T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER ANJİYOGRAFİ ÖNCESİ ve SONRASI SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

İsmail YARCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME

ŞANLIURFA
2022

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER ANJİYOGRAFİ ÖNCESİ ve SONRASI SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

İsmail YARCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME

Bu çalışma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 20103 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2022

TEŞEKKÜR

Tezimin geliştirme aşamalarında bilgi ve yardımlarını eksik etmeyen danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME'ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince bana yardımcı olan Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a,

Tez konusu olarak Koroner Arter Hastalarında Koroner Anjiyografi Öncesi ve Sonrası Serbest Aminoasit Profilinin İncelenmesi konusunu seçmemi sağlayan Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya,

Laboratuar çalışmalarının yürütülmesinde gerekli olanakları ve desteği sağlayan Uzm. Bio. Özgür YÜKSEKDAĞ'a,

Manevi desteklerini esirgemeyen Haran Üniversitesi Öğretim Görevlisi Mahmut PADAK ve Perfüzyonist Bişar AMAÇ'a,

İyi ve kötü günde desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Hüseyin ALACA ve Kıymet ALACA'ya,

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili eşim Leyla'ya,

Bu süreçte ihmal ettiğim çocuklarım Emir Baran ve Barış'a,

Ayrıca maddi destek sağlayan Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne sonsuz teşekkür ederim.

İsmail YARCAN

2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
ÖZET… ..... **vii**
ABSTRAC ..... **viii**
1.GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar 3
2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar Tanımı 3
2.1.2. Kardiyovasküler Hastalık Epidomiyolojisi 3
2.1.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması 5
2.1.4. Kardiyovasküler Hastalıklar Tedavisi ve Risk Faktörleri 6
2.2. Kararlı Koroner Arter Hastalığı (KKAH) 7
2.2.1. KKAH Epidemiyolojisi 8
2.2.2. KKAH Doğal Seyir ve Prognoz 9
2.2.3. KKAH Tanı ve Değerlendirme 10
2.2.4. KKAH ‘ta Non-İnvaziv Kardiyak İncelemeler 11
2.3. Koroner Anjiyografi (KAG) 13
2.3.1. Koroner Anjiyografi Endikasyonları 14
2.3.2. Koroner Anjiyografi Kontrendikasyonları 17
2.3.3. Koroner Anjiyografi Komplikasyonları 19
2.3.4. Koroner Anjiyografide Damar Girişi 20
2.4. Aminoasitler 22
2.4.1. Aminoasitlerin Sınıflandırılması 23
2.4.1.1. Polar Olmayan Alifatik R Grupları 24
2.4.1.2. Aromatik R Grupları 25
2.4.1.3. Polar Yüksüz R Grupları 26
2.4.1.4. Pozitif Yüklü R Grupları 28
2.4.1.5. Negatif Yüklü R Grupları 29

2.4.2. Aminoasit Metabolizması 30
3. GEREÇ ve YÖNTEM 31
3.1. Etik Kurul İzni 31
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler 31
3.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 31
3.4. Plazmaların Elde Edilmesi 32
3.5. Numunelerin Aminoasit Parametresi için Hazırlanması 32
3.6. İstatistiksel Analiz 33
4. BULGULAR ve SONUÇLAR 34
4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler…. 34
4.2. Aminoasit Profilinin İncelenmesi 34
4.2.1. Kontrol (Grup 1) ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi Grupların (Grup 2) Aminoasit Profillemesi 34
4.2.2. Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi (Grup 2) ve Anjiyografi Sonrası (Grup 3) Grupların Aminoasit Profillemesi 38
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ 52
7. KAYNAKLAR 53
8. EKLER 60
Ek.1. Etik Kurul Kararı 60
Ek.2. Orjinallik Raporu ve Beyan Formu 1 61
Ek.3. Orjinallik Raporu ve Beyan Formu 2 62
Ek.4. Tez Veri Giriş Formu 63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1. Kontrol Grubuna göre Anjiyo Öncesi Grupta düşük çıkan aminoasitler 37

Şekil 4.2. Kontrol Grubuna göre Anjiyo Öncesi Grupta yüksek çıkan aminoasitler 38

Şekil 4.3. Anjiyo Öncesi Gruba göre Anjiyo Sonrası Grupta düşük çıkan Aminoasitler……... 41

