T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİMDALI

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER ANJİYOGRAFİ ÖNCESİ ve SONRASI KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Adem İNCO

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN

ŞANLIURFA
2021

T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİMDALI

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER ANJİYOGRAFİ ÖNCESİ ve SONRASI KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Adem İNCO

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN

ŞANLIURFA
2021

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, çalışmalarımın başından bitimine kadar bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, laboratuar çalışmalarının yürütülmesinde gerekli olanakları ve desteği sağlayan değerli danışmanım Doç. Dr. Salih AYDIN'a,

Ayrıca bu çalışmayı yapmama ilham olan, çalışmamda bana destek olan tüm bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Doç. Dr. İsmail KOYUNCU' ya, Dr. Öğr: Üyesi Nazım KANKILIÇ'a ve laboratuvar çalışmalarımda bütün bilgi ve birikimini benden esirgemeyen bana destek ve yardımcı olan değerli arkadaşım Uzm. Bio. Özgür YÜKSEKDAĞ'a sonsuz şükranlarımı sunar teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma girdiği günden beri benim yanımda olan, aldığı kararları her zaman destekleyen, sadace bu çalışma sürecinde değil tüm hayatım boyunca beni cesaretlendiren, motive eden ve moral veren çok değerli kız arkadaşım Ülkü ÇİTİL'e çok teşekkür ederim.

Adem İNCO

2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **.i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
1.GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Koroner Arter Hastalığı 3
2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Tanımı ve Patofizyolojisi 3
2.2.2. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi 4
2.2.3. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri 5
2.2.4. Koroner Arter Hastalığında Kullanılan Tedaviler 6
2.2. Koroner Anjiyografi 8
2.2.1. Koroner Anjiyografi Tanımı ve Tarihçesi 8
2.2.2. Koroner Anjiyografinin Endikasyon ve Kontrendikasyonları 9
2.2.3. Koroner Anjiyografi ve Kalp Kateterizasyonu 10
2.2.4. Koroner Anjiyografi İşleminin Amacı ve Yapılışı 10
2.2.5. Koroner Anjiyografi Komplikasyonları 11
2.2.6. Koroner Anjiyografi ve Ağrı 12
2.2.7. Koroner Anjiyografi ve Hemodinamik Parametrelere Etkisi 13
2.2.8. Koroner Anjiyografi ve Anksiyete İlişkisi 14
2.3. Karnitin 15
2.3.1. Karnitin nedir ? 15
2.3.2. Karnitin Tarihçesi 16
2.3.3. Karnitin Metobolizması 16
2.3.4. Hücre içi Karnitin Rolü 17
2.3.5. Karnitin Fonksiyonları 17
2.3.6. Karnitin ve Antioksidan Sistem 19

2.3.7. Karnitin Törapötik kullanımı 20
2.3.8. Karnitin Kullanım Alanları 20
2.3.9. L-Carnitin Ölçüm Metodları 20
2.3.10. Kroner Kaynakları 21
2.3.11. Karnitin Parametreleri 22
3. GEREÇ ve YÖNTEM 27
3.1. Etik Kurul İzni 27
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 27
3.3. Malzemeler ve Reaktifler 27
3.4. Örnek Hazırlama 28
3.5. LC-MS/MS ile Karnitin Analizi 28
3.6. İstatiksel Analiz 28
4. BULGULAR ve SONUÇLAR 29
4.1. Karnitin Profilinin İncelenmesi 29
4.1.1. Kontrol ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi Grupların Karnitin Profillemesi 30
4.1.2. Kontrol ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Sonrası Grupların Karnitin Profillemesi 35
4.1.3. Kontrol ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi ve Anjiyografi Sonrası Grupların Karnitin Profillemesi 41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 46
KAYNAKLAR 53
EKLER 64
- Etik Kurul 71
- Orjinallik Raporu 72
- Turnutin 73
- Tez Veri Giriş Formu 74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Koroner arter hastlarında değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri 6
Şekil 2. Gruplara göre C5OH, C4, C5, C14, C4DC, C5DC karnitin düzeylerinin gösterimi 31
Şekil 3. Gruplara göre CO karnitin düzeyinin gösterimi 32
Şekil 4. Gruplara göre C5:1 karnitin düzeyinin gösterimi 33
Şekil 5. Gruplara göre C5OH-C4-C5-C14-C4DC-C5DC karnitin düzeylerinin gösterimi 34
Şekil 6. İki grup arasındaki, C5:1, C6, parametrelerinin ortalama değer grafiği 36
Şekil 7. İki grup arasındaki, C5:1, C6, parametrelerinin ortalama değer grafiği 38
Şekil 8. Gruplara göre CO karnitin düzeyinin gösterimi 39
Şekil 9. Gruplara göre C2, C16, C3 karnitin düzeylerinin gösterimi 40
Şekil 10. Gruplara göre C5OH-C4-C5-C14-C4DC-C5DC karnitin düzeylerinin gösterimi 42
Şekil 11. Gruplara göre CO karnitin düzeyinin gösterimi 43
Şekil 12. Gruplara göre C2, C16, C3 karnitin düzeyinin gösterimi 44
Şekil 13. Gruplara göre C6, C5:1, C14, C10 karnitin düzeyinin gösterimi 45

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Dolaşım Sistemi Hastalıklarından Ölümlerin Alt Gruplara Göre.....5
Tablo 2. Koroner anjiyografi sonrası komplikasyonlar, görülme sıklığı, belirti ve bulguları.....12
Tablo 3. Kontrol ve koroner arter hastalarının tedavi öncesi gruplarının istatiksel analizi 30
Tablo 4. Kontrol ve koroner arter hastalarının tedavi sonrası gruplarının istatiksel analizi 35
Tablo 5. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların istatiksel analizi 41

SİMGELER DİZİNİ

KKAH	Kararlı Koroner Arter Hastalığı
KAH	Koroner arter hastalığı
EKG	Elektrokardiyogram
MI	Miyokart Infarktüsü
HT	Hipertansiyon
LDL	Lipoprotein
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu'nun
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör
KAG	Koroner Anjiyografi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
KAG	Koroner Arter Anatomisi
PTCA	Perkütan Koroner Anjiyoplasti
ADH	Antidiüretik Hormon
KB	Kan Basıncını
DKB	Diastolik Kan Basıncı
SKB	Sistolik
KPT I	Karnitin-palmitoiltransferaz I
KP	Açil-karnitin translokaz
KPT II	Karnitin-palmitoiltransferaz II
ROS	Serbest Oksijen Radikalleri
HPLC	Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CPT	Karnitin Palmitoil Transferaz

ÖZET

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER ANJİYOGRAFİ ÖNCESİ ve SONRASI KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Adem İNCO

Perfüzyonist Yetiştirme Programı Yüksek Lisans Tezi

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya genelinde insidansı ve mortalitesi bakımından ilk sıralarda olan bir hastalıktır. Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların yaygınlaşan ve gelişen tedavilerine rağmen KAH hâlâ ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yine de KAH kaynaklı ölümlerin net sebebi hâlen tam olarak anlaşılamamıştır. Karnitin profili birçok metabolik yolda hem temel substrat hemde düzenleyici olarak önemli rol oynamaktadır. Vücudumuzdaki sıvılarda ve dokularda bulunan karnitin ve türevleri, özellikle metabolik bozukluklar, kanser gibi pek çok çeşitli hastalıkların tanı ve teşhisinde bize önemli biyokimyasal bilgi olarak katkı sağlamaktadır. Ve bu nedenle KAH'na sahip bireylerdeki karnitin profilinin incelenmesi hastalığın patofizyolojisini anlamada ve tanı-tedavi yöntemlerine katkı sağlamada önem taşıyor olabilir.

Bu nedenle koroner arter hastalığına sahip 25 bireyin tedavi amaçlı yapılan koroner anjiyografi öncesinde ve sonrasında alınan kuru kan örneklerindeki karnitin profili sağlıklı 25 bireyden alınan kuru kan karnitin profiliyle karşılaştırılarak KAH tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni markırların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada koroner anjiyografi yapılan koroner arter hastalarından operasyon öncesi alınan plazma örnekleri ile operasyon sonrasında alınan plazma örnekleri ve sağlıklı bireylerden alınan plazma örneklerinin serbest karnitin profili LC-MS/MS ile analiz edildi.

Çalışma sonucunda 27 parametre (C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8, C8:1, C8DC, C10, C10:1, C10DC, C12, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C18:1 OH) LCMS/MS yöntemine uygun olarak incelendi. Elde edilen sonuçlara göre; koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5OH, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca yine aynı şekilde yapılan analiz sonuçlarına göre; Koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C6OH, C10DC, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) ve koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubundaki C10 ve C10:1 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu çalışma sonucunda serbest karnitin profilinin KAH tanı ve tedavisinde kullanılma potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler; koroner arter hastalığı, plazma, karnitin profili, LCMS/MS

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE CARNITIN PROFILE BEFORE and AFTER CORONARY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY

Adem İNCO

Perfusion Training Program, Master's Thesis

Coronary artery disease (CAD) is a disease that ranks first in terms of incidence and mortality world wide. Despite widespread and developing treatments for cardiovascular diseases today, CAD is still one of the leading causes of death. However, the exact cause of CAD-related deaths is still not fully understood. The carnitine profile plays an important role both as a basic substrate and as a regulator in many metabolic pathways. Carnitine and it's derivatives, which are found in the fluids and tissues of our body, contribute to us as important biochemical information in the diagnosis and diagnosis of many diseases such as metabolic disorders and cancer. And for this reason, examining the carnitine profile in individuals with CAD may be important in understanding the pathophysiology of the disease and contributing to the diagnosis and treatment methods.

For this reason, it is aimed to determine new markers that can be used in the diagnosis and treatment of CAD by comparing the carnitine profile in dry blood samples taken before and after coronary angiography performed for treatment of 25 individuals with coronary artery disease with the carnitine profile of dry blood taken from 25 healthy individuals.

In the study, dry blood samples taken from coronary artery patients who underwent coronary angiography before the operation, dry blood samples taken after the operation and the free carnitine profile of the dry blood samples taken from healthy individuals were analyzed by LC-MS/MS.

27 parameters (C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8, C8:1, C8DC, C10, C10:1, C10DC, C12, C14, C14) :1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C18:1 OH) were analyzed according to the LCMS/MS method. According to the results obtained; The mean values of C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5OH, C14 and C16 in the pre-angiography group of coronary artery patients were found to be significantly higher than in the control group ($p<0.05$). In addition, according to the results of the analysis made in the same way; The mean values of C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C6OH, C10DC, C14 and C16 in the post-angiography group of coronary artery patients were found to be significantly higher than in the control group ($p<0.05$). The mean values of C10 and C10:1 in the post-angiography group of arterial patients were found to be significantly lower than in the control group ($p<0.05$). As a result of this study, it was determined that the free carnitine profile has the potential to be used in the diagnosis and treatment of CAD.

Keywords; coronary artery disease, plasma, carnitine profile, LCMS/MS

1. GİRİŞ

KKAH (Kararlı koroner arter hastalığı) genel olarak bazı faktörlerle veya kendiliğinden tetiklenen, tekrar edebilen, geri dönüşümlü myokard ihtiyaç/sunum inbalans atakları olarak tanımlanmaktadır. KKAH tanımı koroner arter hastalığıyla ve kararlı anjina pektorisle ilişkili nefes darlığı benzeri şikâyetleri olanlar; bilinen tıkayıcı ya da tıkayıcı olmayan KAH sebebiyle daha önce gelişmiş belirti ve bulguları olan, tedavi ile asemptomatik olabilen ve düzenli aralıklarla izlem gerektiren hastalar; yakınmalarından ilk kez şikayet eden fakat hali hazırda kronik kararlı duruma geçmiş olarak başvuran hasta gruplarını kapsamaktadır. Tüm bu farklı tablolar altta yatan farklı mekanizmalar sebebi ile gelişmektedir. KAH tanısında perfüzyon, metabolizma veya duvar hareketlerine dayanan invaziv ve non-invaziv testler iskeminin saptanmasında EKG'ye ya da semptomlara nazaran daha duyarlıdır(1-6).

KAH gelişmiş hastalarda tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalığın erken teşhisini koymak ve önlemek maksadıyla hastalığın temelinde yatan moleküler hastalık yapıcı mekanizmalarının anlaşılması, kullanılabilecek farklı biyobelirteçlerin keşfedilmesi ve hastalıktan koruyucu mekanizma ve maddelerin belirlenip klinik kullanıma dâhil edilmesi gerekmektedir.

KKAH pek çok çeşitli hasta gruplarını barındırdığı için ve de çalışmalar kullanılan tanıma bağlı olarak değişkenlik gösterdiğinden dolayıp revalans ve insidansını net olarak belirlemek oldukça zordur. Yapılan çalışmalarda angina görülme sıklığı kadın ve erkeklerde yaşa bağlı olarak artmakta ve yaşa bağlı farklı gruplar için kadınlarda %10-12'ye, erkeklerde %12-14'e kadar görülebilmektedir (7).

Yine yapılan çalışmalara göre, batı toplumlarında 65 yaş altındaki erkeklerde komplikasyon göstermeye angina pektorisin yıllık insidansı %1.0 civarında olup; yine aynı şekilde 65 yaş altındaki kadınlarda ise bu oran %1.0'in hafif üzerindedir (8). Yaş ilerledikçe insidans belirgin bir artışla %4'e kadar ulaşabilmektedir (9).

L-Karnitin canlı vücudunda UZYA (uzun zincirli yağ asitleri)'nın iç mitokondrial zardan transferinde rol oynayan bir aminoasit türevidir. Karnitin profilinde gelişen bir eksiklik ya da yapısal bozukluk yağ asidi zincirlerinin oksidasyona uğramasında ve lipit oksidasyonuyla enerji üretiminde aksaklıklara neden olacaktır. Kalp kası, enerji ihtiyacının çoğunu yağ asidi oksidasyonundan temin etmektedir. Karnitin eksikliği ya da yapısal defektinde, beta oksidasyonu reaksiyonu oluşa gelmediğinden dolayı kalpte çeşitli problemler ortaya çıkacaktır.

Birçok hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarda da karnitin profilindeki etkileşimler patogenez de rol oynayabilir. Araştırdığımız kadarıyla koroner arter hastalarında serbest karnitin profili ile anjiyografi tedavi uygulaması arasındaki etkileşim konusunda bir araştırma yapılmamıştır. Bu konu üzerinde yeni bir araştırma yaparak bilime katkı sağlamayı de kardiyovasküler hastalıkların getirdiği olumsuz sonuçlara karşı bir önleyici yöntem araştırmayı amaçladık. Bu nedenlere dayanarak bu çalışmada; koroner arter hastalarının koroner anjiyografi öncesi ve sonrası plazmadaki serbest karnitin ve onundışında ek olarak 26 farklı açillenmiş karnitin düzeyinin LC/MS-MS yöntemiyle ölçülmesi ve normal bireylerle karşılaştırılması yapılarak kalp-damar hastalıklarının teşhis ve tadavilerinde yer alabilecek yeni belirteçlerin tespiti amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı (KAH)

2.1.1. Koroner Arter Hastalığı (KAH) Tanımı ve Patofizyolojisi

Koroner arter hastalığını kalpteki koroner arterlerin genellikle ateroskleroz nedeniyle daralması yahut da tıkanmasıdır. Ateroskleroz, atardamaların iç cidarında kolesterol ve lipit birikintilerinden oluşan plakların oluşa gelmesidir. Bu gelişen plaklar damarı ciddi anlamda tıkayarak veya normal sınırların dışındaki arter basıncı ile anormal fonksiyonlara neden olarak miyokarda olan kan akımını sınırlandırabilir. Yeterli kanın sağlanamadığı zaman kalp, oksijensiz kalır ardından hipoksi gelişir. Bu durum da anjina olarak anılan göğüs ağrısına neden olabilir. Kalp kasının bir bölümüne giden kan akımı tamamıyla durur veya kan akışını kalbin enerji ihtiyaçlarını karşılayamayacak olursa miyokart Infarktüsü (MI) meydana gelebilir (10-12).

KAH'ın esas nedeni, aterosklerozdur ve ekseriyetle arter duvarının intima tabakasında sınırlı kalmakla beraber, damar duvarının diğer tabakaları da bu durumdan etkilenir. İlk başlarda damarın intima katmanı lipidler ve enflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve infiltrasyonun ilerlemesiyle beraber damar duvarında farklı gradelerde fibrozis gelişerek aterom plağı oluşur. Aterosklerozda hipertansiyon (HT), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), homosistein ve enfeksiyon gibi tek ya da daha fazla risk faktörü endotelyal hasara neden olarak enflamasyon sürecini başlatabilir. Akut koroner olayların büyük çoğunluğu nonoklusif hassas plağın kırılmasıyla oluşur. Plağı önleme stratejileri aterosklerotik yükü azaltmak ve plak dengesini arttırmak için tasarlanmaktadır (13-16).

KAH genellikle fiziksel aktiviteler, emosyonel veya diğer tip streslerle tetiklenen, tekrarlayabilirlik gösteren, fakat aynı zamanda da kendiliğinden de oluşabilen, iskemi ve hipoksiilişkili, geri dönüşümü olan bir miyokart ihtiyaç/sunum

bozukluğu atakları olarak tanımlanır. Bahsedilen iskemi/hipoksi atakları genel olarak anjina pektoris ile ilişkilidir (15-17).

2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

KAH, gelişmiş ülkelerde can kaybı ve sakatlıkların ana nedenidir. Her ne kadar son kırk yılda, KAH nedeniyle olan ölüm oranları azalma gösterse de, hala tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur. Amerika'da orta yaş erkeklerin yaklaşık yarısında, kadınların ise üçte birinde koroner kalp hastalığının gelişeceği tahmin edilmektedir (18,19).

Heart Disease and Stroke Statistics-2015 güncellemesinde, koroner kalp hastalığının prevalansının, cinsiyet ve yaşa göre dağılımı yapılmış ve erkeklerde daha fazla olmak üzere yaşla beraber de artan bir oran saptanmıştır. 2013 yılında yapılmış bir çalışmaya göre, dünya genelinde yaklaşık 17,3 milyon ölüm, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (20). Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) raporlarına göre kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler, 2030'da 22,2 milyon civarında olabilir. Aterosklerotik kalp hastalıklarına bağlı ölümler ise bu gruptaki ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer almaktadır (Tablo 1). Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasından da TÜİK verilerine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre ülkemizde 3,1 milyon koroner arter hastası bulunmakta ve bu sayıya her yıl yaklaşık 300 bin yeni koroner hastası eklenmektedir. Heryıl yaklaşık 95 bin hasta koroner kalp hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Avrupa ülkeleri arasında Türkiye, 45-74 yaş aralığında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm sıklığı en yüksek olan ülkelerden biridir (21).

