest*. 1994;94(5):2158-61.
- 152.** Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Ikeda M, et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;27(1):102-7.
- 153.** 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(3):373-80.
- 154.** Kita T, Kitamura K, Kuwasako K, Kawamoto M, Eto T. Short-term modulation of the renin-angiotensin system does not alter plasma adrenomedullin concentration in humans. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):2057-62.
- 155.** Kato J, Kitamura K, Matsui E, Tanaka M, Ishizaka Y, Kita T, et al. Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential or malignant hypertension. *Hypertens Res*. 1999;22(1):61-5.
- 156.** Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med*. 2015; 9(5): 1901–1908.
- 157.** Halawa B. [Plasma adrenomodullin concentration in patients with essential hypertension]. *Pol Merkur Lekarski*. 1998;5(27):111-3.

- 158.** Nishikimi T, Matsuoka H, Ishikawa K, Yoshihara F, Kawano Y, Kitamura K, et al. Antihypertensive therapy reduces increased plasma levels of adrenomedullin and brain natriuretic peptide concomitant with regression of left ventricular hypertrophy in a patient with malignant hypertension. *Hypertens Res.* 1996;19(2):97-101.
- 159.** 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(6):457-65.
- 160.** Nishikimi T, Horio T, Sasaki T, Yoshihara F, Takishita S, Miyata A, et al. Cardiac production and secretion of adrenomedullin are increased in heart failure. *Hypertension.* 1997;30(6):1369-75.
- 161.** Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Yamamoto K, Wei CM, McKinley LJ, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest.* 1996;97(10):2370-6.
- 162.** Romppanen H, Puhakka J, Földes G, Szokodi I, Vuolteenaho O, Tokola H, et al. Endothelin-1-Independent and Angiotensin II-Independent Induction of Adrenomedullin Gene Expression. *Hypertension.* 2001;37(1):84-90.
- 163.** Wong LY, Cheung BM, Li YY, Tang F. Adrenomedullin is both proinflammatory and antiinflammatory: its effects on gene expression and secretion of cytokines and macrophage migration inhibitory factor in NR8383 macrophage cell line. *Endocrinology.* 2005;146(3):1321-1327.
- 164.** Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Nagaya N, Matsuo H, Takishita S, et al. Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: stimulation by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology.* 1998;139(11):4576-80.
- 165.** Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T, Koiwaya Y, et al. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes. *Hypertension.* 1998;31(1 Pt 2):505-10.
- 166.** Cormier-Regard S, Nguyen SV, Claycomb WC. Adrenomedullin gene expression is developmentally regulated and induced by hypoxia in rat ventricular cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 1998;273(28):17787-92.
- 167.** Luodonpää M, Rysä J, Pikkarainen S, Tenhunen O, Tokola H, Puhakka J, et al. Mechanisms regulating adrenomedullin gene expression in the left ventricle: role of mechanical load. *Regul Pept.* 2003;112(1-3):153-9.
- 168.** Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Imamura T, Koiwaya Y, Kangawa K, et al. Enhanced adrenomedullin production by mechanical stretching in cultured rat cardiomyocytes. *Hypertension.* 2000;35(6):1210-4.
- 169.** Szokodi I, Kinnunen P, Ruskoaho H. Inotropic effect of Adrenomedullin in the isolated perfused rat heart. *Acta Physiol Scand.* 1996;156(2):151-2.
- 170.** Perret M, Broussard H, LeGros T, Burns A, Chang JK, Summer W, et al. The effect of adrenomedullin on the isolated heart. *Life Sci.* 1993;53(22):PL377-9.