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. KVH' ın genel sınıflandırılması……...5
Tablo 2.2. Kardiovasküler hastalıklar ve tedavisi 7
Tablo 2.3. Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri.....7
Tablo 2.4. Stabil İskemik Koroner Arter Hastalığında KAG endikasyonları 15
Tablo 2.5. Unstabil anjina ve ST Elevasyonu olmayan Mİ endikasyonları 16
Tablo 2.6. ST elevasyonu olan Mİ sonrası endikasyonlar.....16
Tablo 2.7. Revaskülarizasyon sonrası iskemide.....17
Tablo 2.8. Koroner Anjiyografi Sonrası Komplikasyon riski artmış hastalar.....18
Tablo 2.9. Koroner anjiyografiye bağlı gelişen komplikasyon yüzdeleri 20
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan kişilerin demografik verileri 34
Tablo 4.2. Kontrol ve anjiyografi öncesi grupların aminoasit sonuçları 35
Tablo 4.3. Anjiyografi öncesi ve anjiyografi öncesi grupların istatiksel analizi.....39
Tablo 4.4. Kontrol grubu, anjiyo öncesi grup ve anjiyo sonrası grupta ortak olarak anlamlı çıkan aminoasitlerin sonuçları 42

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
MI:	Miyokard İnfarktüsü
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
TEKHARF:	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
KKAH:	Kararlı koroner arter hastalığı
COURAGE:	Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Değerlendirmesi
RITA-2:	Anjina için İkinci Randomize Girişim Tedavisi
TK:	Total Kolesterol
HDL:	Kolestrol
SVH:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
KMR:	Kardiyak Manyetik Rezonans
IVUS:	İntravasküler Ultrasonografi
OH:	Hidroksil Grubu
Leu:	Lösin
Ile:	İzolösin
Pro:	Prolin
Tyr:	Tirozin
Trp:	Triptofan
Ser:	Serin
Thr:	Treonin
Cys:	Sistein
Met:	Metiyonin
Asn:	Asparajin
EKG:	Elektrokardiyogram

ÖZET

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER ANJİYOGRAFİ ÖNCESİ ve SONRASI SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

İsmail YARCAN

Perfüzyon Teknolojisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Çeşitli hastalıklarda vücut sıvılarındaki amino asit seviyelerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Koroner arter hastalıklarında hastalığın seyrine bağlı olarak oluşan amino asitler metabolik değişikliklere neden olmakta ve bu durum hastalığın patogenezini etkilemektedir. Oluşan bu amino asitler metabolomik profilleme yöntemleri sayesinde tanısal biyobelirteçler olarak keşfedilebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı koroner arter hastalığı şüphesiyle korner anjiyografiye alınan hastaların plazmalarındaki amino asit değişikliklerinin profillenmesi ve potansiyel hastalık biyobelirteçlerinin belirlenmesidir.

Bu araştırmaya koroner arter hastalığı tanısı verilen 25 hasta ile 25 sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere 50 kişi dahil edildi. Çalışmada hastalardan koroner anjiyografi öncesi ve sonrası alınan plazma örnekleri ile sağlıklı kişilerden alınan plazma örneklerinde LC-MS/MS (High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry) yöntemi ile serbest aminoasit profili çalışılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 25.0 programı kullanılmıştır.

41 amino asidin tespit edildiği bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre; kontrol grubuna kıyasla koroner anjiyografiye alınan hastalarda Arjinin, Asparjin, Aspartik Asit, Glutamik Asit, Losin, İzolosin, Alloizolosin, Lizin, Fenilalanin, Proline, Serin, Tireonin, Argininosukinik Asit, Gamma-Amino-Bütirik Asit ve Tiyaprolin değerleri anlamlı düzeyde daha düşük bulunurken ($p<0,05$); Hidroksilizin, Hidroksiprolin, Sistin ve Etanolamin değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Koroner Anjiyografi sonrasında Asparjin, Losin, İzolosin, Tireonin, Triptofan, Argininosukinik Asit, Beta Alanin ve Hidroksilizin değerleri anlamlı düzeyde daha da düşmüştür. Özellikle kontrol grubuna göre anjiyo öncesinde daha düşük bulunan Argininosukinik Asit, Asparjin, Losin, İzolosin ve Tireonin anjiyo sonrası anlamlı düzeyde daha da düşmüştür ($p<0,05$).