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklarından ölümlerin alt sınıflara göre gösterdiği dağılım(22)

	2013		2014	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kardiyovasküler hastalıklar	143.085	100	151.700	39.5
• **İskemik kalp hastalığı**	55.800	39.0	60.1	40.0
• **Serebro-vasküler olay**	36.0	25.0	37.4	24.701
• **Diğer kalp hastalıkları**	25,3	17.5	28.5	19
• **Hipertansif hastalıklar**	18.34	12.9	17.6	11.5
• **Diğerleri**	7.7	5.5	8.2	5.5

Tablodaki rakamlar, yaklaşık olarak hesaplanmış olduğundan net toplamı göstermeyebilir.

2.1.3. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığına yol açan en önemli faktör olan aterosklerozis uzun sürede oluşa gelen bir durumdur. Ateroskleroz, ekseriyetle pek çok faktörün etki etmesi sonucu uzun sürede oluşup yine geç sürede etkilerini gösteren bir patolojik hadisedir. KAH'ın etyolojisine bakıldığında neredeyse tamamen (%99) aterosklerozis suçlanmaktadır. Dolayısıyla aterosklerozis için kabul edilen risk faktörleri aynı şekilde KAH için de risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (23-25). Bahsedilen bu risk faktörleri değiştirilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki sınıfta değerlendirilir (26-28). Değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, ailede KAH geçmişi veya genetik yatkınlıktır (26-29). Değiştirilebilen risk faktörleri; fiziksel aktivite azlığı ve obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, stres ve yüksek seyreden serum lipitleridir (26-28). KAH için varsayılan değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri şekil 1'de verilmiştir.

Yaş	Erkeklerde ≥45, Kadınlarda ≥55 ya da Erken Menapoz	Değiştirilemez
Cinsiyet	Erkeklerde fazla	Değiştirilemez
Aile Öyküsü	Birinci derece erkek akrabalarda 55, kadın akrabalarda ise 65 yaşından önce KAH bulunması (Mİ veya ani ölüm)	Değiştirilemez
Sigara İçmek	Günde bir paket sigara KAH riskini iki kat artırır. Sigaraya bağlı Mİ ve kardiyak ölüm riski erkekte 2,7, kadında 4,7 kat artmaktadır.	Değiştirilebilir
Hipertansiyon	≥140/90 mmHg ya da antihipertansif alıyor olmak	Değiştirilebilir
Total Kolesterol	200 mg/dl	Değiştirilebilir
Yüksek LDL	130mg/dl	Değiştirilebilir
Düşük HDL	<40 mg/dl	Değiştirilebilir
Diyabetes Mellitus (DM)	DM bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşımaktadır.	Değiştirilebilir

Şekil 1.KAH'ında değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri (26)

2.1.4. Koroner Arter Hastalığı Tedavisi

- **İlaç Tedavisi**

Medikal ilaç tedavisinin temel maksadı, miyokardın oksijen yoksunluğunu gidermek ve oksijenlenmesini arttırmaktır. Bu amaçla; kalsiyum kanal blokerleri, beta-adrenerjik blokerler, antikoagülan ilaçlar, ACE inhibitörleri tedavide yer almaktadır (30,31).

- **Koroner Anjiyografi (KAG)**

KAG; Ateroskleroza bağlı gelişen KAH durumunda oluşan arter stenozlarının varlığı/yokluğunu araştırmada kullanılan altın standart yöntemdir. Kardiyak kateterizasyon çalışmalarının başlangıç noktası, 1844 tarihli Claude Bernard ve arkadaşları tarafından uygulamaya konulan hayvan deneyleridir. Selektif koroner anjiyografi ilk olarak şu an Sones yöntemi olarak anılan brakiyal arter yoluyla 1959'da F. Mason Sones ve ekibi tarafından yapılmıştır. 1967 senesinde ise Judkins tarafından femoral arter yoluyla koroner arter anjiyografisi gerçekleştirilmiştir. Daha fazla sayıda uygulanması ve lokal enfeksiyon oluşma ihitimalinin daha az olmasından dolayı ekseriyetle Judkins yöntemi günümüz uygulamalarında daha çok

tercih edilmektedir. İlk kez F. Mason Sones'in uyguladığı KAG sonraki zamanlarda kardiyovasküler alanda kullanılan en yaygın invaziv tanı yöntemi olmuştur (30,32,33). 2007'de ABD de 2 milyon dolaylarında koroner anjiyografi işlemi yapılmıştır. Türkiye'de ise 2004 senesinde tahminen 30.000 perkütan girişim ve 170.000 koroner anjiyografi işlemi uygulanmıştır. 2009'da ise yapılan KAG sayıları 261 bin dolaylarında olmuştur ve bu sayı 2013'ün ilk yarısında 335.113'i bulmuştur (34).

Nüfusun artması ve oransal olarak yaşlı nüfusun artış göstermesi, tanı süresinin kısalması, tedaviye ulaşımın kolaylaşması ve yeni tanı-tedavi metotlarının geliştirilmesi gibi nedenlerle istatistiklerde yer alan sayıların artış göstereceği düşünülmektedir. KAG işleminde amaç tüm koroner arterleri incelemekle beraber koroner anatomiyi gözlemlemektir.

Anjiyografi 'de femoral/radial arterden gönderilen bir katater aracılığıyla koroner damarlara ulaşarak enjekte edilen radyo opak madde sayesinde görüntüleme yapılabilmektedir. Bu yöntemde yüksek çözünürlüğe sahip X ışınları kullanılarak seri koroner damar içi kontrast verilmesiyle 0.3 mm inceliğe kadar ki koroner arter dalları, uygun açılardan ve herhangi bir görüntü bozukluğu olmadan görüntüleme yapılır (35,36). KAG; koroner damaların anatomik haritası ve görüntülerinin ortaya çıkarılmasını gerektiren durumlarda endikedir. Koroner anjiyografi sadece bir tanı yöntemi olmayıp bir tedavi yöntemi olarak da kullanılır. Tespit edilen damar lezyonları tespit anında mekanik müdahale yapılarak giderilebilir. PTCA ile femoral ya da radial arterlerden giriş yapılarak kateterin ucunda yer alan bir balon tıkanmayı açmak amacıyla şişirilir. Bu işlem sadece bir balon kullanılarak yapılabileceği gibi bir koroner stentin yerleştirilmesi ile de yapılabilmektedir. Stentler, damar içine yerleştirilerek damar duvarının boyutuna, şekline ve yapısal yönelimine uyacak şekilde genişletilebilen ve daha sonra gelişebilecek tıkanmalara karşı bir önlem olarak kullanılan küçük yuvarlak metalik aparatlardır (36).

2.2. Koroner Anjiyografi

2.2.1. Koroner Anjiyografi Tanımı ve Tarihçesi

Bir damara kontrast madde verilerek, röntgen cihazı yardımıyla damarın görüntülenmesine anjiyografi denilmektedir. Koroner anjiyografi; femoral, brakiyal veya radiyalarterin kateterizasyonu sağlanarak, fluoroskopi eşliğinde kontrast madde verilmesi ile koroner arterlerin görüntülenmesi olarak tanımlanmaktadır (37-40).

Uzman doktor tarafından hasta için uygun femoral, brakiyal veya radiyal artere katater yardımıyla girilerek sheath denilen plastik bir kılıf yerleştirilmektedir. Bu kılıf içerisinden ilerletilen özel kataterler aracılığıyla sol ve sağ ana koroner arterlere kontrast madde verilerek koroner arterlerin birden çok pozisyonda görüntüsü alınmaktadır. KAG sırasında kullanılan kataterlerin lümenleri boş ve uçları şekilendirilmiş özel kanüllerdir (37-40).

Koroner anjiyografi ilk kez 1844 te Claude Bernard hayvanlar üzerinde, 1929 da Werner Forssmann kendi üzerinde gerçekleştirmiştir. 1959 da F. Mason ve arkadaşları brakiyal arterden, 1967 de femoral bölgeden Judkins tarafından yapılmıştır. Ülkemizde ilk kez koroner anjiyografiyi 1948 de Celal Ertuğrul gerçekleştirmiştir (40).

2014'te ABD de 1.016.000 tanısal kateterizasyon gerçekleştirilmiştir (41). 2017 de ABD de 365.914 ölüm sayısı ile tüm ölümlerin %13 ünü koroner arter hastalığı oluşturmuştur (41).Türkiye de 2009 yılında 333.000 koroner anjiyografi yapılmıştır (42). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2019 da 435.941 ölüm olduğu ve ölüm sebeplerinin ilk sırasında %36,8 iledolaşım sistemi hastalıklarının yer aldığı belirtilmiştir. İlk sırada yer alan bu oranın %39,1'ini iskemik kalp hastalığı oluşturmuştur (42). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması 2012 de verileri incelendiğinde; her yıl tahmini 420.000 koroner vaka görüldüğü, bu vakaların 120.000'i KAH olup vaka tekrarı yaşadığı, 180.000'i yeni tanılı koroner vaka olduğu saptanmıştır (43,44). Bu verilere

dayanarak her yıl yapılan koroner anjiyografi sayısının giderek arttığı düşünülmektedir.

2.2.2. Koroner anjiyografinin endikasyon ve kontrendikasyonları

- **Koroner anjiyografinin endikasyonları**

Koroner anjiyografi perkütan koroner girişim veya farmakolojik tedavi sonrası oluşan değişiklikleri değerlendirmede bir araştırma aracı olarak kullanılabilmektedir (45). Kararsız veya kararlı anjina pektoriste, nedeni bulunmayan göğüs ağrısında, akut olmayan miyokart infarktüsü geçiren ve medikal tedaviye rağmen semptomları yineleyen ya da MI gelişme riski yüksek olan hastalar ayrıca invaziv olmayan tanı yöntemlerinden egzersiz stres elektrokardiyografi, nükleer kardiyoloji yöntemleri gibi yüksek risk ölçütleri saptanan bireyler koroner anjiyografi adaylarıdır (45).

- **Koroner anjiyografinin kontraendikasyonları**

Koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonunun mutlak kontraendikasyonu bulunmamaktadır (46). Ciddi böbrek yetmezliği veya anüri, nedeni açıklanamayan ateş, aktif infektif endokardit, aktif enfeksiyon, antikoagülasyon bozukluğu (protrombin zamanı>18), dekompanse kalp yetmezliği, hemoglobin düzeyinin 8 gr/dl altında olması, kontrolsüz 12 sistemik hipertansiyon, dijital toksisitesi, kontrast alerji öyküsü varlığı, gebelik gibi durumlarda kontraendikedir (47,48).

2.2.3. Koroner Anjiyografi ve Kalp Kateterizasyonu

Koroner anjiyografi; koroner arter hastalıklarını tespit ve tedavi etmek maksadıyla kateterizasyon sağlanarak kalbin koroner damarlarının radyoopak madde enjeksiyonu sayesinde görüntülenmesi işlemi olarak tanımlanabilir (49,50). Bu işlem hastalığın gidişatı ve tedavi opsiyonlarının değerlendirilmesi maksadıyla yapılır. Radyografik görüntülemede elde edilen görüntüler 35-mm sinefilm veya dijital depolamalarda kaydedilir. Koroner anjiyografi; koroner arterlerde bulunan aterosklerotik plakların ve bölgelerin incelenmesinde, anatomik yapının görüntülenmesinde ve koroner damar bypass greft benzeri iskemik kalp rahatsızlıklarının tedavisinde hali hazırda tercih edilen en yaygın yöntemdir (51). Çünkü bu yöntemle non-invaziv tanı testlerine göre daha güvenilir sonuçlar elde etmek mümkündür. Koroner anjiyografi işleminde genel anestezi kullanılmaması, sternetomi yapılmaması, hastanede kalış süresinin uzamaması ve günlük rutine dönüşün daha erken olmasıgibi avantajlara sahip olan bir tanılama yöntemi olmasını sağlamaktadır (52).

2.2.4. Koroner Anjiyografi İşleminin Amacı ve Yapılışı

Koroner anjiyografide amaç var olan ve sonradan eklenen cerrahi bypass greftleri dahil bütün koroner arterleri incelemek vede anatomik yapıyı ortaya çıkarmaktır. KAG iki yolla uygulanmaktadır; femoral arter (Judkins) yöntemi ve radial arter yöntemi (Sones) yöntemidir (53).

Koroner anjiyografide en çok femoral arter tercih edilmekle beraber brakial arter veya radial arter de tercih edilebilir. Şayet işlem femoral arter kullanılarak yapılacak ise cut-down (damara kesi işlemi) uygulanabilir. İşleme hazır femoral arterde distalden ortalayarak floroskopi yardımıyla damara giriş yapılır. Brakiyal veya Radial arterler ekseriyetle obezlerde ya da periferik arter hastalığının varlığında, femoral girişimin mümkün olmadığı durumlarda tercih edilebilir. Brakial ve radial işlemlerde kateter uygulamak ve harekete yön vermek daha kolaydır. Brakial işlemde kateterizasyon için çoğunlukla 8F kateter tercih edilirken, radial işlem için genel

olarak 5F ve 7F aralığındaki kateterler tercih edilir. Nörovasküler komplikasyonlara yol açtığından aksiller arterler çok nadir kullanılmaktadır (54,55).

2.2.5. Koroner Anjiyografinin Komplikasyonları

Koroner anjiyografide en sık görülen komplikasyonlar; femoral sinir hasarı; kanama (hematom ya da retroperitoneal kanama); kontrast maddeye bağlı damariçi hacim artışının ardından gelişen pulmoner ödem; vazovagal komplikasyonlar; miyokardinfarktüsü; tromboz; aritmi; periferal emboli; periferik embolizasyon, serebrovasküler olaylar; diseksiyon; perikardiyal tamponad; kardiyak yaralanma; giriş yeri tıkanıklığı, psödoanevrizma; arteriyel disseksiyon vb. damarsal komplikasyonlar; infeksiyon; sinir sistemi, lenfatik sistem gibi diğer damardışı komplikasyonlardır (56,57).

Perkütan girişimlerde genel olarak femoral arter tercih edilmesiyle bağlantılı kalp dışı komplikasyonlar görülebilir. Brakiyal ve/veya radiyal işlemlerde arter giriş noktalarında rastanılan komplikasyonlar, femoral arter girişinde görülen komplikasyonlara benzerdir ve görülme sıklığı ve bulguları tablo 2'de yer almaktadır (58).

Tablo 2. Koroner anjiyografi işleminin ardında görülen komplikasyonlar ve sıklıkları, belirti ve bulguları (58)

Komplikasyonlar	**Sıklığı**	**Belirti ve Bulgular**
Ciddi kanama /hematom	%0,7-%1,7/%6	Taşikardi, hipotansiyon, hematom gelişen yerde ağrı, yanma ve renk değişikliği
Retroperitonal hematom	%0,10-%0,5	Sırt, bel veya karın ağrısı, hipotansiyon, hematokritdüşmesi
Psödoanevrizma	%6	Geliştiği bölgedeağrı, hassasiyet, yanma, el ile palpe edilen kitle
Arteriyovenöz fistül	%0,2-%2,0	Kasıkta şişlik, fistül yerinde devamlı üfürüm, bacakta ağrı, taşikardi, diyastolik kan basıncı düşmesi
Arteriyal stenoz	%0,2-%1	Kol veya bacakta ağrı, renk değişikliği, parestezi, nabız yokluğu
Nöropati	%0,2	Girişim yerinde ağrı, karıncalanma hissi, kol veya bacakta uyuşukluk, his ve fonksiyon kaybı
Kontrasta bağlı nefropati	Böbrek yetmezliği %1'den az	Girişim uygulanan hastalard %14- 38 oranında böbrek fonksiyonlarolumsuz etkilenmiştir
Laktik asidoz	Ender görülür	Metformin kullanan hastalarda kontrast maddeye bağlı böbrek yetmezliği
Allerjik reaksiyonlar	Ender görülür	Döküntü, ürtiker, bronkokonstrüksiyon, anafilaktik reaksiyonlar

2.2.6. Koroner Anjiyografi ve Ağrı

KAG, KAH'ın tanı-tedavisinde en sık kullanılan invaziv yöntem olarak kabul edilmektedir (59-62). Hastane ortamında yapılan tüm işlemlerde olduğu gibi KAG dede hastalar ağrı duyabilmektedir (63).

Koroner anjiyografi sonrası kanama, hematom ve emboliyi önlemek için hastalardan 6-24 saat yatakta kalmaları istenmektedir (59,64). Uzun süre yatakta kalmak dayanılmazdır ve hastalarda rahatsızlık, sırt ağrısı ve yorgunluğa yol açmaktadır. Yapılan birçok çalışmada, KAG sonrası hareketsizlik, kum torbası varlığı, yatak başı pozisyonu gibi birçok nedenle hastaların ağrı tanımladığı belirlenmiştir (63, 65-67).

Ağrı, vücudumuzda sinirsel ve hormonal etkilere sebep olarak kalp hızını artırmakta ve hızlanan kalpte kalp kasının oksijen gereksinimini artırmaktadır. Bu durum koroner arter hastalığında iskemi, akut kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsüne neden olabilmektedir. Ayrıca nöroendokrin yanıt olarak stres hormonları (prolaktin, beta endorphin, tiroid hormonu) salgılanmaktadır. Stres hormonlarından antidiüretik hormon (ADH) böbreklerden sıvı atılmasını engelleyerek idrar retansiyonuna neden olmakta bu durum kan basıncını yükseltmektedir. Şiddetli ağrı hastanın hareket etmesini kısıtlayarak venöz dönüşümde azalmaya buna bağlı tromboembolik komplikasyonlara neden olabilmektedir (68).

Ağrı tedavisinde hastanın en uzun süre yanında olan hemşirelerin rolü büyüktür. Hemşireler, non-farmakolojik yöntemlerle ağrıyı baş edilebilir sınırlar içerisinde tutarak hastaların olası sorunlarının üstesinden gelebilmektedir (68). Non-farmakolojik yöntemlerin ağrı tedavisinde analjezik kullanımını azaltması, yan etkilerinin olmaması, yaşam kalitesini yükseltmesi, uygulanmasının kolay ve ucuz olması gibi birçok avantajı bulunmaktadır (68). Yapılan çalışmalar non-farmakolojik yöntemlerin ağrının giderilmesinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır (65, 67, 69-72).