- 171.** Mukherjee R, Multani MM, Sample JA, Dowdy KB, Zellner JL, Hoover DB, et al. Effects of adrenomedullin on human myocyte contractile function and beta-adrenergic response. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002;7(4):235-40.
- 172.** Nishikimi T, Horio T, Yoshihara F, Nagaya N, Matsuo H, Kangawa K. Effect of adrenomedullin on cAMP and cGMP levels in rat cardiac myocytes and nonmyocytes. *Eur J Pharmacol.* 1998;353(2-3):337-44.
- 173.** Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Matsuo H, Takishita S, Kangawa K. Effects of adrenomedullin on cultured rat cardiac myocytes and fibroblasts. *Eur J Pharmacol.* 1999;382(1):1-9.
- 174.** Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kawamoto M, Kuwasako K, Imamura T, et al. An autocrine or a paracrine role of adrenomedullin in modulating cardiac fibroblast growth. *Cardiovasc Res.* 1999;43(4):958-67.
- 175.** Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, Masuyama H, Cao YN, Imamura T, et al. Antifibrotic effect of adrenomedullin on coronary adventitia in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Cardiovasc Res.* 2005;65(4):921-9.
- 176.** Miyao Y, Nishikimi T, Goto Y, Miyazaki S, Daikoku S, Morii I, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity. *Heart.* 1998;79(1):39-44.
- 177.** Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction. *Heart.* 1999;81(5):483-7.
- 178.** Chao J, Kato K, Zhang JJ, Dobrzynski E, Wang C, Agata J, et al. Human adrenomedullin gene delivery protects against cardiovascular remodeling and renal injury. *Peptides.* 2001;22(11):1731-7.
- 179.** Yu CM, Cheung BMY, Leung R, Wang Q, Lai W, Lau C. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart.* 2001;86(2):155-60.
- 180.** Nishikimi T, Yoshihara F, Horinaka S, et al. Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats. *Hypertension.* 2003;42(5):1034-41.
- 181.** Nagaya N, Nishikimi T, Horio T, et al. Cardiovascular and renal effects of adrenomedullin in rats with heart failure. *Am J Physiol.* 1999;276(1 Pt 2):R213-8.
- 182.** Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(6):1424-31.
- 183.** von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):484-91.
- 184.** Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a Biomarker of Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):49-55.
- 185.** Shimokubo T, Sakata J, Kitamura K, Kangawa K, Matsuo H, Eto T. Augmented adrenomedullin concentrations in right ventricle and plasma of experimental pulmonary hypertension. *Life Sci.* 1995;57(19):1771-9.

- 186.** 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(5):1076-81.
- 187.** Chini EN, Chini CC, Bolliger C, Jougasaki M, Grande JP, Burnett JC Jr, et al. Cytoprotective effects of adrenomedullin in glomerular cell injury: central role of cAMP signaling pathway. *Kidney Int.* 1997;52(4):917-25.
- 188.** Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A. Adrenomedullin stimulates renin release and renin mRNA in mouse juxtaglomerular granular cells. *Hypertension.* 1997;29(5):1148-55.
- 189.** Jougasaki M, Burnett Jr JC. Adrenomedullin as a regulator peptide. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(3):293-5.
- 190.** Toepfer M, Lang SM, Harman G, et al. Plasma adrenomedullin levels body fluid status, and end-stage renal failure. *Nephron.* 1998;80(2):232-3.
- 191.** Serrano J, Alonso D, Fernández AP, Encinas JM, López JC, Castro-Blanco S, et al. Adrenomedullin in the central nervous system. *Microsc Res Tech.* 2002;57(2):76-90.
- 192.** Doğan A, Suzuki Y, Koketsu N, Osuka K, Saito K, Takayasu M, Shibuya M and Yoshida J. Intravenous infusion of adrenomedullin and increase in regional cerebral blood flow and prevention of ischemic brain injury after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17(1):19-25.
- 193.** Wang X, Yue TL, Barone FC, White RF, Clark RK, Willette RN, et al. Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(25):11480-4.
- 194.** Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain: mechanisms for homeostasis. *Regul Pept.* 2003;112(1-3):33-40.
- 195.** Allen MA, Smith PM, Ferguson AV. Adrenomedullin microinjection into the area postrema increases blood pressure. *Am J Physiol.* 1997;272(6 Pt 2):R1698-703.
- 196.** 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(1):103-9.
- 197.** Yamaguchi T, Baba K, Doi Y, Yano K, Kitamura K, Eto T. Inhibition of aldosterone production by adrenomedullin, a hypotensive peptide, in the rat. *Hypertension.* 1996;28(2):308-14.
- 198.** Parkes DG, May CN. ACTH-suppressive and vasodilator actions of adrenomedullin in conscious sheep. *J Neuroendocrinol.* 1995;7(12):923-9.
- 199.** Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;258(2):453-6.
- 200.** Kinoshita H, Kato K, Kuroki M, Nakamura S, Kitamura K, Hisanaga S, et al. Plasma adrenomedullin levels in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(2):253-4.