Bu çalışma ile koroner arter hastalıklarında amino asitlerin plazma metabolomunda değişikliklere neden olduğu ve serbest aminoasit profilinin koroner arter hastalıklarında tanı ve tedavide kullanılabilir potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, Koroner Anjiyografi, Amino Asit, Serbest Amino Asit Profili, LC-MS/MS

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE FREE AMINO ACID PROFILE BEFORE AND AFTER CHRONARY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CRONARY ARTERY

İsmail YARCAN

Department of Perfusion Technology, Master's Thesis

Significant changes occur in amino acid levels in body fluids in various diseases. Amino acids formed due to the course of the disease in coronary artery diseases cause metabolic changes and this affects the pathogenesis of the disease. These amino acids can be discovered as diagnostic biomarkers by metabolomic profiling methods.

The aim of this study is to profile the amino acid changes in the plasma of patients who underwent coronary angiography with the suspicion of coronary artery disease and to determine potential disease biomarkers.

A total of 50 people, including 25 patients diagnosed with coronary artery disease and 25 healthy individuals (control group), were included in this study. In the study, free amino acid profile was studied by LC-MS/MS (High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry) method in plasma samples taken from patients before and after coronary angiography and plasma samples taken from healthy individuals. SPSS 25.0 program was used for statistical analysis of the obtained data.

In this study, in which 41 amino acids were detected, Arginine, Aspargine, Aspartic Acid, Glutamic Acid, Losin, Isolosine, Alloisolosine, Lysine, Phenylalanine, Proline, Serine, Thyreonine, Argininosuccinic Acid, Gamma-Amino-Butiric Acid and Thiaproline amino acids were lower in coronary angiography patients ($p<0.05$). Hydroxylysin, Hydroxyproline, Cystine and Ethanolamine values were found to be higher ($p<0.05$). After coronary angiography, Aspargine, Losin, Isolosine, Thyreonine, Tryptophan, Argininosuccinic Acid, Beta Alanine and Hydroxylysine values were found to be significantly lower. Especially Argininosuccinic Acid, Aspargine, Losin, Isolosine and Thyreonine amino acids, which were found to be lower before angiography compared to the control group, decreased significantly after coronary angiography ($p<0.05$).

In this study, it was determined that amino acids cause changes in the plasma metabolome in coronary artery diseases and that the free amino acid profile has the potential to be used in the diagnosis and treatment of coronary artery diseases.

Keywords: Coronary Artery Disease, Coronary Angiography, Amino Acid, Free Amino Acid Profile, LC-MS/MS

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) günümüzde görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalık olarak bilinmekte ve kardiyovasküler hastalık (KVH) kaynaklı ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda görülmektedir (1). Çalışmalar ile elde edilen bilgiler esas alınarak 2020'li yıllara dek Kardiyovasküler hastalığa tabi mortalitenin %28,9'dan %36.3'e kadar çıkacağı düşünülmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu KVH kaynaklı ölümlerin gelecekte kadınlarda %120, erkeklerde ise %137 oranında yükseleceğini öngörmektedir. KAH gelişmiş hastalarda tedavi planlarının geliştirilmesi, hastalığın erken teşhisini sağlamak ve de önlemek amacıyla hastalığın öz patogenezinin anlaşılması, biyobelirteçlerin keşfedilmesi ve hastalığa karşı mekanizma ve maddelerin bulunup kullanılması gerekliliği savunulmaktadır (3).

Pek çok hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarında etyopatolojisinde aminoasit profilindeki etkileşimler etkin bir role sahip olabilir. Yaptığımız araştırmaya göre koroner arter hastalarında serbest aminoasit profili ile anjiyografi tedavi uygulaması arasındaki etkileşim üzerinde çalışma yapılmamıştır. Bu konuda etkin olarak bir çalışma yaparak hem bilime katkıda bulunmayı hemde hastalığın olumsuz sonuçlarına yönelik bir önleyici yöntem oluşturmayı amaçladık (4).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde yıllarca invaziv ve non-invaziv birçok yöntem kullanılmıştır. Bu bakımdan pek çok çeşitli moleküler testler geliştirilmiş olsada, koroner arter hastalığının erken teşhisi yeterince karşılanmamış bir ihtiyaç olarak kalmaktadır. Bu bağlamda, Kardiyovasküler hastalıkların erken teşhis şansını artırabilecek ve klinik davranışını bireysel olarak daha spesifik ve sensitiv tahmin edebilen yeni, daha ucuz ve daha hızlı biyobelirteçlerin keşfi ve geçerliliği önemli bir araştırma hedefidir (4).