2.2.7. Koroner Anjiyografi ve Hemodinamik Parametrelere Etkisi

Koroner anjiyografinin birçok nedenle hastalarda ağrı ve anksiyeteye yol açmaktadır (63,73). Ağrısı olan hastanın anksiyetesi başlamakta ve birbirini tetikleyen vücut mekanizmaları devreye girmektedir. Anksiyete kas tonusünu arttırmakta, laktik asit birikimi artarak kramplara sebep olmakta bu durum daha çok ağrıya neden olabilmektedir (68). Homeostatik stabilizasyon için nöroendokrin sistem, adrenalin ve noradrenalin, kortizol, endorfinler, prolaktin hormonlarını salgılamaktadır. Bu hormonlar kalp hızını (nabız), solunum sayısını, kan basıncını (KB) arttırarak kalbin iş yükünü arttırmaktadır (68) Koroner anjiyografi sonrası hemodinamik parametrelerin düzenlenmesi yeni koroner olayların meydana gelmemesi ve hasta refahı için oldukça önemlidir.

Hemodinamik parametrelerin düzenlenmesininde farmakolojik yöntemlerin yanı sıranon- farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Litaratürde non-farmakolojik yöntemlerin anksiyete ve ağrıyı azalttığı, hemodinamik parametreleri düzenlediği birçok çalışma bulunmaktadır (65,74-80). Balcı ve Enç'in yaptığı bir çalışmada, KAG işlemi öncesi işitsel ve görsel video izletilmiştir. Araştırma sonucunda video izleyip bilgilenen deney grubunda kalp hızı, sistolik (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) KAG işlemi sonrası düşmüş, kontrol grubunda ise artmıştır (74). Rejeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAG uygulanan hastalara müzik dinletilmiş, işlem öncesi, hemen sonrası ve 20 dakika sonrası vital bulgular ölçülmüştür. Müzik dinletilen deney grubunda müzik dinletilmeyen kontrol grubuna göre SKB, DKB, kalp hızıdaha düşük ve oksijen satürasyonu daha yüksek ölçülmüştür (80).

2.2.8. Koroner Anjiyografi ile Anksiyete ilişkisi

Anksiyete tanım olarak sonu veya neticesi belirsiz bir durum karşısında yaşanan belirsizlik korkusu/endişesidir. Dilimizde ise bunalım, kaygı, iç sıkıntısı olarak yer edinmiştir. Endişe, üzüntü, sıkıntı ve nahoş durumların yansımasıdır. Anksiyete evrensel ve insanların hayatları boyunca karşılaşması oldukça muhtemel bir durumdur (81,82).

Anksiyete, yaklaşan tehlikeler karşısında kişiyi uyarmakta, oluşmakta olan ve sonucunu bilmediği her durumda tetikte tutmakta ve önlem almasını sağlayan biyolojik bir savunmadır (82).

2.3. Karnitin

2.3.1. Karnitin nedir?

L-karnitin, Metiyonin ve lizin aminoasitlerinin türevi olup 3-OH–4-N-trimetil aminobutirik asit olarak adlandırılır. Beyaz renkli ve polar yapıya sahip olan, suda çözünen ve 200°C'ye varan ısılara dayanaklı bir bileşiktir. Her ne kadar karnitinin vücutta gösterdiği etkiler göz önüne alındığında vitamin olarak düşünülse de vücut bu bileşiği sentezleye bildiğinden dolayı karnitini vitamin olarak kabul etmek yanlış olur (83).

Karbon zincirine bakıldığı zaman 2. sıradaki karbon atomunda asimetrik bir yapı gösteren karnitin, optik olarak aktif olup ve iki farklı enantiyomer formda bulunur. Doğada saf olarak yer almayan D-Karnitin, kimyasal yollarla organizma tarafından sentezlenir. L-karnitin ise betaine benzer yapıya sahip olmasından dolayı termal tuz oluşturabilmektedir. L-karnitin yapısal olarak Lesitine benzemekte ve bu benzerliği, kimyasal açıdan incelendiği zaman açil-L-karnitinlerin lipit membran boyunca neden hızlı şekilde geçtiği açıklanabilmektedir (84).

Neredeyse tüm canlılar için esansiyel olan L-karnitin doğada çokça besinde farklı oranlarda ve hallerde mevcuttur. Bitkisel besinlerde hayvansal besinlere nazaran daha az miktarda bulunur. Buna rağmen hem bitkisel ve hem hayvansal yağlar L-karnitin içermemektedir. İnsan bedeninde kas dokuları, böbrek, karaciğer ve beyin gibi organlar da L-karnitin biyosentezi yapabilmektedir. Ayrıca buna ek olarak iskelet ve kalp kasında yoğunlukdaha fazladır (85). Glukoz oksidasyonunda ve serbest yağ asit metabolizmasında rol oynayan karnitin doğal bir protein yapı taşı olarak da kabul edilmektedir (86).

2.3.2. Karnitinin Tarihi

Karnitin, ilk olarak 1905 senesinde sığır kas dokusundan ayrıştırılmıştır. Fakat yine de gösterdiği fizyolojik etkileri hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen, yarım yüzyıl boyunca fonksiyonuna dair net bilgiler edinilemedi (87). 1952'de ise 'Tenebriomalitor'adlı bir solucan için bir büyüme uyaranı olduğu keşfedildi ve BT vitamini olarak isim aldı (88). 1959'da Fritz; karnitinin, kalp kası ve karaciğer hücrelerinde UZYA oksidasyonunu artırdığını gözlemlemiştir. 1966 yılına gelindiğinde; karnitin palmitoil transferaz enziminin, mitokondri organelinin iç membranda, açil-KoA sentetaz enziminin de dış membranda konumlandığı gösterildi. 1971 yılında ise lizinin karnitin için öncü bir bileşik olduğu belirtildi.

2.3.3. Karnitinin Metabolizması

Karnitinin yalnızca L formu vücut dokularında sentezlenebilmekte ve etki gösterebilmektedir. Serbest karnitin molekül ağırlığı 161,2 mg olan bir zwitter-iyonik moleküldür. Diyetle alınan karnitin suda çözünen vitaminler gibi kolayca ve tamamen emilir. Günlük ihtiyacın minimum 8-11 mg/gün olduğu düşünülmektedir. İnsan için karnitinin kaynağı; diyetle karnitin alımı ile lizin ve metiyonin metabolizmasından kaynaklanan yani biyolojik olarak sentezlenen karnitinden oluşur. Çoğu doku trimetil lizini bütirobetaine dönüştürebilse de bütiro betainin karnitine hidroksilasyon reaksiyonun gerçekleştiği son basamak, türe bağlı olarak karaciğer ve birkaç diğer dokuyla sınırlıdır. Ayrıca trimetil lizinin miktarı, karnitin sentezlenmesinde hız regülasyonunda görev almaktadır. Karnitin en yoğun olarak karaciğer ve böbrek dokularında sentezlenir, iskelet kasında depolanır ve boşaltım sistemi atılır (89,90).

Kanda karnitinin ortalama değeri 25-50 μM'dır ve seviyesinin genel olarak böbrekler tarafından düzenlendiği bildirilmiştir. Karnitinin plazmadaki konsantrasyonu arttığı zaman renal absorbsiyonu azalır (91). Birçok dokuda karnitin konsantrasyonu kan plazmasından daha yüksek olduğundan taşınması için aktif bir taşıma mekanizması gerekmektedir. Bu konuda in vitro yapılmış olan bir çalışmada,

insan ince barsak mukozasının karnitini iki farklı mekanizmayla emildiği gösterildi: pasif difüzyon ve Aktif transport. Karnitinin aktif taşınımı, enerji ve sodyum bağımlı olup D-karnitin ve L-asetil karnitin düzeyine göre durdurulur ya da uyarılır. Karnitin, portal kan yoluyla karaciğere oradan da sistemik dolaşıma ulaşır. Karnitinin hücrelere girişi aktif bir işlemdir, yani transport bir konsantrasyon gradientine karşı olup enerji gerektirir (89).

2.3.4. Hücre İçi Mekanizmada Karnitinin Rolü

Geçmişteki çalışmalarda, karnitinin geri dönüşlü C2'den C22'e dek değişkenlik gösteren zincir uzunluğuna sahip karboksilik asitler ile açillenebileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda yağ asidi oksidasyonu üzerinde gösterdiği etkisinin de UZYA'nin mitokondri organeline transferi yoluyla gerçekleştiği gösterilmiştir (87). Karnitin translokaz ile karnitin palmitoil transferaz enzimleri yağ asidi transfer sistemini kurar. Mitokondrial dış zarda aktive olan yağ asitlerinin organel içine alınarak, matrikste β-oksidasyon enzimlerince okside edilmelerini sağlar.

2.3.5. Karnitinin Fonksiyonları

L-karnitin memeli metabolizmasında enerji üretiminde, mitokondri membranından enerji harcanmadan yağ asitlerinin taşınmasında ve organik asitlerin toksik maddelerden temizlenmesinde görev alan temel yapıdır (92). Enerji üretimi için mitokondriyal iç ve dış membranda yerleşik olan üç enzime ihtiyaç duyulur. Karnitin-palmitoil transferaz I (KPT I) Açil-KoA'nın açil-karnitine dönüşmesini sağlayan iskelet ve kalp kası hücrelerinin mitokondriyal dışzarında bulunan enzimidir. Açil-karnitin translokaz (KP) enzimiyse açil-karnitini mitokondriyal iç membrana taşımakla görevlidir. Mitokondrinin iç membranındaki Karnitin-palmitoil transferaz II enzimiyse açil-KoA oluşmasında rol oynamaktadır.

Propionil- KoA ve Asetil KoA; Açil-KoA'nın beta oksidasyon sırasında metabolize olmasıyla oluşurlar (92,92). Karbonhidrat, lipit ve aminoasitlerin yıkımı sonucunda mitokondride asetil-KoA birikmeye başlar. Asetil-KoA'nın yoğunluğu

belli bir seviyeye ulaştığı anda, harabiyetini engelleyerek zararlı etkiler meydana getirmeye başlar (94). Bu durumda L-karnitin bu fazla miktarda biriken asetil gruplarının toksik etkilerinin temizlenmesini sağlayarak serbest KoA birikimine engel olur. Böylece bir asetil-KoA/KoA havuz tamponu oluşturulmuş olur (95). Bu sayede KoA serbest kalır, L-karnitinile asetil gruplar kenetlenir ve asetil grupları böbreklere ulaştırılarak elimine edilir (9). Mitokondri matriksinde orta ve kısa zincirli yağ asitleri KoA'dan L-karnitin'e aktarılır ve Açil-L-karnitin varlığında mitokondriden dışa taşınır. Bu sayede, enerji üretiminde görev alan serbest KoA ve yine mitokondride birikmiş olan asetil ve açil-KoA gruplarının taşınımıı gerçekleştirilmiş olur (97,98)

L-karnitin'in önemli görevlerinden bir diğeri de antioksidan etkisi göstermesidir. Vücuttaki defans sisteminde rol oynayan enzimlerin yükseltgenme sonucu bozulmalarına ve ileri yaşa bağlı olarak gelişen bazı problemler için L-karnitinin koruyucu bir etki gösterdiği ispatlanmıştır (99). L-karnitin organizmaya büyük zararlar verebilecek, endojen veya eksojen organik asitlere karşı da bir defans aracı rolündedir. Örnek olarak, beyinde artan glutamin ve amonyak seviyesini düşürür ayrıca beyin dokularını amonyağın toksik olan etkilerinden korur. Ayrıca valin, lösin, izolösin gibi bazı aminoasitlerin oksidasyonunda da rol alır (100).

Düzenli egzersizde L-karnitinden zengin desteğinin yüksek enerji üretimine imkân sağladığı bildirilmiştir (101). Profesyonel olmayan sporcularda haftanın bilirli günlerinde belirli dozlarda L-karnitin alımlarının dayanıklılık açısından olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak zayıflamak amacıyla yapılan düşük kalorili diyetlerin içeriğindeki L-karnitinin kilolardan kurtulmada oldukça etkili olabildiği bildirilmiştir (102).

Bunlara ilaveten diğer birtakım fonksiyonlarını şöylece özetleyebiliriz;

- Uzun zincirli yağ asitlerinin, mitokondri iç membranından matrikse doğru taşınımı (102).
- Mitokondrial Açil KoA /KoA havuz tamponu oluşturulması (103).

- Açil grupları için “temizleyici” sistem oluşturulması (103).
- Peroksizomal yağ asit oksidasyonu ve hücre içi iletim (103).
- Dallı zincirli aminoasit metabolizması (103).
- Hücre membran stabilizasyonu ve kalsiyum taşınımı (103,104).
- Sperm metabolizması (87-89).
- Mitojenik uyarım sonrası lenfositlerinin proliteratif yanıtını arttırmak (89).
- Polimorfo nükleer kemotaksisi arttırmak (89).
- Lipidlerin neden olduğu immün depresyonu nötraliz eetmek (89).
- Fibrinojen, fetuin veya Klasterin vb. agregat oluşturan proteinlerin uyardıkları eritrosit çökelmesini önlemede rol oynamak (89).

2.3.6. Karnitin ve Antioksidan Sistem

Serbest oksijen radikalleri (ROS); patofizyolojik olaylarda yer almaktadırlar. Serbest oksijen türevlerinin hedefi çoğu zaman kardiyovasküler sistemdir (105). Bir atomun veya molekülün serbest radikal olarak tanımlanabilmesi için dış yörüngelerinde en az bir çiftleşmemiş elektron bulundurmaları gerekmektedir. Bu atom veya moleküller çiftleşmemiş elektron varlığında stabil yapılarını koruyamaz ve yüksek reaktiviteye sahip olurlar (106). Yapılan araştırmalarda, serbest oksijen radikallerinin iskemi-reperfüzyon hasarı, DM, karsinogenezis, radyasyon hasarı ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patolojik durumlara neden oldukları anlaşılmıştır. Reaktif oksijen türleri genellikle dört tip olarak gösterilmektedir.

1- Süperoksit anyonu (O_2)

2- Hidrojen peroksit (H_2O_2)

3- Hidroksil radikali ($\cdot OH$)

4- Singlet oksijen ($^1O_2$)

Bunlar biyolojik olarak önemli serbest radikallerin büyük bölümünü oluşturur (107).

2.3.7. Karnitinin Terapötik Kullanımı

Karnitin genel olarak primer sistemik ve miyopatik karnitin yetersizliği durumlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra sekonder karnitin yetersizliğine neden olan durumlarda da faydalı olabilmektedir. Çoğu terapötik kullanım için; 1-2 gr/günlük bölünmüş dozlarda alım yeterli olmaktadır. Damar içi dozlar 40-100 mg/kg aralığında değişen miktarlardadır. Çocuklarda ise oral L-karnitin; günlük doz olarak 100 mg/kg verilir (108).

.

2.3.8. Karnitinin Kullanım Alanları

L-karnitin kullanımı oldukça güvenlidir. Gösterdiği bir kontrendikasyon bilinmemektedir. Kullanılabildiği durumlar (109):

- Primer karnitin eksikliği sendromlarının tedavisinde,

- sistemik karnitin eksikliği,
- miyopatik karnitin eksikliği,

- Sekonder karnitin eksikliği durumlarının tedavisinde,

- kardiyak ve/veya iskelet kası iskemileri,
- son dönem böbrek yetersizliğinde kronik intermittant hemodializ alımı,
- valproatla indüklenen hepatotoksisite,
- genetik geçişli metabolik hastalıklar (özellikle organik asidüriler).

2.3.9. L-Karnitin Ölçüm Metodları

Karnitin miktar tayininde birkaç metod kullanılmaktadır. Vücut sıvıları ve dokularındaki L-karnitinin ölçümü; L-karnitin ile asetil KoA'nın reaksiyona girip karnitin asetil transferaz enzimi aracılığıyla asetil L-karnitin ve serbest KoASH oluşturması prensibine dayanır (87).

Karnitin asetil transferaz Asetil KoA + L-karnitin asetil karnitin + KoASH

Bu reaksiyonu monitörize eden iki temel metod vardır:

- Radyoaktif işaretli asetil gruplarının, asetil KoA'dan asetil karnitine dönüşümünün ölçümü.
- KoASH oluşumunun enzimatik veya fotometrik ölçümü (110).

Karnitin esterlerinin ayrıştırılması ve tanımlanması; gaz kromatografisi, radyo enzimatik yöntemle kombine edilmiş HPLC (yüksek performanslı likit kromatografisi) ve kütle spektrometrisi ile yapılabilir (111).

2.3.10. Karnitin Kaynakları

- **Karnitinin endojen üretimi**

Karnitin, insan bedeninde esansiyel amino asitlerden ve vitaminlerden sentezlenir (112). Bu nedenle, yetersiz düzeyde beslenme endojen karnitin biyosentezini kısıtlar.

Vücutta pek çok organ, karnitinin öncülü olan gama bütirobetain sentezi için gerekli olan enzimlere sahiptir. İnsan böbrek, karaciğer, beyin ve testis gibi dokular karnitin yapmak için gerekli gama bütirobetain hidroksilaz aktivitesi mevcuttur. Bütün memelilerde karnitin biyosentez enzimlerinin aynı doku dağılımına sahip olmadıklarından dolayı bir türden bir diğer türeveri aktarımında dikkatli olunmalıdır. Örnek olarak, sıçan böbreğinde anlamlı gama bütirobetain hidroksilaz aktivitesi yoktur.

- **Ekzojen karnitin kaynakları**

Diyetle alımın en mühim ekzojen karnitin kaynağı olduğu kabul görmektedir. Hayvansal gıdalar bitkisel gıdalara göre daha yüksek yoğunlukta karnitin içeriğine sahiptir. Ayrıca Tip 1 kas lifleri tip 2 kas liflerine göre karnitin açısından daha yoğun olduğundan, kırmızı etteki miktarı beyaz ete göre daha fazladır. Bu nedenle, kuzu,

sığır eti, tavuk ve balık azalan düzeylerde karnitin yoğunluklarına sahiptir. Fermente edilen bitkisel besinlerde fermente edici organizma tarafından sentezlenen karnitin olabilir ve dolayısıyla karnitin alımı, tüketilen diyetin türüne bağlıdır. Fakat günlük olarak 2–5 mg/kg aralığı aşılmamalıdır. Yakın bir zamana dekgöz ardı edilmiş olmasına rağmen, gastrointestinal mikrobiyotamız da karnitin alımı için başka bir ekzojen kaynaktır.