- 201.** García-Unzueta MT, Montalbán C, Pesquera C, Berrazueta JR, Amado JA. Plasma adrenomedullin levels in type 1 diabetes. Relationship with clinical parameters. *Diabetes Care*. 1998;21(6):999-1003.
- 202.** Nakamura T, Honda K, Ishikawa S, Kitamura K, Eto T, Saito T. Plasma adrenomedullin levels in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus: close relationships with diabetic complications. *Endocr J*. 1998;45(2):241-6.
- 203.** 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(4):289-93.
- 204.** Yang S, Zhou M, Fowler DE, Wang P. Mechanisms of the beneficial effect adrenomedullin of and adrenomedullin-binding protein-1 in sepsis: down-regulation of proinflammatory cytokines. *Crit Care Med*. 2002;30(12):2729-35.
- 205.** Wang P. Adrenomedullin in sepsis and septic shock. *Shock*. 1998;10(5):383-4.
- 206.** Nikitenko LL, Fox SB, Kehoe S, Rees MC, Bicknell R. Adrenomedullin and tumour angiogenesis. *Br J Cancer*. 2006;94(1):1-7.
- 207.** Martínez A, Miller MJ, Unsworth EJ, Siegfried JM, Cuttitta F. Expression of adrenomedullin in normal human lung and in pulmonary tumors. *Endocrinology*. 1995;136(9):4099-105.
- 208.** Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart*. 2015;101(23):1874-80.
- 209.** Martínez A, Vos M, Guédez L, Kaur G, Chen Z, Garayoa M, et al. The effects of adrenomedullin over expression in breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1226-37.
- 210.** Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e426-e483.
- 211.** Ehlenz K, Koch B, Preuss P, Simon B, Koop I, Lang RE. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997;105(3):156-62.
- 212.** Cheung B, Leung R. Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92(1):59-62.
- 213.** Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Nagaya N, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(1):33-9.
- 214.** Kobayashi K, Kitamura K, Etoh T, Nagatomo Y, Takenaga M, Ishikawa T, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure. *Am Heart J*. 1996;131(5):994-8.

- 215.** Fábrega E, Casafont F, Crespo J, et al. Plasma adrenomedullin levels in patients with hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1901-4.
- 216.** Fahmey SS, Mostafa H, Elhafeez NA, Hussain H. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis. *Korean J Pediatr.* 2018;61(5):156-159.
- 217.** Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-Del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordoñez B, Arranz-Nieto MJ, Chanovas-Borras MR, Llopis-Roca F, Mòdol-Deltell JM, Muñoz G. Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(1):11-18.
- 218.** Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Australia-New Zealand Heart Failure Group (2001) Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol.* 37:1781–1787.
- 219.** Funke-Kaiser A, Havulinna AS, Zeller T, Appelbaum S, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Predictive value of midregional pro-adrenomedullin compared to natriuretic peptides for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Ann Med.* 2014;46(3):155-62.
- 220.** Salomone S, Caruso A, Cutuli VM, Mangano NG, Prato A, Amico-Roxas M, et al. Effects of adrenomedullin on the contraction of gastric arteries during reserpine-induced gastric ulcer. *Peptides.* 2003;24(1):117-122.
- 221.** Okumura H, Nagaya N, Itoh T, Okano I, Hino J, Mori K, et al. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation.* 2004;109(2):242-8.
- 222.** Yoshimoto T, Fukai N, Sato R, Sugiyama T, Ozawa N, Shichiri M, et al. Antioxidant effect of adrenomedullin on angiotensin II-induced reactive oxygen species generation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology.* 2004;145(7):3331-7.
- 223.** Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, Grieve DJ, Shah AM. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J.* 2006;20(9):1546-8.
- 224.** Santos-Araújo C, Leite-Moreira A, Pestana M. Clinical value of natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2015;35(3):227-33.
- 225.** Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Tsareva NA, Merzhoeva ZM. [Natriuretic peptides as markers of development and prognosis of pulmonary hypertension severity in patients with chronic obstructive disease.] *Klin Lab Diagn.* 2018;63(6):333-337.
- 226.** Ryoo SM, Kim WY, Huh JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide with the sequential organ failure assessment score in septic shock. *Am J Med Sci.* 2015;349(4):287-91.
- 227.** Lind L, Sundström J, Stenemo M, Hagström E, Ärnlov J. Discovery of new biomarkers for atrial fibrillation using a custom-made proteomics chip. *Heart.* 2017;103(5):377-382.