Metabolomik, vücuttaki pek çok çeşitli homeostatik sistemi modifiye edebilme yeteneğine ve dolayısıyla fazla sayıda metabolitin sentezini, kullanımını, yıkımını ve seviyelerini ayarlama gücüne sahip olduğu gibi, yeni biyobelirteçler ve birtakım tedaviye ait hedeflere dayanan etkili bir çözümlemeli araçtır. Metabolomik bir adım, spesifik biyokimyasal işaretlerin bulunmasına ve bunun sonucu olarak, invaziv olmayan testlerle hasta ve sağlıklı bireylere metabolik fenotipler arasındaki değişimlere anlam katabilir (5).

Bu çalışmada; koroner arter hastalarının koroner anjiyografi öncesi ve sonrası plazmadaki serbest aminoasit düzeylerinin sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry -LC/MS-MS) metoduyla tespiti yapılarak değişimleri incelenecek ve kardiyovasküler hastalıkların teşhis ve tedavisinde bu aminoasitlerin kullanılabilme potansiyeli araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar Tanımı

Kardiyovasküler hastalık, kalp ve damarlarda bozukluklara sebep olan bir grup hastalıktan meydana gelir (6).

Kardiyovasküler hastalık içinde yer alan kalp hastalıkları, doğuştan ve sonradan kazanılan hastalıklar olmak üzere iki grupta incelenmektedir: Doğuştan gelen kalp rahatsızlıkları siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıkları olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sonradan görülen kalp hastalıkları ise KAH, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği (KY), stabil ve stabil olmayan anjina pektoris, miyokard infarktüsü (MI), aniden gerçekleşen kalp ölümü, ritim bozuklukları, mitral darlık ve yetersizlik, triküspit darlığı ve yetersizlik, miyokard hastalıkları ve perikard hastalıklar olmak üzere çeşitli gruplara ayrılabilmektedir (6).

Damar rahatsızlıkları ele alındığında bunlar: hipertansiyon, aort anevrizmaları, aort darlığı ve yetersizliği, periferik damar hastalıkları, periferik anevrizma ve fistüller gibi arter hastalıkları, periferik venöz hastalıklar (tromboflebit, selülit), varis ve derin ven trombozu gibi ven hastalıkları, lenfanjit, filariyazis ve lenf ödem gibi lenf damarları hastalıkları olarak değerlendirilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar da çok daha sık görülen formlar aterosklerotik lezyonlara bağlı olmaktadır (6).

2.1.2. Kardiyovasküler Hastalık Epidemiyolojisi

DSÖ verilerine göre; KVH dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sırada bulunduğu, Dünya'da her yıl 17,9 milyon insan ölmekte ve KVH'lara bağlı ölümler tüm ölüm oranlarının yaklaşık %31'ini oluşturmaktadır (10). Wong, KVH'ların Dünya'daki ölüm oranlarının 3'te 1'ini oluşturduğunu belirtmektedir (11). 2016 yılında dünyada meydana gelen ölümlerin başında inme ve iskemik kalp hastalıkları gelmektedir. Bu hastalıklar 15,2 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur (12). DSÖ'ye göre 2030 yılına gelindiğinde 22 milyondan fazla ölümün kalp ve damar hastalıkları nedeniyle

gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (13). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, 2018 yılında ölüm nedenleri içerisinde dolaşım sisteminden kaynaklı hastalıkların ilk sırada yer aldığı görüldü. Dolaşım sistemi kaynaklı gelişen hastalıklara bağlı ölümlerin nedenlerine bakıldığında: ölenlerin %39,7'sinin iskemik kalp hastalığından, %22,4'ünün serebro-vasküler hastalıklardan, %24,4'ünün diğer kalp hastalıklarından öldüğü görülmektedir (9).

Hastalık oranının yüksek olması risk faktörlerinin belirlenerek bu alanda gerekli önlemlerin alınmasını gündeme gelmektedir. Bu amaçla başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması, Türkiye'deki yetişkinlerin sağlığı ile kalp ve metabolik hastalıkları hakkında değerli bilgiler ürettiği ve son beş yılda önemi giderek artan katkılar sağladığı görülmektedir (10). TEKHARF verilerine göre ülkemizde KAH sıklığı 45-54 yaş aralığında % 6 iken, 55-64 yaş aralığında %17, 65 yaş ve üstü bireylerde %28 oranında olduğu görülmektedir (11).