2.3.11. Karnitin Parametreleri

C0: L-karnitin olarak da isimlendirilmektedir. β-hidroksi-γ-trimetilamino butirat ile formülize edilir (113). Karbon zincirlerine bağlı olarak L-lizinden aldığı nitrojen ve metioninden aldığı metil grupları barındırır. L-karnitin vücutta serbest veya esterleşmiş formlarda bulunur. Tüm karnitinin %80'ni serbest karnitin (L-karnitin)'dir (114).

C2: C9H17NO4 olarak formülize edilir. Asetil karnitin, L-karnitin ve asetatın bir esteridir. Asetil karnitin transferaz enzimiyle insan dokularında sentezlenir. (115). Asetil karnitin, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde etkin rol oynar. Asetil karnitin yağ asidi oksidasyonu esnasında asetil-CoA'ın mitokondriye taşınımını kolaylaştırır. Asetilkolin üretimi ve protein ve membran fosfolipitlerinin sentezini uyarır, hücresel enerji üretimi için bir substrat havuzu sağlar, böylece aşırı nöron hücre kaybı önlenir (85, 116,117).

C3: C10H19NO4 olarak formülize edilir. Metilmalonil-CoA mutaz eksikliği olan hastaların idrarları incelendiğinde metilmalonatla beraber idrarda fazla oranda bulunan karnitin türüdür. Kalıtsal metabolik hastalık olan propiyonik asidemininde propiyonil karnitin ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (118).

C4: C11H21NO4 olarak formülize edilir. Butiril karnitin içeriğinde karboksilik asit ve bir yağ asidi bulunan organik bileşiktir. Suda çözünmeyen ve asidik bir yapıdadır. Bütiril karnitin akut asidozlu, kas güçsüzlüğü olan bebeklerde yüksek düzeylerdedir. Ayrıca orta yaşlı hastalarda sık görülen kronik miyopati durumunda da bütiril

karnitin değeri artar (119). Bütiril karnitin, kısa zincirli açil-CoA dehidrogenaz (SCAD) ve izobütiril CoA dehidrogenaz enzimlerinin eksikliklerinde de da yüksek oranda görülür (120).

C4DC: C11H19NO6 olarak formülize edilir. Suda çözünmeyen asidik yapıya sahip olan bir metabolittir. Açil grubunda metilmalonil bulunan ve metilmalonik asitten türev alan bu metabolit O-açil-L-karnitin olarak da kabul edilir (119).

C5: C12H23NO4 olarak formülize edilir. İzovaleril karnitin, merkezi sinir sistemine zararlı etkisi olan izovalerik asit birikiminden kaynaklanan izovalerik asidemide olan fenotipik anormalliktir. İzovaleril karnitin, fagosit hücrelerinde erken ve belirgin bir artışa ve deapoptoziste büyük bir artışa neden olur. İnsanlar için bilinen ilk asidemi çeşididir, ağır hasar bırakabilecek ya da ölümcül olabilecek kadar ciddidir. Ağır olgularda erken tanı ve tedavi önemli olup proteinden fakir diyet, karnitin ve glisin takviyesi normal gelişimde aktif rol oynar (119,120).

C5:1: C12H21NO4 olarak formülize edilir. Kimyasal yapısı trans-2-metil-2-butenoil'den oluşur. Bir O-açil karnitin bileşiği olan ve tiglik asitten elde edilen tiglil karnitinin vücutta aktif bir metabolittir. Ayrıca açil türevi olan tiglil karnitin 2-etil açilloil karnitininde tatomeridir.

C5OH: C12H23NO4OH olarak formülize edilir. Hidroksi izovaleri karnitin, nadir görülen ve konjenital metabolizma hataları olan karboksilaz eksikliği, 3-Metil Krotonil-Koenzim A karboksilaz, 3-Hidroksi-3-Metil Glutaril-Koenzim A liyaz ve 3-Metil Gluta Konik Koenzim A hidrataz eksikliği taranması için bir biyolojik belirteçtir. Azalmış 3-Metil krotonil-Koenzim Akarboksilaz aktivitesi, C5OH üretilip taşınırken karnitin asetil transferaz ile detoksifiye edilen 3-hidroksi izovaleril-Koenzim A'nın karnitin-açil karnitin translokasyonu yoluyla mitokondriyal membranlarda birikmesine sebep olur (120,121).

C5DC: C12H21NO6 olarak formülize edilir. Bir organik bileşik olan Glutaril karnitin yapısında karboksilik asit ile bir yağ asidi bulundurur. Açil karnitinlerin bir üyesi olan bu metabolitler, bir ester bağı yardımıyla karnitine bağlıdır. Bu bileşiğin suda çözünmeyen asidik bir yapıya sahiptir (119).

C6: C13H25NO4 olarak formülize edilir ve açil karnitin sınıfında yer alır. Sıra dışı açil karnitinlerin üretimi ve atılımı ile karakterize, organizmada enerji üretiminde ve aracı metabolizmasında sorunlara yol açan pek çok bozukluk tarif edilmiştir.

C6DC: C13H23NO6 olarak formülize edilir. Metil Glutaril Karnitin olarak da adlandırılır. Asil karnitinler sınıfının bir üyesidir. Karboksilik asit vebir yağ asidinin ester bağı ile bağlanması sonucu oluşan yapıdır (122).

C8: C15H29NO4 olarak formülize edilir. L-Oktanoil karnitin, Oktanoil karnitinin fizyolojik olarak aktif formudur. Oktanoil karnitin, orta zincirli asil-CoA dehidrojenaz (MCAD) yetersizliğinde açıklanır. Oktanoil karnitin, sağlıklı yeni doğanlarda genellikle çok düşük konsantrasyonlar da bulunur. MCAD orta dereceli açlık, orta zincirli dikarboksilik asidüri, bozulmuş keton metabolizması, düşük plazma ve doku karnitin düzeyleriyle tekrarlayan hipoglisemik koma ataklarına karşı tolerans yokluğuyla nitelendirilir. L-Oktanoil karnitinin ayrıca konjenital metabolizma hastalığı olan çölyak hastalığı ve glutarikasitüri II ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (122).

C8:1: C15H27NO4 olarak formülize edilir. Asil-CoA dehidrojenaz eksikliğinde görülür. C8'in ilişkili olduğu hastalıkların çoğunda C8:1de aynı rolü oynar.

C10: C17H33NO4 olarak formülize edilir. Asil karnitinler grubunda yer alır. Dekanoil karnitinin bir yağ esteri lipit molekülüdür. Dekanoil karnitinlerde diğer asil karnitinler gibi, yağ asidi oksidasyon bozuklukları veorta zincirli asil-CoA dehidrojenaz eksikliğine bağlı ortaya çıkan genetik bozuklukların tanısında kullanılabilecek çok önemli bir biyolojik belirteçtir (123).

C10:1: C17H31NO4 olarak formülize edilir. 9-Dekenoil karnitin, asil karnitinlerin bir üyesi olarak sınıflandırılır ve bir yağlı ester lipit molekülüdür. Hücre içinde ve dışında bulunabilen dekenoil karnitin genelde hücre membranına yakın yerde bulunur. Hem idrarda hem de kanda rastlanabilir (123).

C10DC: C17H31NO6 olarak formülize edilir. Oasil karnitin grubunda yer alır ve asil sübstitüent olarak sebacoil ile aynı yapıya sahiptir. Yapısında karboksilik ester ve amonyum betain bulunduran karnitin türevi bir metabolittir (123).

C12: C19H37NO4 olarak formülize edilir. Asil karnitin olan dodecanoil karnitin; MCAD ve yağ asidi oksidasyon bozuklukları olan karnitin palmitoil transferaz I eksikliği ve karnitin palmitoil transferaz II eksikliğinde görülür. Dodekanoil karnitinin çölyak hastalığıyla da ilişkisi biliniyor (124).

C14: C21H41NO4 olarak formülize edilir. Bir O asil karnitin olan ve O-tetradekanoil karnitin, asil sübstitüent olarak tetradekanoile (miristoil) sahip karnitin türevi metabolitir. (124).

C16: C23H45NO4 olarak formülize edilir. Palmitoil karnitin, yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye transferini sağlayan uzun zincirli bir asil yağ asidi türevi esteridir. L-palmitoil karnitin, birçok enzim taşıyıcı maddenin ve proteinlerin aktivitesini değiştirebilir yeteneğe sahiptir (125).

C18: C25H49NO4 olarak formülize edilir. Bir yağ esteril lipid molekülüdür. Kontrol gruplarına göre karnitin palmitoil transferaz (CPT) II eksikliği olan hastalarda daha yüksek oranlarda bulunur. Stearoil karnitinin, çölyak hastalığı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. CPT enzim sistemi, açil-CoA sentetaz ve açil karnitin translokaz ile birlikte çalışarak, uzun zincirli yağ asitlerini sitozolden mitokondriyal matrikslere taşımada rol oynar. Stearoil karnitin suda çözünmeyen ve asidik bir yapıya sahiptir (125).

C18:1: C25H47NO4 olarak formülize edilir. O-açil karnitin çeşiti olan O-oleoil karnitin, açil sübstitüenti olan oleoile sahiptir. Organizmada metabolit role sahiptir (125).

C18:2: C25H45NO4 olarak formülize edilir. Oaçil karnitin çeşidi olan O-linoleoil karnitin, açil sübstitüent olarak linoleoile sahiptir. İnsan vücudunda metabolit rol oynar (125).

C18:1OH: C25H47NO5 olarak formülize edilir.O-asil karnitin çeşidi olan 3-hidroksi kota dekenoil karnitin, açil sübstitüent olarak -3-hidroksi-okekenoil içerir. Karnitin türevi olan bileşik insanda metabolit role de sahiptir(125).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.11.19 tarihli, 05 nolu oturumda ve 03 sayılı, saat 13.30 kararı ile onayı alındı.

3.2. Çalışma grubunun oluşturulması

Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine koroner arter hastası tanısı ile gelen 25 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dâhil edildi ve bu katılımcıların verileri kullanıldı.

Çalışmaya 25 koroner anjiyografi öncesi, sonrası ve 25 gönüllü sağlıklı birey dahil edildi. Örnek toplama işleminden önce tüm katılımcılardan onay belgesi alınmıştır. Kuru kan örneklerinden 27 parametre (C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8, C8:1, C8DC, C10, C10:1, C10DC, C12, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C18:1 OH) karnitin esteri ölçülmüştür.

3.3. Malzemeler ve Reaktifler

HPLC dereceli Formik asit, Fisher Scientific'den (Loughborough, UK) satın alındı. Deneylerde kullanılan su Milli-Q Ultra saf su sisteminden (Millipore, Biller ica, MA) elde edilmiştir. Tüm analizler için Agilent ZORBAX ODS C18 kolonu (Agilent Tech nologies, anta Clara, CA) (150 mm 2,1 mm, 3,5 mm) kullanıldı.

3.4. Örnek Hazırlama

Carnitin profili La Marca ve Azzari tarafından geliştirilen yeni doğan tarama metodu modifiye edilerek çalışıldı (19, 20). 3,2 mm‟lik diskler halinde kesilen filtre kağıtları (Whatman filtre kağıdı 10538018) 96'lık pleytlere yerleştirildi. Üzerine 100 µl kan örneği eklenerek gece boyunca oda ısısında kurutuldu.

3.5. LC-MS/MS ile Karnitin Analizi

Karnitin düzeyleri analizleri için La Marca et al. (84) ve saglik (85) protokolüne göre hazırlanarak LC-MS/MS ile analiz edildi. Hastadan alınan 100 µl kan örneği gutrie kağıdına damlatıldı. Küçük spotlar halinde kesilen gutrie kağıtları 96'lık pleytlere alındı. Elde edilen örnekler üzerine 7 µl plazma örneği emdirilip kurutuldu. Kurutulan plazma örnekleri üzerine 300 µl ekstraksiyon buffer (3 mmol /L hidrazin hidrat: metanol (2:1) ve internal standart eklenerek 1 saat 37 C inkübe edildi. İnkübasyon sonrası elde edilen çözelti azot altında uçurulduktan ve mobil faz ile çözündükten sonra LC-MS/MS (Shimadzu-8040) cihazına enjekte ölçüm sırasında her analit için elde edilen pikler internal standart pikleri ile kıyaslanarak tanımlandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphirowilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldıve ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve Allpairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR ve SONUÇLAR

4.1. Karnitin Profilinin İncelenmesi

Tablo 3. Kontrol ve koroner arter hastalarının tedavi öncesi gruplarının istatiksel analizi

Test	Birim	KONTROL	Anjiyografi öncesi	p değeri
C0 (serbest karnitin)	umol/L	19,414 ± 4,508	26,010 ± 7,487	**0,001***
C2 (asetil karnitin)	umol/L	0,924 ± 0,242	1,902 ± 0,729	**0,001***
C3(Propiyonil Karnitin)	umol/L	0,299 ± 0,113	0,614 ± 0,294	**0,001***
C4 (bütiril karnitin)	umol/L	0,054 ± 0,019	0,097 ± 0,051	**0,001***
C4DC (metil malonil karnitin)	umol/L	0,031 ± 0,011	0,069 ± 0,033	**0,001***
C5 (isoyaleril karnitin)	umol/L	0,044 ± 0,015	0,096 ± 0,045	**0,001***
C5:1 (tiglil karnitin)	umol/L	0,004 ± 0,002	0,008 ± 0,006	**0,019***
C5OH (isoyaleril karnitin)	umol/L	0,057 ± 0,022	0,102 ± 0,038	**0,001***
C5DC (glutaril karnitin)	umol/L	0,024 ± 0,014	0,034 ± 0,017	**0,016***
C6 (hekzanoil karnitin)	umol/L	0,006 ± 0,003	0,009 ± 0,006	0,111
C6DC (adipil karnitin)	umol/L	0,010 ± 0,004	0,010 ± 0,005	0,735
C8 (oktanoil karnitin)	umol/L	0,028 ± 0,014	0,032 ± 0,016	0,472
C8:1 (oktenoil karnitin)	umol/L	0,086 ± 0,069	0,070 ± 0,034	0,769
C8DC (suberil karnitin)	umol/L	0,012 ± 0,007	0,010 ± 0,006	0,790
C10 (dekanoil karnitin)	umol/L	0,049 ± 0,026	0,040 ± 0,023	0,212
C10:1 (dekenoil karnitin)	umol/L	0,059 ± 0,051	0,036 ± 0,016	0,062
C10DC (sebasil karnitin)	umol/L	0,032 ± 0,010	0,035 ± 0,008	0,095
C12 (dodecanoil karnitin)	umol/L	0,022 ± 0,009	0,024 ± 0,008	0,185
C14 (miyristoil karnitin)	umol/L	0,044 ± 0,011	0,060 ± 0,016	**0,001***
C14:1	umol/L	0,018 ± 0,012	0,015 ± 0,010	0,976
C14:2	umol/L	0,004 ± 0,002	0,002 ± 0,001	0,486
C16 (palmitoil karnitin)	umol/L	0,497 ± 0,173	0,714 ± 0,225	**0,001***
C16:1 (palmitoleil karnitin)	umol/L	0,028 ± 0,016	0,040 ± 0,031	0,367
C18 (steraoil karnitin)	umol/L	0,398 ± 0,119	0,410 ± 0,131	0,808
C18:1 (oleil karnitin)	umol/L	0,201 ± 0,138	0,254 ± 0,170	0,376
C18:2 (linoleil karnitin)	umol/L	0,084 ± 0,051	0,080 ± 0,042	0,946
C18:1 OH (hidroksiOleil karnitin)	umol/L	0,015 ± 0,007	0,018 ± 0,007	0,112

S
D
.
S

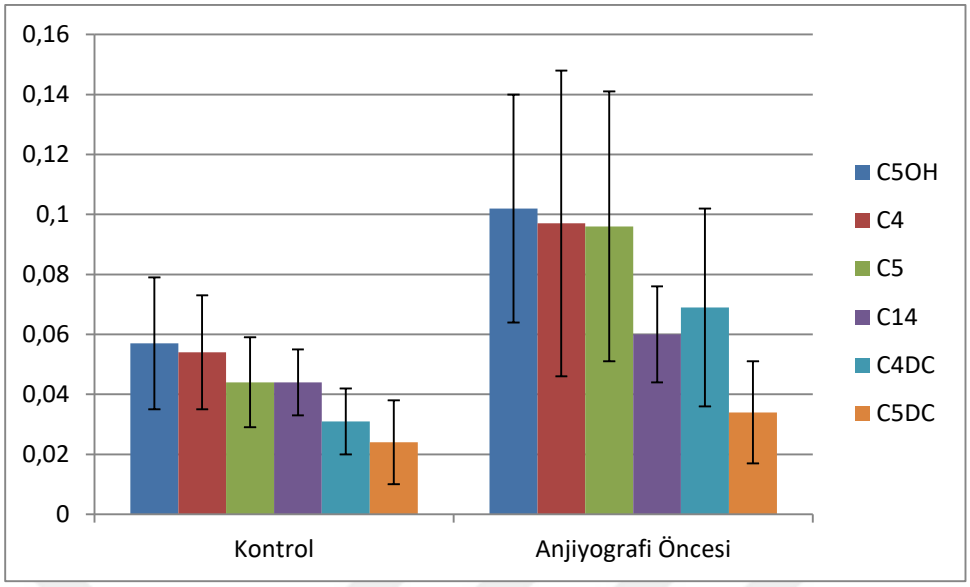
Standard Deviation, p value was obtained by Kruskal Wallis test, * p value was obtained by Kruskal wallis test.

Çalışmamız üç grup üzerinden oluşturuldu. Grup 1'de sağlıklı, grup 2'de ise koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi ve grup 3'te ise koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası bireylerden oluşturuldu. Gruplarda yer alan hastaların kuru kan karnitin düzeyleri aşağıdaki tablolarda sunuldu.

4.1.1. Kontrol ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi Grupların Karnitin Profillemesi

Yapılan ölçümlerde kontrol grubu ve koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi grupları için ikili karşılaştırma testi sonucunda; C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C14 ve C16 ölçümlerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

Yapılan analizde koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5OH, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 3).