- 228.** Zhu L, Sui L, Wu S, Wang L, Fu J, Wang X. Association between essential hypertension and three vasoactive peptides, urotensin II, endothelin and adrenomedullin. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(7):604-8.
- 229.** Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2739-2749.
- 230.** Nyström PK, Carlsson AC, Leander K, de Faire U, Hellenius ML, Gigante B. Obesity, metabolic syndrome and risk of atrial fibrillation: a Swedish, prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127111.
- 231.** Swethadri GK, Kotian MS, Muralidhara DV. Poor predictability of body fat from body mass index in undernourished humans. *Indian J Physiol & Allied Sci*. 2000;54:191-7.
- 232.** National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- 233.** Osajima A, Okazaki M, Tamura M, Anai H, Kabashima N, Suda T, Iwamoto M, Ota T, Watanabe Y, Kanegae K, Nakashima Y. Comparison of Plasma Levels of Mature Adrenomedullin and Natriuretic Peptide as Markers of Cardiac Function in Hemodialysis Patients with Coronary Artery Disease. *Nephron*. 2002;92(4):832–839.
- 234.** Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart Fail Rev*. 2013;18(2):177-86.
- 235.** Gu J, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(3):560-567.
- 236.** Dzeshka MS, Snezhitskiy VA, Madekina GA, Dolnik IA, Panasiuk OV, Zhuk YM. [Prognostic Value of Hyperuricemia in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction]. *Kardiologija*. 2015;55(10):52-57.
- 237.** Nagasaki S, Fukui M, Asano S, Ono K, Miki Y, Araki S, et al. Induction of adrenomedullin 2/intermedin expression by thyroid stimulating hormone in thyroid. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;395(1-2):32-40.
- 238.** Murakami Y, Hattori Y, Taniyama M, Kitamura K, Kasai K. Adrenomedullin regulation by thyroid hormone in the rat. *Life Sci*. 1998;63:L337-L342.
- 239.** Taniyama M, Kitamura K, Ban Y, Eto T, Katagiri T. Elevated plasma adrenomedullin level in hyperthyroidism. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(6):454-456.
- 240.** Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl Med*. 2001;344:501-9.
- 241.** Frączek MM, Gackowski A, Przybylik-Mazurek E, Nessler J. [The relation between the low T3 syndrome in the clinical course of myocardial infarction and heart failure]. *Pol Merkur Lekarski*. 2016;40(240):380-3.

**242.** Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, et al. Low T3 Syndrome Is Associated With High Mortality in Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2019;25(3):195-203.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hilal YALÇIN ÖZTÜRKERİ

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul - 1988

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu: hilalliyalcin@hotmail.com – 0555 589 78 67

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

2006-2012 Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2006 Adnan Menderes Anadolu Lisesi

1999-2002 Fikret Yüzatlı İlköğretim Okulu

1994-1999 Osmaniye İlköğretim Okulu

### III- Ünvanları

2012-Halen/Asistan Doktor

### IV- Mesleki Deneyimi:

Biyokimya Asistanı-Haydarpaşa Numune EAH Tıbbi Biyokimya (2012-halen)

Pratisyen hekim-Maltepe Toplum Sağlığı Merkezi (2012 (2 ay))

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

### VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

### VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

## 9. EKLER

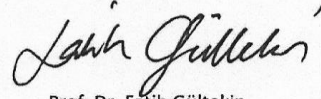
### EK-1. Tez konusu Onay belgesi

#### SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

16.02.2018

Adı Soyadı	Hilal Yalçın ÖZTÜRKERİ
TC Kimlik No:	62746050954
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Tıbbi Biyokimya
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.