2.1.3. Kardiyovasküler hastalıkların sınıflandırılması

Kardiyovasküler hastalıkları aşağıdaki gibi sınıflandırabiriz: (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. KVH' ın genel sınıflandırılması (12).

Kalp kapak hastalıkları	Mitral Darlık Mitral Yetmezlik Triküspit Darlığı Triküspit Yetmezliği Aort Yetmezliği
Kalp yetmezliği hastalıkları	Akut Kalp Yetmezliği Kronik Kalp Yetmezliği Kor pulmonale
Kan basıncı bozuklukları	Hipertansiyon Hipotansiyon
Konjenital kalp hastalıkları	**Siyanozsuz konjenital kalp hastalıkları** Vetriküler Septal Defekt (VSD) Patent Ductus Arteriozus (PDA) Atrial Septal Defekt (ASD) Pulmoner Stenoz Aort Stenozu Aort Koarktasyonu Mitral Stenoz **Siyanozlu konjenital kalp hastalıkları** Fallot tetrolojisi Büyük arterlerin transpozisyonu Tirküspit atrezisi Pulmoner atrezi Trucus arteriosus Kompleks anomaliler
Koroner damar hastalıklar	Koroner skleroz Anjina pektoris Miyokart enfarktüsü
Damar hastalıkları	Arterioskleroz Buerger hastalığı Raynaud hastalığı Varis Tromboflebit Flebotromboz

2.1.4. Kardiyovasküler Hastalıklar Tedavisi ve Risk Faktörleri

Kalp damar hastalıkları; kalp ve kan damarlarının hastalıklarını içeren hastalık grubuna verilen isimdir (13). Bazı kalp damar hastalıkları aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir.

- koroner kalp hastalıkları,
- inme
- konjestif kalp yetmezliği
- kalp yetersizliği
- konjenital
- romatizmal kalp hastalıkları
- hipertansif hastalıklar
- aritmiler

Koroner arter hastalığı, kalbi besleyen damarlar olan koroner arterlerin duvarında kolesterol içerikli yağlı plakların birikerek yıllar içinde damarı tıkaması sonucu oluşmaktadır. Bu yüzden KAH kalp krizine neden olan bir risktir. Serebrovasküler hastalık ise beyni besleyen damarların tıkanması veya kanaması ile ortaya çıkan, hasar gören beyin bölgesi ile ilgili belirtiler veren bir hastalık grubudur. Serebrovasküler hastalık çoğunlukla diyabetes mellitus, ateroskleroz, hipertansiyon gibi risk aktörlerinden kaynaklanmaktadır.

Bazı kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan tedaviler ile Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri Tablo 2.2 ve 2.3'te yer almaktadır.

Tablo 2.2. KVH ve tedavisi

KVH	Tedavisi
Kalp kapağı problemleri	İlaçla tedavi
	Kalp kapağı ameliyatı
Ritim bozukluğu	İlaçla tedavi
	Pacemaker
	Kardiyak defibrilasyon
Koroner kalp hastalıkları	İlaçla tedavi
	Koroner anjioplasti
	Koroner arter bypass greft ameliyatı
Serobrovasküler hastalık	İlaç tedavisi
	Karotid endarterektomi

Tablo 2.3. Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri

Değiştirilibilen Risk Faktörleri	Değiştirilemiyen Risk Faktörleri
Sigara tüketimi	Aile geçmişi
Fiziksel İnaktivite	Yaşa bağlı
Obezite	Cinsiyet
Yüksek tansiyon	
Dislipidemi	
Diyabet	

2.2. Kararlı Koroner Arter Hastalığı (KKAH)

Kararlı Koroner Arter Hastalığı (KKAH) genel olarak egzersiz veya stres vb ile tetiklenen, tekrar edebilen, fakat kendiliğinden de oluşabilen, iskemi veya hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü myokard ihtiyaç/sunum aksaklıkları atakları olarak tanımlanır.