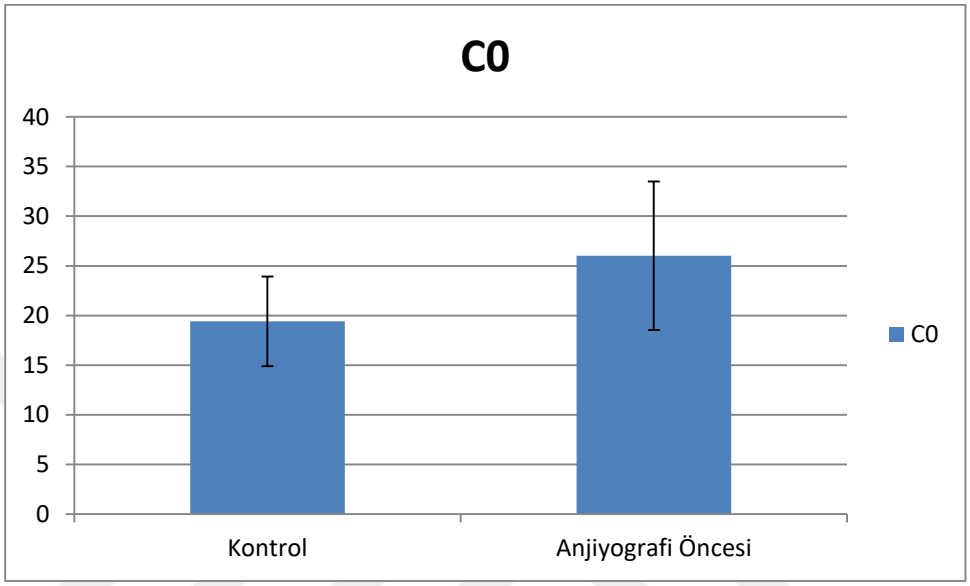


Şekil 2. Gruplara göreC5OH, C4, C5, C14, C4DC, C5DC karnitin düzeylerinin gösterimi

Gruplar arası kan karnitin düzeyleri arasındaki karşılaştırma sonuçları grafiklerde sunuldu. Bunlardan bazıları;

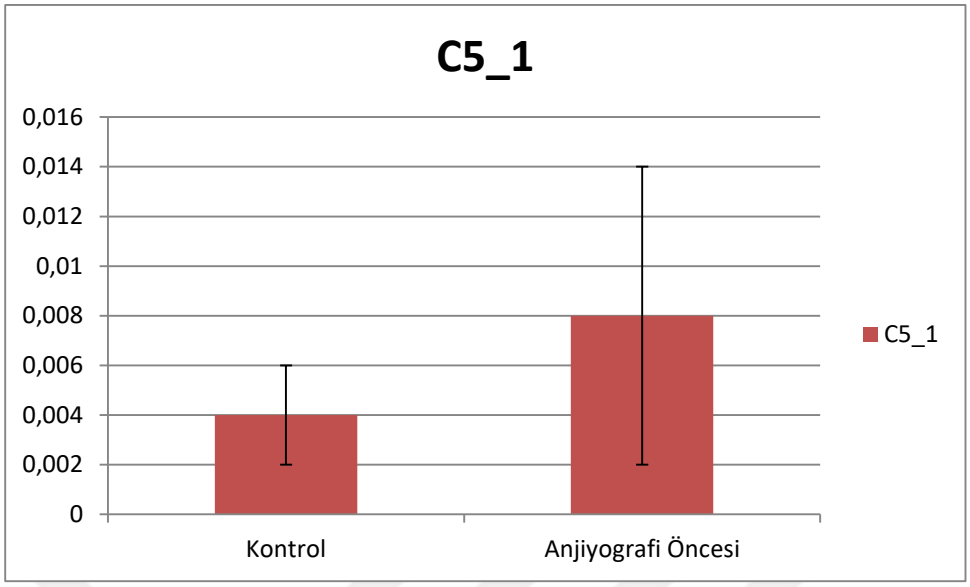
- Kontrol grubunun C5OH değeri 0,057 ± 0,022umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,102 ± 0,038 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C4 değeri 0,054 ± 0,019umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,097 ± 0,051 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C5 değeri 0, 0,044 ± 0,015 umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,096 ± 0,045 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C14 değeri 0,044 ± 0,011 umol/L hasta grubunun ise 0,060 ± 0,016 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C4DC değeri 0,031 ± 0,011umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,069 ± 0,033 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

- Kontrol grubunun C5DC değeri 0,024 ± 0,014 umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,034 ± 0,017 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,016).



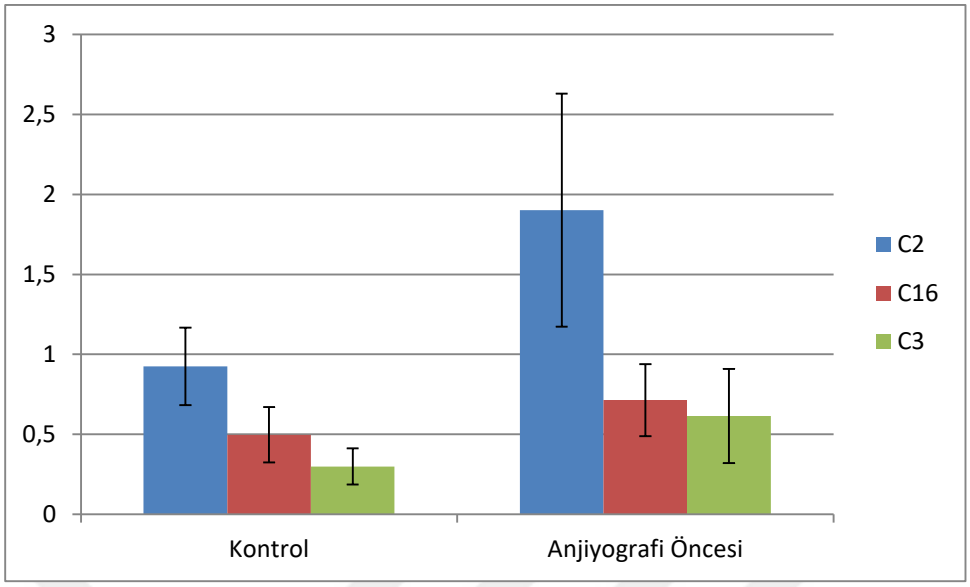
Şekil 3. Gruplara göre CO karnitin düzeyinin gösterimi

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun CO değeri 19,414 ± 4,508 umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 26,010 ± 7,487 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).



Şekil 4. Gruplara göre C5:1 karnitin düzeyinin gösterimi

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun C5:1 değeri 0,004 ± 0,002 umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,008 ± 0,006 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,019).



Şekil 5. Gruplara göre C5OH-C4-C5-C14-C4DC-C5DC karnitin düzeylerinin gösterimi

- Kontrol grubunun C2 değeri 0,924 ± 0,242umol/L hasta grubunun ise 1,902 ± 0,729 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C16 değeri 0,497 ± 0,173 umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,714 ± 0,225 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C3 değeri 0,299 ± 0,113 umol/L anjiyografi öncesi grubunun ise 0,614 ± 0,294 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,016).

4.1.2. Kontrol ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Sonrası Grupların Karnitin Profillemesi

Tablo 4. Kontrol ve koroner arter hastalarının tedavi sonrası gruplarının istatiksel analizi

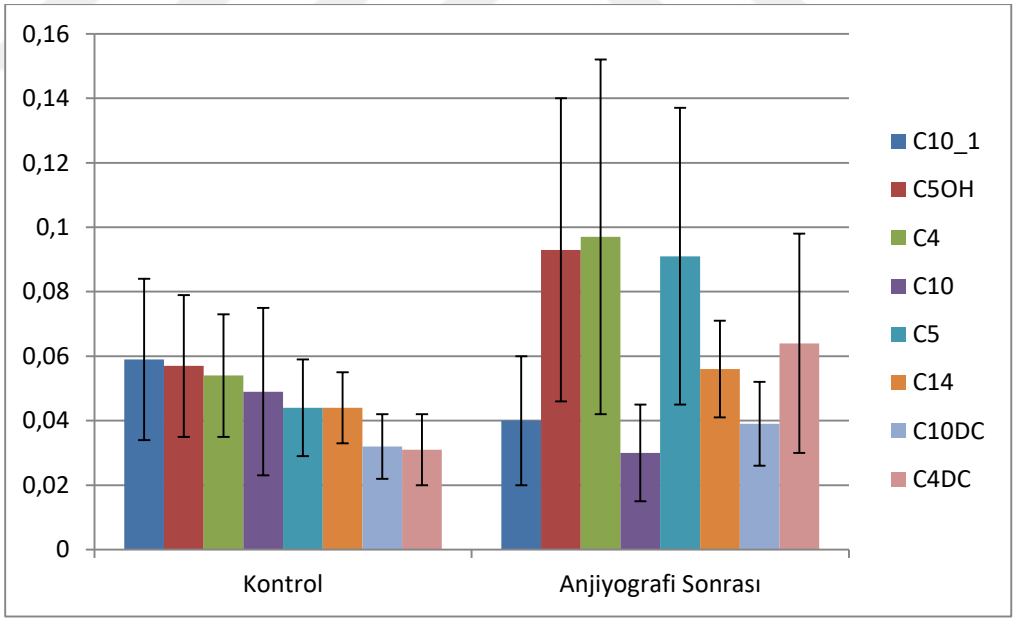
Test	Birim	KONTROL	Anjiyografi Sonrası	p değeri
C0(serbest karnitin)	umol/L	19,414 ± 4,508	23,605 ± 6,388	**0,017***
C2(asetil karnitin)	umol/L	0,924 ± 0,242	1,846 ± 0,856	**0,001***
C3(Propiyonil Karnitin)	umol/L	0,299 ±0,113	0,584 ± 0,310	**0,001***
C4(bütiril karnitin)	umol/L	0,054 ± 0,019	0,097 ± 0,055	**0,001***
C4DC(metil malonil karnitin)	umol/L	0,031 ± 0,011	0,064 ± 0,034	**0,001***
C5(isoyaleril karnitin)	umol/L	0,044 ± 0,015	0,091 ± 0,046	**0,001***
C5:1(tiglil karnitin)	umol/L	0,004 ± 0,002	0,009 ± 0,005	**0,004***
C5OH(isoyaleril karnitin)	umol/L	0,057 ± 0,022	0,093 ± 0,047	**0,001***
C5DC(glutaril karnitin)	umol/L	0,024 ± 0,014	0,033 ± 0,015	0,045
C6(hekzanoil karnitin)	umol/L	0,006 ± 0,003	0,012 ± 0,008	**0,004***
C6DC(adipil karnitin)	umol/L	0,010 ± 0,004	0,010 ± 0,005	0,750
C8(oktanoil karnitin)	umol/L	0,028 ± 0,014	0,029 ± 0,013	0,944
C8:1(oktenoil karnitin)	umol/L	0,086 ± 0,069	0,082 ± 0,057	0,914
C8DC(suberil karnitin)	umol/L	0,012 ± 0,007	0,012 ± 0,006	0,650
C10(dekanoil karnitin)	umol/L	0,049 ± 0,026	0,030 ± 0,015	**0,009***
C10:1(dekenoil karnitin)	umol/L	0,059 ± 0,025	0,040 ± 0,020	**0,027***
C10DC(sebasil karnitin)	umol/L	0,032 ± 0,010	0,039 ± 0,013	**0,033***
C12(dodecanoil karnitin)	umol/L	0,022 ± 0,009	0,023 ± 0,009	0,458
C14(miyristoil karnitin)	umol/L	0,044 ± 0,011	0,056 ± 0,015	**0,008***
C14:1	umol/L	0,018 ± 0,012	0,015 ± 0,010	0,992
C14:2	umol/L	0,004 ± 0,002	0,004 ± 0,002	0,642
C16(palmitoil karnitin)	umol/L	0,497 ± 0,173	0,674 ± 0,202	**0,002***
C16:1(palmitoleil karnitin)	umol/L	0,028 ± 0,016	0,039 ± 0,022	0,239
C18(steraoil karnitin)	umol/L	0,398 ± 0,119	0,356 ± 0,356	0,196
C18:1(oleil karnitin)	umol/L	0,201 ± 0,138	0,200 ± 0,147	0,770
C18:2(linoleil karnitin)	umol/L	0,084 ± 0,051	0,080 ± 0,051	0,472
C18:1 OH(hidroksiOleil karnitin)	umol/L	0,015 ± 0,007	0,016 ± 0,006	0,317

SD: Standard Deviation, p value was obtained by Kruskal Wallis test, * p value was obtained by Kruskal wallis test.

Yapılan ölçümlerde kontrol ve koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grupları için ikili karşılaştırma testi sonucunda; C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C6OH, C10, C10:1, C10DC, C14 ve C16 ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).

Yapılan analiz sonucuna göre; Koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C6OH, C10DC, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4).

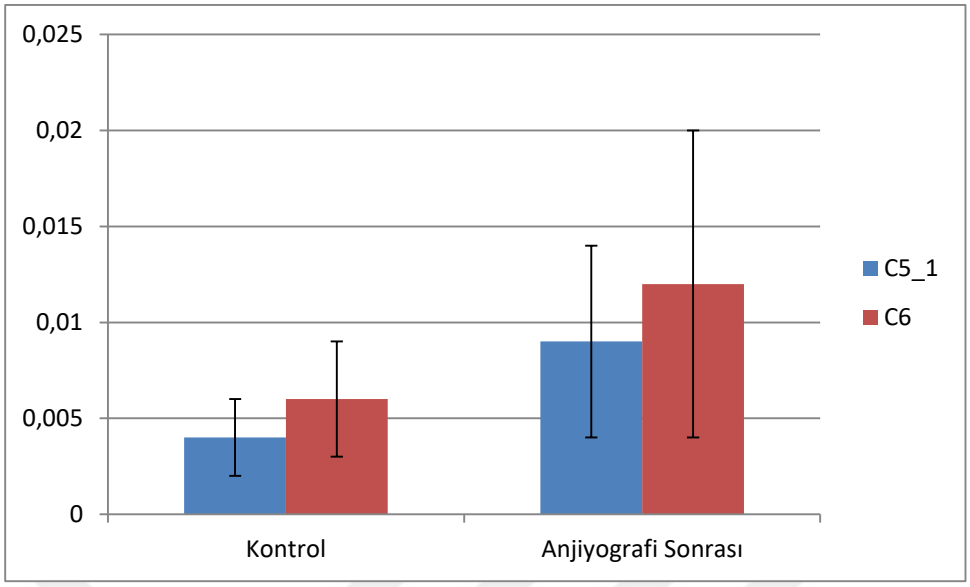
Yapılan analiz sonucuna göre; Koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubundaki C10 ve C10:1 değerlerinin ortalamaları Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4).



Şekil 6. İki grup arasındaki, C5:1, C6, parametrelerinin ortalama değer grafiği

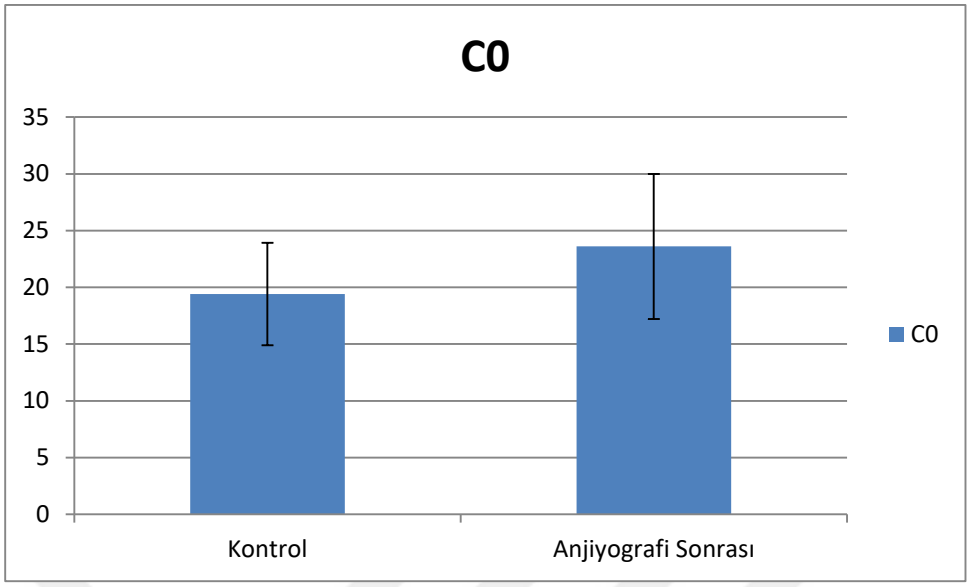
- Kontrol grubunun C10:1 değeri 0,059± 0,025 umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,040± 0,020 umol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$).

- Kontrol grubunun C5OH değeri 0,057± 0,022 umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,093± 0,047 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C4 değeri 0,054± 0,019umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,097± 0,055umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C10 değeri 0,049± 0,026umol/Lanjiyografi sonrası hasta grubunun ise 0,030 ± 0,015 umol/L olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009).
- Kontrol grubunun C5 değeri 0,044± 0,015 umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,091± 0,046umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C14 değeri 0,044± 0,011umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,056± 0,015umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,008).
- Kontrol grubunun C10DC değeri 0,032± 0,010 umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,039± 0,013 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,033).
- Kontrol grubunun C4DC değeri 0,031± 0,011umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,064 ± 0,034umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,016).