Prof. Dr. Fatih Gültekin  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	16/02/2018
Karar No:	2018-3/1
Tez Konusu:	( ) Uygundur. ( X ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

**EK-2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onay Belgesi**



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2017/572  
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

25.12.2017

**Uzm.Dr.Mehmet Murat YEKREK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya  
Laboratuvarı

Kurulumuz tarafından 25.12.2017 tarihli toplantımızda incelenmiş olan HNEAH-KAEK 2017/153(HNEAH-KAEK2017/KK/153) karar nolu **“Kronik atrial fibrilasyon hastalarında korunmuş sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan ve olmayan gruplar arasındaki mid-regional proadrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması”** başlıklı araştırmanız onaylanmış olup, kurumumuz Başhekimliğinden/Yöneticiliğinden araştırmanın hastanede yürütülmesinde sakınca olmadığına dair yazılı izin alınmasından sonra çalışmaya başlamanız uygundur.  
Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. M.İhsan KARAMAN  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

## EK-3. Hastane Yönetimi Çalışma İzin Belgesi



T.C.  
İSTANBUL VALİLİĞİ  
İl Sağlık Müdürlüğü  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 62977267-507.07.01.01  
Konu : Klinik Araştırma Başhekimlik İzni  
hk.

**As.Dr.Hilal YALÇIN ÖZTÜRKERİ**  
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kliniği

İlgi : 27.08.2018 tarihli ve 11301 sayılı yazınız.

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNEAH-KAEK 2017/153 (HNEAH KAEK 2017/KK/153) karar numarası ile onay almış olduğunuz ve sorumlu araştırmacı olarak araştırma ile ilgili yapılacak test vb. laboratuvar işlemler ile muayenelerin hiçbirinin kişiye ve kuruma (hastanemiz dönersermayesi, SGK vb.) aynı ve nakdi olarak ödetilmeyeceğini ekteki bütçe formunda taahhüt ederek hastanemizde yürütmeyi planladığınız "**Kalıcı atriyal fibrilasyon ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda mid-regional proadrenomedullin düzeyinin değerlendirilmesi**" başlıklı çalışmanız ile ilgili olarak hastanemiz Yöneticiliğinin 09.10.2018 tarih ve E.47 sayılı olurları ve Başhekimliğimizce tıbbi açıdan sakınca bulunmadığından araştırmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Gereği bilgilerinize rica olunur.

e-imzalıdır.  
Doç. Dr. Eyüp Veli KÜÇÜK  
Başhekim

Tıbbiye Cad. No: 23 34668 Üsküdar / İSTANBUL  
Faks No:0 (216) 336 05 65  
e-Posta:bulent.kaya13@saglik.gov.tr İnt.Adresi: <http://haydarpasanumune.gov.tr/>

Bilgi için:Bülent KAYA  
Unvan:Destek Personeli

Telefön No: 0 (216) 542 32 00-Dahili:1032

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden d7730807-6393-4893-bfa7-9dc6433affd2 kodu ile erişebilirsiniz.

#### **EK-4. Gönüllü Onam Formu**

**“KALICI ATRİYAL FİBRİLASYON VE KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA MİD-REGIONAL PROADRENOMEDULLİN (ORTA BÖLGE PROADRENOMEDULLİN) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” KONULU ÇALIŞMA**

#### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BGOF)**

**LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız.  
Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce  
Çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve  
Kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir  
Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz.  
Sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

#### **ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Kalp karıncık ve kulakçıklardan oluşmaktadır. Kulakçıklar kalbimizin üst kısmındaki odalardır ve görevleri kanı almaktır. Karıncıklar kalbimizin alt kısmındaki odalardır ve görevleri kanı bütün vücuda göndermektir.