KKAH tanımında çeşitli hasta grupları yer almaktadır. Bunlar kararlı anjina pektoris ve KAH ile ilişkili nefes darlığı benzeri semptomları olanlar; bilinen tıkayıcı veya tıkayıcı olmayan koroner arter hastalığı sebebiyle daha önce gelişmiş şikayetleri olan, tedavi ile hastalık belirtisi göstermeyen ve düzenli izlem gerektiren hastalar; şikayetlerini ilk kez belirten fakat zaten kronik duruma geçmiş olarak başvuran hasta gruplarıdır. Yaygın olan anlayışa göre kararlı koroner arter hastalığı, sol ana koroner

arterde %50'den fazla ve önemli koroner arterlerden bir ya da birkaçında %70'ten fazla daralmaya bağlı semptomlara sebep olan hastalıktır. Lakin bu tip aterosklerotik daralmalar haricinde mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve koroner vazospazm da 2013 Avrupa Kardiyoloji Derneği KKAH kılavuzunda bu başlık altında değerlendirilmiştir. KKAH'ın değişik klinik tabloları altta yatan farklı mekanizmalar nedeniyle gelişmektedir. Bunlar: epikardiyal arterlerin plaklar yüzünden tıkanması; normal veya plaklı arterlerin bölgesel yahut da yaygın spazmı; mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve geçirilmiş akut myokard nekrozu ve/veya hibernasyonun sebep olduğu sol ventrikül işlev hatasıdır. Kararlı koroner arter hasalığında miyokard iskemisi ve hipoksi, kan perfüzyonu ve metabolik ihtiyaç arasında geçici bir dengesizlik oluşması sonucu ortaya çıkar. İskeminin yaratacağı sonuçlar tahmin edilebilir bir kronolojik sıralamayla gelişir ve bu iskemik kaskat şu şekilde sıralanabilir;

- İskemik bölgeden gelen venöz kanda bulunan yüksek H^+ ve K^+ miktarları,
- Ventriküler diyastolik ve sonrasında sistolik fonksiyon bozukluğu nedeniyle bölgesel duvar hareket bozukluğu bulguları,
- ST-T değişikliklerinin gelişmesi,
- Kardiyak iskemik ağrı.

Bu sıralama; perfüzyon, metabolizma veya duvar hareketlerine dayanan görüntüleme tekniklerinin iskeminin saptanmasında elektrokardiyografi'ye ya da semptomlara nazaran daha duyarlı olmasının sebebini açıklamaktadır (14-19).

2.2.1. KKAH Epidomiyolojisi

KKAH çok çeşitli hasta gruplarını içerdiğinden dolayı ve de çalışmalar arasında sayılar kullanılan tanıma bağlı olarak değişkenlik gösterdiğinden dolayı prevalans ve insidansını net olarak belirlemek oldukça zordur. Toplumu baz alan çalışmalarda angina prevalansı her iki cinsiyette bireylerinde yaşa bağlı artış göstererek, kadınlarda yaş aralığı 45-64 iken bu oran %5-7, 65-84 yaşları arasında ise %10-12'ye, erkeklerde yaş aralığı 45-64 iken bu oran %4-7, 65-84 yaşları arasında ise %12-14'e çıkar (7). Orta yaş kadınlarda angina görülme sıklığı erkeklerde görülme sıklığından daha fazladır. Bu durum muhtemel olarak kadınlarda mikrovasküler angina gibi işlevsel KAH görülme

ihtimali daha yüksek olması ile alakalı olup ilerleyen yaşlarda durum tersi yönüne dönmektedir (21).

Elde edilen verilere göre, batılı toplumlarda 45-65 yaş arası erkeklerde komplikasyonsuz angina pektorisin yıllık insidansı %1 civarında olup 65 yaşaltındaki kadınlarda ise bu oran %1'in hafif üzerindedir (22). Yaş ilerledikçe insidans belirgin bir artış göstererek 75-84 yaş arası kadın ve erkeklerde %4'e kadar ulaşmaktadır (23). Mikrovasküler anjina ve vazospastik anjina durumları için ise yeterli epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. 32856 kişinin bulunduğu iskemik kalp hastalığı şüphesi ile kardiyak kataterizasyon yapılan hastalardan oluşan bir çalışma grubunda kadınların %23,3'ne karşılık erkeklerin %7,1'inde normal koroner arterler saptanmıştır (24). Yakın zamanda yapılan çalışmalardaki veriler kararlı anjinası olan fakat anjiografide anlamlı darlık bulunmayan hastaların üçte ikisinde vazomotor işlev bozukluğunun varlığını düşündürmektedir (25).