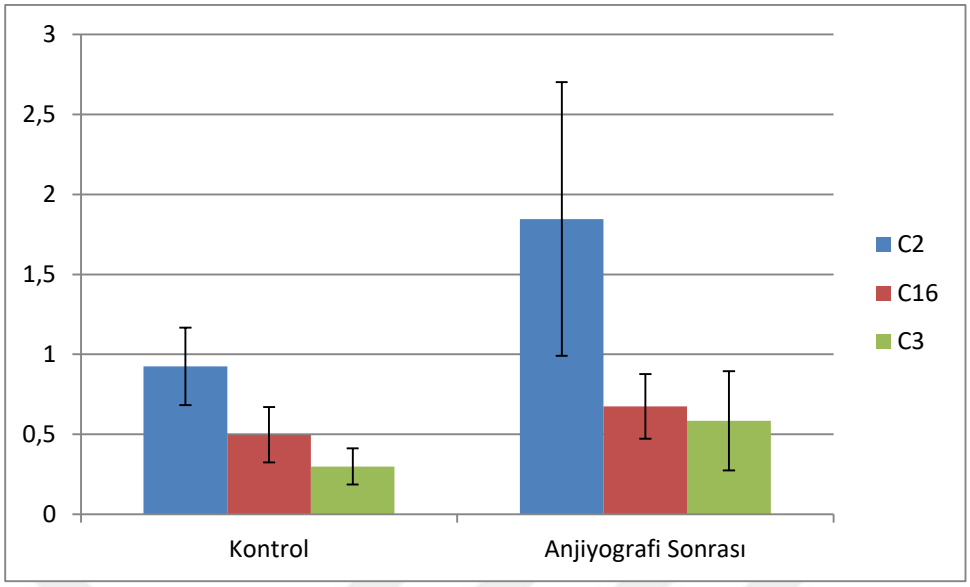
Şekil 7. İki grup arasındaki, C5:1, C6, parametrelerinin ortalama değer grafiği

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun C5:1 değeri 0,004± 0,002umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,009± 0,005umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun C6 değeri 0,006± 0,003umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,012± 0,008umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004).



Şekil 8. Gruplara göre CO karnitin düzeyinin gösterimi

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunun CO değeri 19,414± 4,508umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 23,605± 6,388 umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,017).



Şekil 9. Gruplara göre C2, C16, C3 karnitin düzeylerinin gösterimi

- Kontrol grubunun C2 değeri 0,924 ± 0,242umol/L hasta grubunun ise 1,846± 0,856umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- Kontrol grubunun C16 değeri 0,497 ± 0,173 umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,674± 0,202umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).
- Kontrol grubunun C3 değeri 0,299 ± 0,113 umol/L anjiyografi sonrası grubunun ise 0,584± 0,310umol/L olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

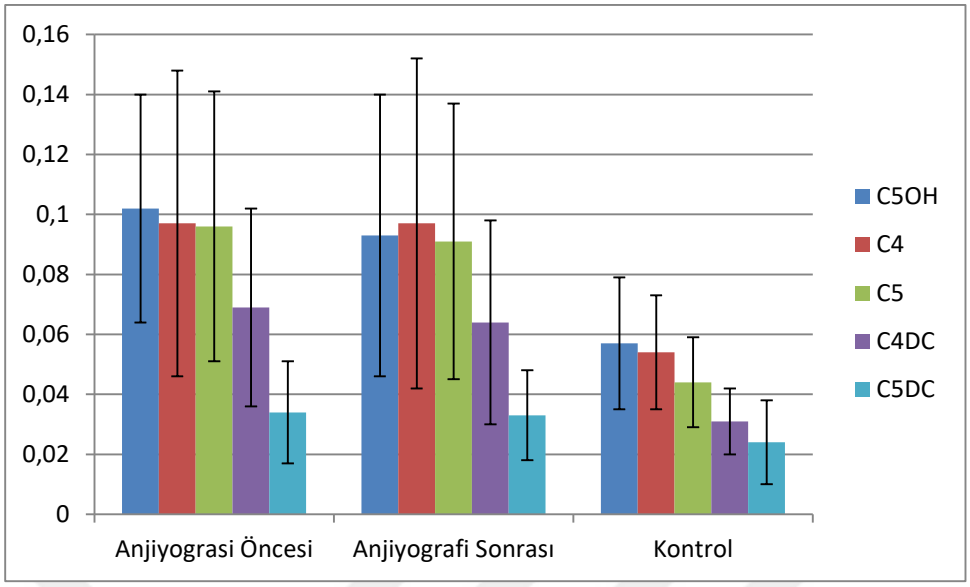
4.1.3. Kontrol ve Kroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi ve Anjiyografi Sonrası Grupların Karnitin Profillemesi

Tablo 5. Kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların istatiksel analizi

Test	Birim	Anjiyografi Öncesi	Anjiyografi Sonrası	Kontrol	P değeri
C0(serbest karnitin)	umol/L	26,010± 7,487	23,605± 6,388	19,414±4,508	**0,003***
C2(asetil karnitin)	umol/L	1,902± 0,729	1,846± 0,856	0,924± 0,242	**0,001***
C3(Propiyonil Karnitin)	umol/L	0,614±0,294	0,584±0,310	0,299±0,113	**0,001***
C4(bütiril karnitin)	umol/L	0,097±0,051	0,097±0,055	0,054±0,019	**0,001***
C4DC(metil malonil karnitin)	umol/L	0,069±0,033	0,064±0,034	0,031±0,011	**0,001***
C5(isoyaleril karnitin)	umol/L	0,096±0,045	0,091± 0,046	0,044± 0,015	**0,001***
C5:1(tiglil karnitin)	umol/L	0,008±0,006	0,009±0,005	0,004±0,002	**0,011***
C5OH(isoyaleril karnitin)	umol/L	0,102±0,038	0,093±0,047	0,057±0,022	**0,001***
C5DC(glutaril karnitin)	umol/L	0,034±0,017	0,033±0,015	0,024±0,014	**0,038***
C6(hekzanoil karnitin)	umol/L	0,009±0,006	0,012±0,008	0,006±0,003	**0,016***
C6DC(adipil karnitin)	umol/L	0,010±0,005	0,010±0,005	0,010±0,004	0,934
C8(oktanoil karnitin)	umol/L	0,032±0,016	0,029±0,013	0,028±0,014	0,678
C8:1(oktenoil karnitin)	umol/L	0,070±0,034	0,082±0,057	0,086±0,069	0,950
C8DC(suberil karnitin)	umol/L	0,010±0,006	0,012±0,006	0,012±0,007	0,887
C10(dekanoil karnitin)	umol/L	0,040±0,023	0,030±0,015	0,049±0,026	**0,037***
C10:1(dekenoil karnitin)	umol/L	0,036±0,016	0,040±0,020	0,059±0,051	0,052
C10DC(sebasil karnitin)	umol/L	0,035±0,008	0,039±0,013	0,032±0,010	0,072
C12(dodecanoil karnitin)	umol/L	0,024±0,008	0,023±0,009	0,022±0,009	0,439
C14(miyristoil karnitin)	umol/L	0,060±0,016	0,056±0,015	0,044±0,011	**0,001***
C14:1	umol/L	0,015±0,010	0,015±0,010	0,018±0,012	1
C14:2	umol/L	0,002±0,001	0,004±0,002	0,004±0,002	0,493
C16(palmitoil karnitin)	umol/L	0,714±0,225	0,674±0,202	0,497±0,173	**0,001***
C16:1(palmitoleil karnitin)	umol/L	0,040±0,031	0,039±0,022	0,028±0,016	0,5
C18(steraoil karnitin)	umol/L	0,410±0,131	0,356±0,112	0,398±0,119	0,278
C18:1(oleil karnitin)	umol/L	0,254±0,170	0,200±0,147	0,201±0,138	0,595
C18:2(linoleil karnitin)	umol/L	0,080±0,042	0,080±0,051	0,084±0,051	0,842
C18:1 OH(hidroksiOleil karnitin)	umol/L	0,018±0,007	0,016±0,006	0,015±0,007	0,267

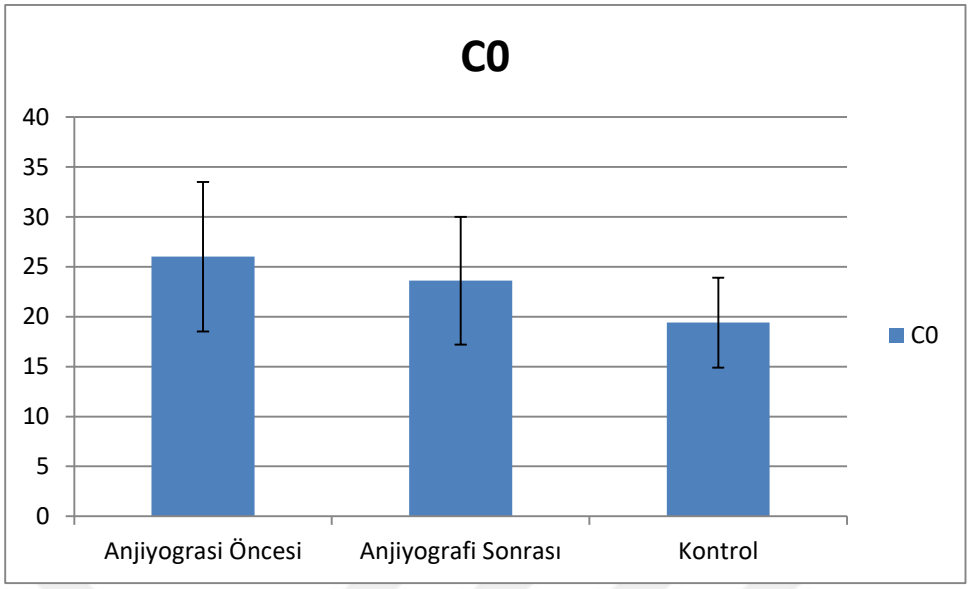
SD: Standard Deviation, p value was obtained by Kruskal Wallis test, * p value was obtained by Kruskal wallis test.

Yapılan ölçümlerde kontrol grubu, koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi ve anjiyografi sonrası grupları için üçlü karşılaştırma testi sonucunda; C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C10, C14 ve C16 ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).



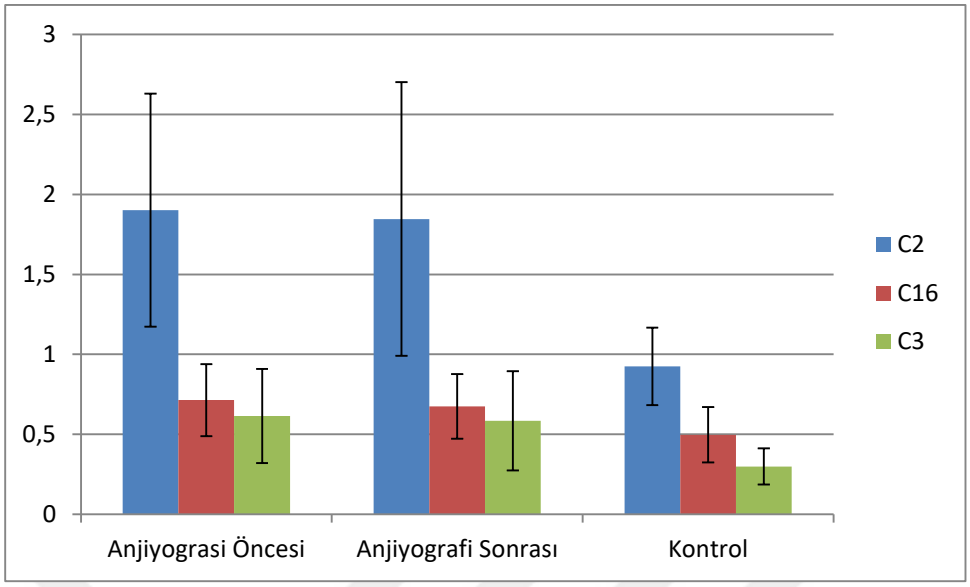
Şekil 10. Gruplara göre C5OH-C4-C5-C14-C4DC-C5DC karnitin düzeylerinin gösterimi

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,057± 0,022 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,102± 0,038 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,093± 0,047 umol/L) C5OH karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,054± 0,019 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,097± 0,051umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,097± 0,055 umol/L) C4 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,044± 0,015 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,096± 0,045 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,091± 0,046 umol/L) C5 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,031± 0,011 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,069± 0,033umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,064± 0,034umol/L) C4DC karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,024± 0,014 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,034± 0,017 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,033± 0,015 umol/L) C5DC karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,038).



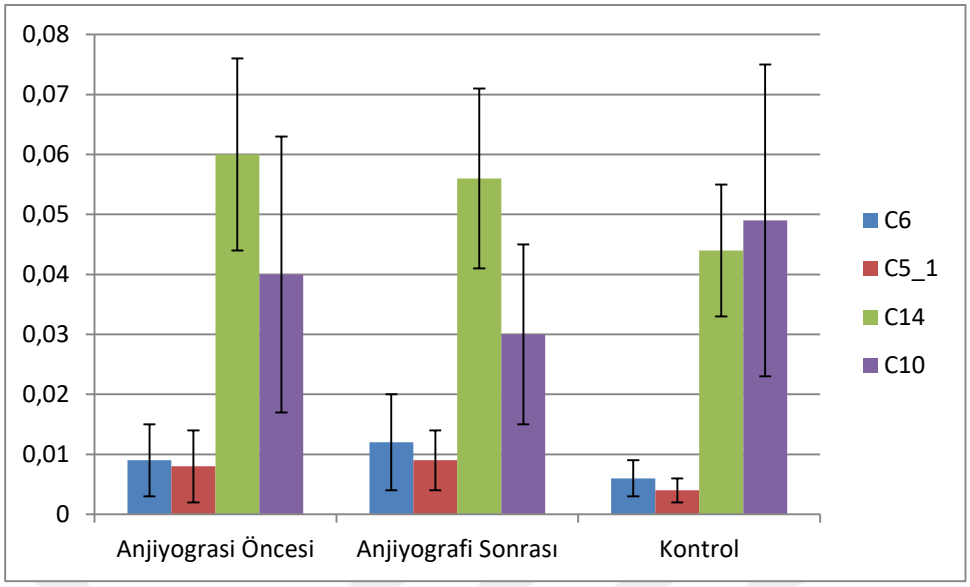
Şekil 11. Gruplara göre CO karnitin düzeyinin gösterimi

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (19,414± 4,508 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (26,010± 7,487 umol/L)ve anjiyografi sonrası (23,605± 6,388umol/L) CO karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,003).



Şekil 12. Gruplara göre CO karnitin düzeyinin gösterimi

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,924± 0,242 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (1,902± 0,729 umol/L)ve anjiyografi sonrası (1,846± 0,856umol/L) C2 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,497± 0,173 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,714± 0,225 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,674± 0,202 umol/L) C16 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,038).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,299± 0,113 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,614± 0,294 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,584± 0,310umol/L) C3 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).



Şekil 13. Gruplara göre C6,C5-1,C14,C10 karnitin düzeyinin gösterimi

- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,006± 0,003 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,009± 0,006 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,012± 0,008umol/L) C6 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,016).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,004± 0,002 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,008± 0,006 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,009± 0,005 umol/L) C5:1 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,011).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,044± 0,011 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,060 ± 0,016 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,056± 0,015umol/L) C14 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).
- Yapılan analiz sonucunda kontrol grubuna göre (0,049 ± 0,026 umol/L) koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi (0,040± 0,023 umol/L)ve anjiyografi sonrası (0,030± 0,015umol/L) C10 karnitin düzeyi kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,037).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

KAH, koroner arterlerin genellikle ateroskleroz sebebi ile stnozu ya da tıkanmasıdır. Aterosklerozis ise damar iç duvarında kolesterol ve yağ birikintilerinden oluşan plakların oluşa gelmesidir. Bu plaklar arterde tıkanmaya neden olarak ya da anormal arter basıncı ve işlevsizliğe neden olarak miyokard kan akımını sınırlandırabilir ve organ hasarına neden olabilir. İlk olarak ateroskleroz nedeniyle damarların intima tabakası enflamatuvar hücreler ve lipitlerce infiltre olur ve infiltrasyonun ilerlemesiyle beraber damar çeperinde değişken derecelerde fibrozis gelişimiyle aterom plağı oluşur. KAH, tüm insan popülasyonuna etki eden ana kardiyovasküler hastalıklardandır ve de gelişmiş/gelişmekte olan devletlerde önde gelen ölüm sebeplerinde ilk sırada yer almaktadır. Sağlıklı bireylerdeki risk faktörlerinin sık görülmesi, öngörülen KAH olma ihtimalini artırmaktadır. KAH'a ait risk faktörleri özetle; yaşam tarzı, genetik faktörler ve çevresel faktörler, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, homosistinüri, sigara ve psikososyal stres olarak sayılabilir. (10-14,16-18)

Koroner Arter Hastalığının (KAH), gelişmiş ülkelerdeki ölüm ve komplikasyon oranları oldukça yüksektir. Geçtiğimiz son elli yılda, KAH kaynaklı ölüm oranlarında azalma görülse de halâ tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur. Amerika'da orta yaş erkeklerin yaklaşık yarısında, kadınların ise üçte birinde koroner kalp hastalığının gelişeceği tahmin edilmektedir (11,18). Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) raporlarına göre kardiyovasküler hastalıklara bağlı can kayıplarının 2030'da 22,2 milyon olacağı ön görülmektedir. Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında da yine TÜİK verileriyle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre ülkemizde en az 3,1 milyon koroner arter hastası bulunmakta ve bu gruba her yıl yaklaşık 300 bin yeni koroner hastası dahil olmaktadır. Her yıl ortalama 95 bin hasta koroner kalp hastalığına bağlı olarak ani ölümle yaşamını kaybetmektedir. Avrupa ülkeleri arasında Türkiye, 45-74 yaş aralığında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm sıklığı en yüksek olan ülkelerden biridir (13).

KAH'nda uygulanan medikal tedavide amaç, miyokardın perfüzyonunu ve dolayısıyla oksijenlenmesini arttırmaktır. Bu nedenle günümüzde; beta-adrenerjik blokerlerr, kalsiyum kanal blokerleri, antikoagülanlar, ACE inhibitörleri tercih edilmektedir (30,31).

KAG ise Aterosklerotik KAH"na bağlı arter daralmalarının varlığını araştıran ve hastalığı tanılamada kullanılan standart tanı yöntemidir. İlk olarak 1959 yılında F. Mason Sones'in yaptığı KAG daha sonra Kardiyovasküler alanda en sık kullanılan invaziv tanı yöntemi olmuştur. Günümüzde geçmişe göre yapılan anjiyografi işlemleri daha sık yapılmakta ve bu sayılar kardiyovasküler hastalıkların artışıyla beraber giderek artmaktadır (25,27,30,34).