Atriyal fibrilasyon, kalbin karıncıklarının yeterli düzeyde gevşeyememesi sonucu ortaya çıkan ve en sık rastlanan kalp ritm bozukluğudur. Kalpteki elektrik sinyallerinin iletiminin bozularak, kulakçıklardan karıncıklara kanın etkili bir biçimde pompalanamaması durumudur. Bu durumda karıncıklarda titreme meydana gelir, hızlı ve düzensiz kasıldıkları için kan akışı eskisi gibi hızlı olamaz, bu da karıncıklar içinde, kanın birikme riskini arttırarak kalp yetmezliği ve kan pıhtılaşma riskini arttırarak da kalp krizi, felç(inme) gibi hastalıklara yol açabilir.

Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği olan hastalarda kanda mid-regional proadrenomedullin (Orta bölge proadrenomedullin) seviyesinin yükseldiği bilinmektedir ve hastalığın ileri seviyede olup olmadığını gösterir. Bu çalışmada kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların ve sağlıklı gönüllülerin kanında "Mid-regional proadrenomedullin (Orta bölge proadrenomedullin)" düzeyi tespit edilecektir. Amacımız; bu çalışma ile atrial fibrilasyonlu hasta grubunda mid-regional proadrenomedullin (Orta bölge proadrenomedullin)'in kalp yetersizliği ile olan ilişkisini incelemek ve sağlıklı bireylerle fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

### **KATILMA KOşULLARI NELERDİR?**

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18 -90 yaş arası kalıcı atrial fibrilasyon ya da kalp yetersizliği hastası ya da sağlıklı olmanız gerekmektedir.

### **NELER UYGULANACAK VE NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAK?**

Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve yukarıda açıklanan katılma koşullarını sağlayan hasta ve sağlıklı gönüllülerin bel çevreleri ve kan basınçları ölçülerek 3() tp kan rneği alınacaktır. Ayrıca sağlıklı gönüllülerin EKG (elektrokardiyografi) ve ekokardiyografi tetkikleri yapılacaktır.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak katılımcı sayısı tahmini olarak 120'dur.

### **ÇALIşMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Atriyal fibrilasyon hastalarında kalp yetersizliği bulgu ve şikayetleriyle kandaki mid-regional proadrenomedullin (Orta bölge proadrenomedullin) düzeyinin ilişkisini tespit edebilmek ve sağlıklı kişilerle atrial fibrilasyon hastalarının kandaki mid-regional proadrenomedullin(Orta bölge proadrenomedullin) düzeylerinin farkının olup olmadığını ortaya koymak.

### **ÇALIşMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Bu çalışmada herhangi bir risk bulunmamaktadır.

### **ARAşTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Çalışma süresi boyunca sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek, araştırma hakkında ek bilgiler almak için As. Dr. Hilal YALÇIN ÖZTÜRKERİ'ye (0555 589 78 67) ulaşabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDA GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Araştırma kapsamında yapılacak kan alma ve analiz işlemi için size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır.

### **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışma Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılacaktır ve masraflar hastane tarafından karşılanacaktır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAYI KABUL ETMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda sizinle ilgili veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmacının izleyicileri yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı BGOF'nun imzalanması ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Bilgiler kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacak, araştırma konusuyla ilgili sizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:**

“KALICI ATRİAL FİBRİLASYON VE KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA MİD-REGIONAL PROADRENOMEDULLİN (ORTA BÖLGE PROADRENOMEDULLİN) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” KONULU ÇALIŞMA

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4(dört) sayfalık metni okudum ve aşağıda adı belirtilen hekimden sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ	İMZA
<b>ADI SOYADI:</b>	
<b>ADRESİ:</b>	
<b>TELEFON:</b>	
<b>TARİH:</b>	

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACI	İMZA
<b>ADI SOYADI:</b>	
<b>TARİH:</b>	

GEREKTIĞİ DURUMLARDA TANIK	İMZA
<b>ADI SOYADI:</b>	
<b>GÖREVİ:</b>	
<b>TARİH:</b>	