2.2.2. KKAH' ta Doğal Seyir ve Prognoz

Prognoz konusunda yapılan klinik çalışmalara dâhil edilen olgular seçilmiş hastalar olduklarından dolayı ele alınan veriler önyargılı olabilir. Verilere göre, %1,2-2,4 yıllık mortalite oranı arasında değişmekte olup (26) kardiyak ölümün yıllık oranı %0,6-%1,4 arasında değişmektedir. Ölümcül olmayan miyokart enfarktüsünün insidansı The Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) çalışmasına (27) göre %0,6, Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) çalışmasına (26) göre ise %2,7 arasında değişkenlik göstermektedir. KKAH'lı hastaların prognostik değerlendirilmesi, detaylı inceleme gerektirmekte olup, potansiyel olarak revaskülarizasyonu içerecek şekilde yapılması aktif girişimlerin klinik sonuçları iyileştirebilmesi, daha ciddi durumda olan hastaları kesin ve erkenden belirlemek açısından önem arz etmektedir. Diğer bir yandan prognozu iyi olan hastaları kesin olarak belirlemek gereksiz invaziv veya non-invaziv girişimleri ve revaskülarizasyon işlemlerinin önlenmesi açısından önemlidir. KAH gelişimine sebep olan yaygın ve sık görülen risk faktörlerinden hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sedanter hayat, obezite, sigara ve aile öyküsü aterosklerotik hastalık sürecini ilerlettiklerinden dolayı prognozu olumsuz etkiler (28,29). KAH

olasılığı olan veya tanı almış kişilerde kalp hızının yüksek seyretmesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun normalin altında olması, kalp yetersizliği, çoklu damar hastalığı olması, proksimal koroner damar hastalığı olan, lezyon derecesi fazla, iskemisi yaygın, fonksiyonel kapasitesi kötü, ileri yaş, depresyon ve anjinası olan kişilerde ise öngörüsü kötüdür (30,31).

2.2.3. KKAH' ta Tanı ve Değerlendirme

Anjina pektoris tanısında en önemli faktör öyküdür. Çoğunlukla sadece iyi alınmış bir öykü ile kesin bir tanı elde etmek mümkündür. Anjina pektoris özellikleri bakımından yerleşimi, karakteri, süresi ve efor ile veya tetikleyen diğer faktörlerle ilişkisine bakılarak dört kategoriye ayrılabilir. Miyokart iskemisi ile ilgili şikayetler genel olarak göğüste, sternum yanında yerleşiktir, fakat mide üstünde, çene altı veya dişlerde, her iki skapuladan her iki kola, el bileklerinden parmaklara kadar her bölgede hissedilebilir.

Sıkıntı hissi hastalar tarafından genel olarak baskı, daralma veya ağırlık hissi şeklinde anlatılır ayrıca bazı hastalar ağrı veya baskı hissetmediği için sıkıntı hissi olup olmadığının sorgulanması uygundur. Anjinaya bazen nefes darlığı, yorgunluk, baygınlık, bulantı, yanma, huzursuzluk ve anksiyete gibi başka belirtiler de eşlik edebilir. Nefes darlığı bazen tek başına KKAH belirtisi olabilmekte ve bunu bronkopulmoner hastalıktan ayırt etmek oldukça zor olmaktadır. Bu gibi durumlarda sıkıntının süresi kısadır ve genel olarak 10 dakikadan kısa sürer fakat saniyeler süren göğüs ağrısının anjinaya bağlı olma ihtimali düşüktür. Belirtiler karakteristik olarak artan eforla ortaya çıkar ve istirahatle de geçer. Ağır bir yemekten sonra veya sabahın ilk saatlerinde belirtilerin alevlenmesi anjina için tipik bir durumdur (32). Buccal veya dilaltı kullanılan nitratlar anjinayı geçirir. Atipik anjinanın yeri ve şekli tipik anjinaya benzerdir fakat tetikleyici bir faktör yoktur. Sıklıkla ağrı hafif şiddette başlar ve yavaşça yoğunlaşır aynı şekilde yavaşça hafifler ve bu ağrı akla koroner vazospasmı getirmelidir (33). Mikrovasküler anjinada ise ağrı olduğu yer ve şekli anjinaya benzeyen ama eforla tetiklense de bir süre sonra başlayan ve nitratlara iyi yanıt vermeyen bir ağrı tarif edilir (34).