Erken tarama testler yardımıyla KAH ayırıcı tanısı konabilir, bu sayede hastaya özel uygun tedavi şemaları uygulanabilir. Günümüzde klinik teşhis özellikle semptomlar, kalp belirteçleri, elektrokardiyogram (EKG), stres testi ve KAG gibi tanı yöntemleriyle konulabilmektedir. Bunların arasında, invaziv bir işlem olan KAG, "altın standart" yöntem kabul edilmektedir. Fakat bunun yanında KAG'nin uzmanlık gerektirmesi ve yüksek maliyetli olması gibi sebeplerden kaynaklanan bir kullanım sınırı bulunmaktadır. Ayrıca; invaziv anjiyografi yapılan hastaların büyük bir çoğunluğunun normal koroner arterlere sahip olması ve KAH'na sahip bazı hastalarda, özellikle yaşlı veya diyabetli hastalarda, atipik semptomların ardından MI veya enfarktüs atakları geçirme ihtimalleri olması da bu yöntemi sınırlandıran diğer faktörlerdir. Bu nedenle daha kısa süreli ve daha uygun maliyetli ve komplikasyon göstermeyen KAH tanısı için yeterli ve hastalığa spesifik yeni birtakım tarama testlerinin geliştirilmesi oldukça önem arz etmektedir (126).

Neredeyse tüm canlılar için gerekli olan bir bileşik olan L-karnitin doğada pek çok besinde farklı miktarlarda mevcuttur ve bitkisel besinlerde hayvansal besinlere göre daha az miktarda bulunmaktadır. İnsan vücudunda kas dokuları, böbrek ,karaciğer ve beyin gibi bazı dokular da L-karnitin biyosentezi yapabilmektedir (3). Karnitin, vücutta vitaminler ve esansiyel amino asitler kullanılarak sentezlenir (14).

Glukoz oksidasyonu ve serbest yağ asit metabolizması gibi pek çok olayda önemli rol oynayan karnitin doğal bir protein yapı taşı olarak da kabul görmektedir (4).

Karnitinin yağ asidi oksidasyonu üzerindeki etkisini uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye transferi yoluyla göstermektedir (5). Karnitin translokaz ile karnitin palmitoil transferaz enzimleri yağ asidi taşınım mekanizmasını oluşturur. Mitokondri dış zarında aktif hale gelen yağ asitlerinin mitokondri içine alınarak, matrikste β-oksidasyon enzimleri kullanılarak okside edilmelerine imkan sağlar.

Bunlara ilaveten diğer bir takım fonksiyonlarını şöylece özetleyebiliriz; Uzun zincirli yağ asitlerinin, mitokondri iç membranından matrikse doğru taşınımı; Mitokondrial Açil KoA /KoA havuz tamponu oluşturulması; Açil grupları için "temizleyici" sistem oluşturulması; Peroksizomal yağasidi oksidasyonu ve intrasellüler iletim; Dallı-zincirli amino asit metabolizması; sellüler membranın stabilizasyonu ve kalsiyumun taşınımı; Sperm metabolizması; Mitojenik uyarımın ardından lenfositlerinin proliteratif yanıtını arttırmak; Polimorfo nükleer kemotaksisi arttırmak; immün depresyonu nötralize etmek; agregat oluşturan proteinlerin uyardıkları eritrosit agregasyonunu önlemede rol almak (5, 7, 29, 34).

Karnitinin kalp üzerindeki metabolik değişim etkileri uzun süredir bilinmektedir. Karnitinin eksikliği ile vücutta açil-KoA esterlerinin birikimi ve ara metabolizmanın bozulması arasında bağlantı vardır (127,128). Karnitin profilinin incelenmesi, çeşitli bozukluklar ve anormal metabolik hastalıkların tanısı için tamamlayıcı bir test olarak görülmektedir (129). Bunun yanı sıra yapılan bazı çalışmalarda karnitin takviyesi ile iskemi veya miyokarddaki reperfüzyona bağlı olarak gelişen hasarın giderek azaldığı gösterilmiştir (127,130). Mondillo ve ekibi tarafından yapılan çalışmada karnitinin ventriküler ekstrasistol tedavisinde antiaritmik ilaçların efektivitesini arttırdığı gösterilmiştir (130). Martina ve ekibi akut miyokard infarktüsünde gelişen aritmilerde L-karnitin takviye edilmesinin antiaritmik etki gösterdiğini gözlemlemişlerdir (131).

Broderick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik fare kalbi üzerinde karnitin ve türevlerinin etkisi gözlemlenmiş ve karnitinin kardiyak işlevlerini düzenlediği ve iskemi karşıtı direncini de yükselttiğini bildirilmiştir (132). Zhansheng ve ekibi ise yaptımığız bu çalışmadakine benzer şekilde kuru kandan ölçüm metodu ile karnitin ve esterlerinin hemorajik ve iskemik stroke ayrımında kullanılabileceğini kısmen göstermiş oldular (133). Karnitinin kandaki belirli bir miktarda bulunmasının kardiyak kontraktilite üzerinde oldukça olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (134).

Koyuncu ve ekibinin yaptığı çalışmada paroksismal atrial fibrilasyon tanısı almış hastalarda kan plazma örneklerinde 27 adet karnitin ester profili LC-MS/MS tekniği ile ölçülmüş ve PAF hastalarının serum karnitin ester seviyeleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış; sağlıklı gruba göre hastaların karnitin profilleri seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (135).

Wynn G. Hunter ve ekibinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği teşhisi almış (HFrEF), enjeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği teşhisi almış (HFpEF) ve enjeksiyon fraksiyonu normal ve kalp yetmezliği teşhisi almamış olan sağlıklı (non-HF) bireyler üzerinde yaptıkları geniş katılımla çalışmada her bireyden alınan kanlarda serbest karnitin ve aminoasit profiline bakılmıştır. Bu çalışmada HFrEF ve HFpEF tanısı almış olan hastalar ile tamamen sağlıklı olan bireylerin karnitin düzeyleri arasında anlamlı farklar görülmüştür. Fakat bununla birlikte HFrEF ve HFpEF tanılı hastalar arasında karnitin düzeyleri arasındaki anlamlı bir farka rastlanmamıştır (136).

Shu-shui Wang ve ekibinin araştırmalarında, otozomal ressesif kalıtılan primer karnitin eksikliğine bağlı kardiyomiyopati tanısı almış bir grup hasta incelenmiş ve incelemelerde miyokardiyal kalınlaşmanın yanında sol ventrikül hipertrofisi, sivri T dalgaları, ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı görülmüş ve ortalama serum karnitin düzeylerinin ortalama değeri 1.37 ± 0.66 μmol / L (referans aralığı 10–60 μmol / L) tespit edilmiştir. Tanının kesinleşmesinin ardından, tüm hastalara L-karnitin takviyesi yapılmış (200–300 mg / gün, p.o.) ve bu tedaviden aylar sonra tüm

hastalarda semptomların gerilediği, kalp öçlülerinin normale geldiği sol ventriküldeki hipertrofinin de gerilediği görülmüştür (131).

Günümüzde hastalıkların patogenezine dair ve tanısal biyobelirteçler geliştirilmesi amacıyla insan sıvılarının metabolomik profili oldukça ilgi görmektedir. Eğer çeşitli koroner arter hastalığı metabolomikleri ile doğru şekilde karakterize edilebilirse, gereği olmayan tedaviler ve testler kullanılmadan daha etkili ve daha kısa süreli tedavi hedeflenebilir. Bu nedenle bu çalışmada koroner arter anjiyografisi uygulanan hastalarının kuru kandaki serbest karnitin profillerinin LC-MS/MS metoduyla incelenerek kardiyovasküler hastalıkların ve özellikle koroner arter hastalığının tanı ve tadavisinde kullanılabilecek yeni markırların tespit edilmesi hedeflenmiştir.

Kalpte gerçekleşen metabolizma değişiklikleri aynı şekilde biyo-akışkan metabolomlarında da değişimlere yol açar. Metabolitler ise geliştirilmek istenen yeni terapötik hedefler için gerekli hastalık mekanizmalarını daha da netleştirebilir. Çok sayıda küçük moleküllü metabolitlerin bir kombinasyonu, iyi tanı imkânı sunabilir. Hızla genişleyen bir alan olan metabolomik, hastalığın ilerlemesinde veya tedaviye yanıtta gerçekleşen metabolik değişimleri ve farklılıkları ölçer. Tüm alanlarda kabul gören bir metabolit havuzu olan kan plazması, metabolik profil araştırmasında oldukça önemli bir kaynaktır. Sıvı kromatografi kütle spektrometresi güvenilir sonuçla ve tekrarlanabilir olması nedeniyle küçük moleküllü metabolitlerinin hassas tespiti için en uyumlu tekniği sağlamaktadır (126,138).

Birçok araştırma göstermektedir ki kuru kan karnitin profilindeki spesifik anormallikler, çeşitli hastalıklara ve kanser türlerine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak karnitin profilinde belirlenen metabolik değişiklikler, hastalıkların taramasını ve teşhisini iyileştirmek ve patogenezini anlamak için önemli potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmada elde edilen analiz sonuçlarına göre; koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH,

C5OH, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu da karnitin profilinin koroner arter hastalığında önemli bir yeri olduğunu açıkça göstermektedir. Sağlıklı gruba göre koroner arter hastalığına sahip bireylerin karnitin seviyeleri yükselmiş olarak ölçülmüş ve bunun nedeninin temelde karnitin metabolizmasının giderek daha fazla efektif olduğu ve karnitin ihtiyacının arttığı olabilir. Yine aynı şekilde karnitinin temel görevleri göz önüne alındığında bu artışın yağ metabolizmasının giderek daha fazla çalıştığının ve buna bağlı olarak karnitin açığının artışından kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca bilinen risk faktörlerinden en yaygın olarak görülen hiperlipidemi, obezite ve diğer sekonder gelişen vücut yağlanma artışının etkisiyle hastalık gelişimi arasında bir korelasyon mevcuttur.

Yine aynı şekilde yapılan analiz sonuçlarına göre; Koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C6OH, C10DC, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) ve koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubundaki C10 ve C10:1 değerlerinin ortalamaları Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Yine bu bulgular da diğer verileri ve fikirleri desteklemekte ve anjiyogafi sonrası profilde anlamlı olarak bir değişiklik görülmese de karnitin profilinin hastalık ile ilişkisi tespit edilmiştir. Geçmişte yapılan çalışmalarda da kardiyovasküler hastalıkların tedavilerinde ani bir karnitin profili düzelmesi görülmemiş ve çalışmamızda da aynı duruma rastlanmıştır.

SONUÇ

Sağlıklı ve KAH grupları karşılaştırılmış ve elde edilen sonuç ve verilere göre karnitin profilinin KAH ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi tespit edilmiş ve geçmişteki çalışmaları destekler sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmada koroner arter hastalarında mevcut olan risk faktörlerinin vücuttaki birçok şeyi değiştirdiği gibi karnitin profilini de etkilediği anlaşılmıştır. Bu çalışmanın ışığında yapılacak olan çalışmalara bir ön adım atılmış ve geçmişteki çalışmalara destekleyici bilgiler edinilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bittencourt, M. S., Hulten, E., Polonsky, T. S., Hoffman, U., Nasir, K., Abbara, S.,& Blankstein, R. (2016). European Society of Cardiology–recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the Diamond and Forrester Score: the Partners Registry. Circulation, 134(3), 201-211.

2. Heiss, A., DuChesne, A., Denecke, B., Grotzinger, J., Yamamoto, K., Renné, T., & Jahnen-Dechent, W. (2003). Structural basis of calcification inhibition by α2-HS glycoprotein/fetuin-A: formation of colloidal calciprotein particles. Journal of Biological Chemistry, 278(15), 13333-13341.

3. Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., & Mohr, F. W. (2009). Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. New England journal of medicine, 360(10), 961-972.

4. Jeevarethinam, A., Venuraju, S., Dumo, A., Ruano, S., Mehta, V. S., Rosenthal, M., & Rakhit, R. (2017). Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study. Clinical cardiology, 40(9), 752-758.

5. Writing Committee Members, Greenland, P., Alpert, J. S., Beller, G. A., Benjamin, E. J., Budoff, M. J., & Jacobs, A. K. (2010). 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 122(25), 2748-2764.

6. Crea, F., Camici, P. G., De Caterina, R., & Lanza, G. A. (2006). Chronic ischaemic heart disease. ESC textbook of cardiology.

7. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, et al. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality, 2012.

8. Hemingway, H., McCallum, A., Shipley, M., Manderbacka, K., Martikainen, P., & Keskimäki, I. (2006). Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. Jama, 295(12), 1404-1411.

9. Humphries, K. H., Pu, A., Gao, M., Carere, R. G., & Pilote, L. (2008). Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes. American heart journal, 155(2), 375-381.

10. Fuster, V., Walsh, R. A., & Harrington, R. A. (2011). Pathophysiology of Heart Failure. Hurst's The Heart 13th Ed: McGraw Hill, 721.

11. my.clevelandclinic.org/ccf/media/.../158339CAD%20Guide%20for%20GPS_TR.pdf.erişim.tarihi.14.11.2016

12. www.tkdcd.org/public/uploads/files/pdf/saglikli.../koroner_arter_hastaliklari.pdf.erişim.tarihi.14.11.2016.

13. Thomson PD. Koruyucu Kardiyoloji. Topol E. (Editör) in Textbook of Cardiovascular Medicine. 1.Baskı.İstanbul: Düzey Matbaa; 2005. p. 1- 257.

14. Eagle KA, Baliga RR. Çeviri Editörü: İ. Keleş, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Pratik Kardiyoloji,1. Baskı 2007.

15. Q 2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu

16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J. 2012;33:2551–2567.

17. Braunwald's Heart Disease, a Textbook of Cardiyovascular Medicine, 10th Edition, 2015.

18. Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Beiser, A., & Levy, D. (1999). Lifetime risk of developing coronary heart disease. The Lancet, 353(9147), 89-92.

19. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., ... & Howard, V. J. (2015). Executive summary: heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the. Circulation, 131, 434-441.

20. Abubakar, I. I., Tillmann, T., & Banerjee, A. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 385(9963), 117-171.

21. Onat A, Can G. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A. TEKHARF 2013. Logos Tıp Yayıncılığı, İstanbul/Türkiye, sayfa: 19-27.

22. Türkiye istatistik kurumu ölüm nedeni istatistikleri, 2014.

23. Yava A. (2000) Açık kalp cerrahisi geçiren bireylerde postoperatifnöropsikolojik değişikliklerin değerlendirilmesi,Yüksek lisan tezi, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara

24. Vural, F., & Eti Aslan, F. (2014). Koroner arter baypas greft uygulanan hastalarda düşleme ve müziğin iyileşme sürecine etkisi. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci, 6(1), 26-37.

25. Mallik, S., Krumholz, H. M., Lin, Z. Q., Kasl, S. V., Mattera, J. A., Roumains, S. A., & Vaccarino, V. (2005). Patients with depressive symptoms have lower health status benefits after coronary artery bypass surgery. Circulation, 111(3), 271-277.

26. ARSLANGİRAY, D. (2010). Koroner arter bypass greft ameliyatı öncesi spirometre ile yapılan derin solunum egzersiz eğitiminin ameliyat sonrası ventilasyona etkisi (Doctoral dissertation, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

27. Badır, A. Demir Korkmaz, F. (2010). Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım Karadakovan, A., Eti Aslan, F. (Editörler)Adana, Nobel Kitapevi s:499–533.

28. Dressler, D.K., (2010). Management of Patients With Coronary Vascular Disorders. Brunnerand Suddarth's Textbook of Medical Surgical Nursing. (12th edition, p:775–779.

29. Lloyd-Jones, D. M. (2010). American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goats for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circulation, 121, 586-613.

30. Crawford H, Dimarco JP, et al. Crawford, Kardiyoloji. 1. Baskı. 1. Cilt 2004.

31. Gielen S, Brutsaert D, Saner H.“Hembrecht R. Kardiyak Rehabilitasyon. in ECS Textbook” 2010; Syf 10:14.

32. Ata N. Koroner Anjiyografi Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Dâhiliye Tıp Bilimleri Kardiyoloji 2013; 3 (42).

33. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (Ed). Kardiyovasküler Hastalıklar 1.Baskı. İstanbul: isler Matbaacılık; 2007. p.783- 805.

34. BALBAY, Y., BENER, S., KAYGUSUZ, T., ÇAY, S., & İLKAY, E. (2014). Koroner revaskülarizasyon (Dünya ve Türkiye örnekleri). Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 42(3), 245-252.

35. Thomas JD. Kardiyovasküler Görüntüleme. 1. Baskı. İstanbul: Düzey Matbaa; 2005. p.1031- 1295.

36. Topol J. Texbook Of CardiovascularMedicine. Ankara: Güneş TıpKitabevi; çeviri: Kozan Ö, YIL: 2008.

37. Scanlon, P. J., Faxon, D. P., Audet, A. M., Carabello, B., Dehmer, G. J., Eagle, K. A., ... & Smith Jr, S. C. (1999). ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation, 99(17), 2345-2357.

38. Adalet, K. (2019). Klinik Kardiyoloji, 35-63.

39. Giriftin, BP., Callahan, TD., Menon, V. (2014). Kardiyovasküler Hastalıklar. (Erol, Ç., Atalar,E., Çev., Ankara.

40. Türkoğlu, C. (2004). Girişimsel Kardiyoloji Tarihçesi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi,17(3), 109-110.

41. Virani, S.S., Alonso, A., Benjamin, E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. Originally published29 Jan 2020 https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757Circulation. 2020;141: e139–e596. 12 Aralık 2020 tarihinde www.ahajournals.org adresinden erişildi.

42. Türkiye İstatistik Kurumu, (2019). Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri. 12 Aralık 2020 tarihinde data.tuik.gov.tr adresinden erişildi.

43. Özkan, A. A. (2013). Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. Türk Kardiyol Dern Arş, 41(1), 1-3.

44. Onat, A., Yüksel, M., Köroğlu, B., Gümrükçüoğlu, H. A., AYDIN, M., Çakmak, H. A., ... & Can, G. (2013). TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 41(5), 373-378.

45. Özçalık, E. (2015). Radiyal arter kullanılarak yapılan koroner anjiyografinin radiyal arter endotel işlevi üzerine olan etkisi.

46. Derneği, T. K. (2005). Girişimsel Kardiyolojide Yetkinlik Kılavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. İstanbul, ss, 33.

47. Ahraz, M. (2018). Koroner Anjiyografi Sonrası Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi Önerilen Hastalarda Hemşirenin Eğitici Hasta Danışmanlığı Rolünün Hastanın Anksiyete Ve Cerrahi Kararına Etkisi (Master's thesis, Hasan Kalyoncu Üniversitesi).

48. Yalçın, R., Cemri, M., Boyacı, B., Timurkaynak, T., Akata, D., & Ünlü, M. (2006). Koroner arter hastalığı 1. Gazi Tıp Dergisi, 17(1), 1-33.

49. Ağçal, C., & Tanrıverdi, H. (2003). Kılavuzlar Işığında Kardiyoloji Uygulamaları. Nobel Tıp Kitapevleri. ss, 61-74.

50. Deligönül U (2001). Coronary Anjiyography as a Prognostic Tool. Ana Kardiyoloji Dergisi 1: 189- 196.

51. Popma JJ (2008). Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. Braunwauld's Heart Disease A Text Book of Cardiology Eighth Ed. Chapter 20. Elsevier Saunders, Philadelphia,392-428.

52. Karadağ B (2008). Kararlı angina pektoriste girişimsel yaklaşım. Koroner Anjiyografi ve Revaskülarizasyon Stratejileri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kardiyoloji Gündemi Sempozyumu, İstanbul, 15.03.2008, 64: 89-102.

53. Thomas JD (2005). Kardiyovasküler Görüntüleme. (Ed: Topol E) Texbook of Cardiovascular Medicine, 1. baskı, Düzey Matbaa, İstanbul, 1031-1295.

54. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B (2006). Koroner arter hastalığı 1. Gazi Tıp Dergisi 17 (1): 1-33.

55. Topol, E. J., & Califf, R. M. (Eds.). (2007). Textbook of cardiovascular medicine. Lippincott Williams & Wilkins.

56. Onat, A., Sarı, İ., Türkmen, S., Uzunlar, B., Uyarel, H., & Özmay, M. (2003). TEKHARF 2003 yılı tarama takibi: Ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçlar şehirlilerde mortalitenin azaldığına işaret.

57. Feldman, D. N., Swaminathan, R. V., Kaltenbach, L., Baklanov, D., Kim, L. K., Wong, S. C., ... & Rao, S. V. (2012). Adoption of radial access and comparison of outcomes to femoral approach in percutaneous coronary intervention: an updated report from the NCDR®(2007-2011).

58. Akgül F, Batyraliev T, Serçelik A. Perkütan Koroner Girişimlerinden Sonra Görülen Ekstrakardiyak Komplikasyonlar.Türk GirişimselKardiyoloji Dergisi, 10(3); 1-9, 2006.

59. Türk Kardiyoloji Derneği, (2007). Perkütan ve Valvüler Girişimler Hemşirelik Bakım Kılavuzu.

60. Scanlon, P. J., Faxon, D. P., Audet, A. M., Carabello, B., Dehmer, G. J., Eagle, K. A., ... & Smith Jr, S. C. (1999). ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in

collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation, 99(17), 2345-2357.

61. Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., ... & Smith, P. K. (2014). 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Journal of the American College of Cardiology, 64(18), 1929-1949.

62. Yalçın, R., Cemri, M., Boyacı, B. (2006). Koroner arter hastalığı, Gazi Tıp Dergisi, 17(1),1- 33.

63. Fereidouni, Z., Morandini, M. K., & Kalyani, M. N. (2019). The efficacy of interventions for back pain in patients after transfemoral coronary angiography: a rapid systematic review. Journal of Vascular Nursing, 37(1), 52-57.

64. Derneği, T. K. (2005). Girişimsel Kardiyolojide Yetkinlik Kılavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. İstanbul, ss, 33.

65. Chan, M. F. (2007). Effects of music on patients undergoing a C-clamp procedure after percutaneous coronary interventions: A randomized controlled trial. Heart & Lung, 36(6), 431-439.

66. Heravi, M. A. Y., Yaghubi, M., & Joharinia, S. (2015). Effect of change in patient's bed angles on pain after coronary angiography according to vital signals. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 20(10), 937.

67. Güleser, G. N. (2011). Koroner invaziv girişim uygulanan bireylerde femoral bölgeye buz torbası uygulamanın lokal vasküler komplikasyonlar ve bel ağrısına etkisi. Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.

68. Çöçelli, L. P., Bacaksız, B. D., & Ovayolu, N. (2008). Ağrı tedavisinde hemşirenin rolü. Gaziantep Tıp Dergisi, 14(2), 53-58.

69. Ajorpaz, N. M., Mohammadi, A., Najaran, H., & Khazaei, S. (2014). Effect of music on postoperative pain in patients under open heart surgery. Nursing and midwifery studies, 3(3).

70. Rejeh, N., Tadrisi, S. D., Yazdani, S., Saatchi, K., & Vaismoradi, M. (2020). The effect of hand reflexology massage on pain and fatigue in patients after

coronary angiography: A randomized controlled clinical trial. Nursing research and practice, 2020.

71. Akbari, F., Rezaei, M., & Khatony, A. (2019). Effect of peppermint essence on the pain and anxiety caused by intravenous catheterization in cardiac patients: a randomized controlled trial. Journal of Pain Research, 12, 2933.

72. Hassan, H. E., Mokabel, F. M., & AL_Radwan, N. A. (2019). Effect of massage therapy on the mood and pain of post cardiac catheterization patients. American Journal of Nursing Research, 7(3), 392-399.

73. Çelik, Ş., Özen, A. (2010). Koroner anjiyoplasti ve intra koroner stent uygulanan hastaların bakımı. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 13 (2),60-67.

74. Balcı, A., & Enç, N. (2013). Koroner Anjiyografi Uygulanacak Hastalara Verilen Görsel-İşitsel Eğitimin Fizyolojik ve Psikososyal Parametreler Üzerine Etkisi. Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi, 4(5), 41-50.

75. Erdem, G. (2019). Koroner anjiyografi yapılacak hastaları bilgilendirmenin anksiyete ve benlik saygısı üzerine etkisi (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

76. Hanifi, N., Ahmadi, F., & Memarian, R. (2005). Effect of benson relaxation techniques on hemodynamic variables of patient undergoing coronary angiography. SSU_Journals, 12(4), 78-86.

77. Hajbaghery, M. A., Moradi, T., & Mohseni, R. (2014). Effects of a multimodal preparation package on vital signs of patients waiting for coronary angiography. Nursing and midwifery studies, 3(1).

78. Arslan, S., & Özer, N. Dokunma, Müzik Terapi Ve Aromaterapinin Yoğun Bakım Hastalarının Fizyolojik Durumlarına Etkisi.

79. Çürük, G. N., Göriş, S., BAYINDIR, S. K., & Doğan, Z. (2018). Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda müzik terapinin anksiyete düzeyi ve yaşam bulgularına etkisi; randomize kontrollü çalışma. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, (2), 130-136.

80. Rejeh, N., Heravi-Karimooi, M., Tadrisi, S. D., Jahani, A., Vaismoradi, M., & Jordan, S. (2016). The impact of listening to pleasant natural sounds on anxiety and physiologic parameters in patients undergoing coronary angiography: a pragmatic quasi-randomized-controlled trial. Complementary therapies in clinical practice, 25, 42-51.

81. Ekiz, S . (2003). Koroner Anjiyografi Öncesi Hastaları Bilgilendirmenin Anksiyete Düzeyi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi. Kocaeli.

82. Özcan, A. (2006). Hemşire ve hasta ilişkisi ve iletişim. Sistem Ofset. Mersin Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu. Ankara.

83. Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., & Ames, B. N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proceedings of the National Academy of Sciences, 91(23), 10771-10778.

84. Zeyner, A., & Harmeyer, J. (1999). Metabolic functions of L-Carnitine and its effects as feed additive in horses. A review. Archives of Animal Nutrition, 52(2), 115-138.

85. Anonymous. Sources of l-carnitine. Agro food in dustriyhi-tech, prepared bydr. Orestapicco love Lonza Ltd. 2003.

86. Bremer, J. (1983). Carnitine--metabolism and functions. Physiological reviews, 63(4), 1420-1480.

87. Haeckel R, Kaiser E, Oellerich M, Siliprandi N. Carnitine: Metabolism, FunctionandClinical Application. J ClinChemClinBiochem 1990; 28(5):291-295.

88. De Simone C, Famularo G. CarnitineToday. Springer-Verlag 1997.

89. Tanphaichitr, V., & Leelahagul, P. (1993). Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 9(3), 246-254.

90. Cederblad, G., Finnström, O., & Mårtensson, J. (1982). Urinary excretion of carnitine and its derivatives in newborns. Biochemical medicine, 27(2), 260-265.

91. Rebouche, C. J., & Paulson, D. J. (1986). Carnitine metabolism and function in humans. Annual review of nutrition, 6(1), 41-66.

92. Bourdin, B., Adenier, H., & Perrin, Y. (2007). Carnitine is associated with fatty acid metabolism in plants. Plant Physiology and Biochemistry, 45(12), 926-931.

93. Kerner, J., & Hoppel, C. (2000). Fatty acid import into mitochondria. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 1486(1), 1-17.

94. Zammit, V. A., Ramsay, R. R., Bonomini, M., & Arduini, A. (2009). Carnitine, mitochondrial function and therapy. Advanced drug delivery reviews, 61(14), 1353-1362.

95. Ramsay, R. R., & Zammit, V. A. (2004). Carnitine acyltransferases and their influence on CoA pools in health and disease. Molecular aspects of medicine, 25(5-6), 475-493.

96. Ozório, R. O. (2009). Dietary L-carnitine supplementation to cultivated fish: a mini-review. Current Nutrition & Food Science, 5(1), 40-48.

97. Steiber, A., Kerner, J., & Hoppel, C. L. (2004). Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. Molecular aspects of medicine, 25(5-6), 455-473.

98. Hathcock, J. N., & Shao, A. (2006). Risk assessment for carnitine. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 46(1), 23-28.

99. Kalaiselvi, T., & Panneerselvam, C. (1998). Effect of L-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats. The Journal of Nutritional Biochemistry, 9(10), 575-581.

100. Coşkun, Ö., & Öter, Ş. K. (2001). Genel Bilgiler ve Egzersiz ile İlişkisi; Fizyolojik ve Morfolojik etkileri. Eğitimde-Bilimde-Haberde Sağlık, 3(1), 11-22.

101. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitin esupplementation in human idiopathic asthenospermia: Clinical Results. Drugs Exp Clin Res 1995; 21(4):157-159.

102. Negro, R. D., Pomari, G., Zoccatelli, O., & Turco, P. (1986). CHANGES IN PHYSICAL PERFORMANCE OF UNTRAINED VOLUNTEERS-EFFECTS OF L-CARNITINE. Clinical Trials Journal, 23(4), 242-248.

103. Ferrari, R., DiMauro, S., & Sherwood, G. (Eds.). (1992). L-Carnitine and its role in medicine: from function to therapy. Academic Press.

104. Lee Carter, A., Abney, T. O., & Lapp, D. F. (1995). Biosynthesis and metabolism of carnitine. Journal of child neurology, 10(2_suppl), 2S3-2S7.

105. Suzuki, Y. J., Packer, L., & Ford, G. D. (1993). Relationships between the effects of superoxide anion and palmitoyl-L-carnitine on the Ca2+-ATPase of vascular smooth muscle sarcoplasmic reticulum. Journal of molecular and cellular cardiology, 25(7), 823-827.

106. Park, J. L., & Lucchesi, B. R. (1999). Mechanisms of myocardial reperfusion injury. The Annals of thoracic surgery, 68(5), 1905-1912.

107. Toyokuni, S. (1999). Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathology international, 49(2), 91-102.

108. Laurence B, Bjorn K, Randa HD, Goodmanand Gilmas. The Pharmacological Basis of Therapautics. McGrawHillMedicalBooks; 1991. p.1545-1547.

109. Ferrari, R., Merli, E., Cicchitelli, G., Mele, D., Fucili, A., & Ceconi, C. (2004). Therapeutic effects of l-carnitine and propionyl-l-carnitine on cardiovascular diseases: A review. Annals of the New York Academy of Sciences, 1033(1), 79-91.

110. Deufel, T. (1990). Determination of L-carnitine in biological fluids and tissues. Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry. Zeitschrift fur klinische Chemie und klinische Biochemie, 28(5), 307-311.

111. Bieber, L. L., & Kerner, J. (1986). [28] Short-chain acylcarnitines: Identification and quantitation. Methods in enzymology, 123, 264-276.

112. Borum, P. R. (1983). Carnitine. Annual review of nutrition, 3(1), 233-259.

113. Seline, K. G., & Johein, H. (2007). The determination of L-carnitine in several food samples. Food Chemistry, 105(2), 793-804.

114. Marín, V. B., Azocar, M., Molina, M., Guerrero, J. L., Ratner, R., & Cano, F. (2006, January). Total carnitine and acylated carnitine ratio: relationship of free carnitine with lipid parameters in pediatric dialysis patients. In Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis (Vol. 22, pp. 130-135).

115. Burlina, A. P., Sershen, H., Debler, E. A., & Lajtha, A. (1989). Uptake of acetyl-L-carnitine in the brain. Neurochemical research, 14(5), 489-493.

116. Mannelli, L. D. C., Ghelardini, C., Toscano, A., Pacini, A., & Bartolini, A. (2010). The neuropathy-protective agent acetyl-l-carnitine activates protein kinase C-γ and MAPKs in a rat model of neuropathic pain. Neuroscience, 165(4), 1345-1352.

117. Fiskum G. Mechanisms of neuronal deat handneuro protection. J NeurosurgAnesthesiol 2004; 16:108–110.

118. Wang, Y., Sun, Y., & Jiang, T. (2018). A novel PCCA mutation in a patient with late-onset propionic acidemia identified by genetic diagnosis panel. Frontiers in pediatrics, 6, 233.

119. Tashiro, K., Kaida, Y., Yamagishi, S. I., Tanaka, H., Yokoro, M., Yano, J., ... & Fukami, K. (2017). L-Carnitine supplementation improves self-rating depression scale scores in uremic male patients undergoing hemodialysis. Letters in drug design & discovery, 14(6), 737-742.

120. Uslu ve ark. Neonatolojide Selektif Metabolik Tarama. JAREM 2015; 5: 39-46.

121. Stratton, S. L., Horvath, T. D., Bogusiewicz, A., Matthews, N. I., Henrich, C. L., Spencer, H. J., ... & Mock, D. M. (2010). Plasma concentration of 3-hydroxyisovaleryl carnitine is an early and sensitive indicator of marginal biotin deficiency in humans. The American journal of clinical nutrition, 92(6), 1399-1405.

122. Bene, J., Komlósi, K., Havasi, V., Talián, G., Gasztonyi, B., Horváth, K., ... & Figler, M. (2006). Changes of plasma fasting carnitine ester profile in patients with ulcerative colitis. World Journal of Gastroenterology: WJG, 12(1), 110.

123. Lehmann, R., Zhao, X., Weigert, C., Simon, P., Fehrenbach, E., Fritsche, J., ... & Niess, A. M. (2010). Medium chain acylcarnitines dominate the metabolite pattern in humans under moderate intensity exercise and support lipid oxidation. PloS one, 5(7), e11519.

124. Li, S., Sun, C., Gu, Y., Gao, X., Zhao, Y., Yuan, Y., ... & Ye, J. (2019). Mutation of IDH1 aggravates the fatty acid-induced oxidative stress in HCT116 cells by affecting the mitochondrial respiratory chain. Molecular medicine reports, 19(4), 2509-2518.

125. Shibata, N., Hasegawa, Y., Yamada, K., Kobayashi, H., Purevsuren, J., Yang, Y., ... & Yamaguchi, S. (2018). Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening. Molecular genetics and metabolism reports, 16, 5-10.

126. Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Journal of cellular physiology, 234(10), 16812-16823.

127. Goetzman Eric S. Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. Current Genetic Medicine Reports 2017; 5.3:132-142.

128. Osorio, J. H., & Pourfarzam, M. (2002). Plasma free and total carnitine measured in children by tandem mass spectrometry. Brazilian journal of medical and biological research, 35, 1265-1271.

129. Broderick, T. L., Quinney, H. A., Barker, C. C., & Lopaschuk, G. D. (1993). Beneficial effect of carnitine on mechanical recovery of rat hearts reperfused after a transient period of global ischemia is accompanied by a stimulation of glucose oxidation. Circulation, 87(3), 972-981.

130. Mondillo, S., Faglia, S., D'Aprile, N., Mangiacotti, L., Campolo, M. A., & Palazzuoli, V. (1995). Therapy of arrhythmia induced by myocardial ischemia. Association of L-carnitine, propafenone and mexiletine. La Clinica Terapeutica, 146(12), 769-774.

131. Martina, B., Zuber, M., Weiss, P., Burkart, F., & Ritz, R. (1992). Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute myocardial infarct. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 122(37), 1352-1355.

132. Broderick, T. L., Paulson, D. J., & Gillis, M. (2004). Effects of propionyl-carnitine on mitochondrial respiration and post-ischaemic cardiac function in the ischaemic underperfused diabetic rat heart. Drugs in R & D, 5(4), 191-201.

133. Hu, Z., Zhu, Z., Cao, Y., Wang, L., Sun, X., Dong, J., ... & Hongzhi, S. (2016). Rapid and sensitive differentiating ischemic and hemorrhagic strokes by dried blood spot based direct injection mass spectrometry metabolomics analysis. Journal of clinical laboratory analysis, 30(6), 823-830.

134. Morris, C. R., & Agin, M. C. (2009). Syndrome of allergy, apraxia, and malabsorption: characterization of a neurodevelopmental phenotype that responds to omega 3 and vitamin E supplementation. Alternative Therapies in Health & Medicine, 15(4), 34.

135. Koyuncu, I., & Gonel, A. (2018). Rapid and sensitive determination of carnitine profiling by tandem mass spectrometry can be a diagnostic marker of paroxysmal atrial fibrillation. Journal of Clınıcal and Analytıcal Medicine, 9(5), 447-51.

136. Hunter, W. G., Kelly, J. P., McGarrah III, R. W., Khouri, M. G., Craig, D., Haynes, C., ... & Shah, S. H. (2016). Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure. Journal of the American Heart Association, 5(8), e003190.

137. Wang, S. S., Rao, J., Li, Y. F., Zhang, Z. W., & Zeng, G. H. (2014). Primary carnitine deficiency cardiomyopathy. International journal of cardiology, 174(1), 171-173.

138. Fan, Y., Li, Y., Chen, Y., Zhao, Y. J., Liu, L. W., Li, J., ... & Qi, L. W. (2016). Comprehensive metabolomic characterization of coronary artery diseases. Journal of the American College of Cardiology, 68(12), 1281-1293.

EKLER