2.2.4. KKAH' ta Non-İnvaziv Kardiyak İncelemeler

Temel Tetkikler: İlk olarak hastanın genel durumu ile yaşam kalitesi değerlendirilmeli ve eğer değerlendirme revaskülarizasyon lehinde değil ise yapılacak olan test sayısı mümkün oldukça az sayıda tutulup uygun tedaviye başlanmalıdır. Tedaviyi planlarken, kararlı koroner arter hasta tanısı tam olarak teşhis edilmiş olmasa da anjina tedavisine başlanabilir. Kararlı koroner arter hastalarında şüphe varsa; biyokimyasal laboratuvar testleri, dinlenme zamanı EKG'si, gerekli görülürse ambulatuar elektrokardiyografi izlemi, istirahat ekokardiyografisi ve bazı hastalarda göğüs röntgeni temel tetkikler olarak değerlendirilmelidir. Laboratuvar tektikleri; iskeminin olası sebepleri, kardiyovasküler risk incelemeleri ve eşlik eden durumları saptamak ve prognozu saptamak amacıyla kullanılır.

Tam kan sayımı ve klinik şüphe halinde tiroid hormon seviyeleri iskemi etyolojisi ve prognoz açısından fikir verebilir (35). Açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin (HbA1c) KAH şüphesi olan her hastada mutlaka bakılmalıdır (36). Açlık lipit profili toplam kolestrol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kesin tanılı veya şüpheli tüm hastalarda risk analizi ve tedavi ihtiyacının tespit edilmesi açısından değerlendirilmelidir (37). Böbrek işlev bozukluğu da kararlı anjina pektorisi olan hastaların prognozunu olumsuz olarak etkiler (38). Bu sebeple hastaların başlangıç böbrek fonksiyonları kreatinin veya sistein-C bazlı yöntemler kullanılarak glomerüler filtrasyon hızları hesaplanmalı ve değerlendirilmelidir. KAH'da kararsızlaşmaya yönelik klinik şüphe varlığında ise tercihen yüksek duyarlıklı veya ultra duyarlıklı troponin kitleri kullanılarak ölçüm yapılmalı ve şayet troponin yükselmiş ise, hasta akut koroner sendrom kılavuzu önermelerine göre yönetilmelidir. Troponinler kararsız hastaları belirlemede temel rol oynadığından semptomatik KKAH tanısıyla hastaneye yatışı verilen her hastada troponin düzeyleri takip edilmelidir (39). Yüksek duyarlıklı yüksek hassasiyetli C-Reaktif Proteinin (hs-CRP) artışı da kararlı koroner Arter hastalarında artmış kardiyovasküler olay riski ile bağlantı sağlanmıştır. Fakat KKAH'lı hastalarda hs-CRP ve prognoz arasındaki ilişki rutin ölçümlerde yer almasını destekleyecek düzeyde değildir (40). Yine aynı şekilde KKAH yönetiminde natriüretik peptitlerin, hemostaz belirteçlerinin veya genetik incelemelerin rutin bakılmasına yönelik yeterli veriler yoktur (41).

İstirahat Elektrokardiyogramı: KAH şüphesi olan her hastada mutlaka 12 derivasyonlu istirahat elektrokardiyografisi sisteme kaydedilmelidir. İstirahat elektrokardiyografisi geçirilmiş MI veya anormal repolarizasyon paterni gibi koroner arter hastalığı belirtileri gösterebilir, ayrıca karşılaştırmak üzere bir veri olarak kullanılabilir. EKG eğer ağrı esnasında çekilirse iskemi varlığında dinamik ST-T değişiklikleri saptanabilir. Göğüs ağrısı sırasındaki ve hemen ardından çekilen EKG'deki ST segment sapmalarındaki düzelme vazospazmı olan hastada tanısal olabilir. 12 derivasyonlu elektrokardiyografide SVH, sol veya sağ dal bloğu, preeksitasyon sendromları, aritmiler veya ileti bozuklukları saptanabilmektedir. Bu tür bilgiler özellikle ayrıcı tanıda, uygun ileri tetkik seçiminde, tedavinin planlanmasında veya hastanın risk hesaplanmasında yararlı olabilir.

İstirahat Ekokardiyografi: İstirahat Ekokardiyografi iki boyutlu ve Doppler transtorasik EKO kalbin işlevi ve yapısı hakkında bilgi edinmek amacıyla yapılmaktadır. EKO ile bölgesel duvar hareket bozukluklarının görülmesi hastada KAH lehinedir. Ayrıca ayırıcı tanıda düşünülecek aort darlığı veya hipertrofik kardiyomyopati gibi göğüs ağrısına neden olabilecek sebepler ekarte edilebilir. KKAH'ta önemli bir prognoz göstergesi olan global ventrikül işlevleri de ölçülebilir (42). EKO, üfürümü olan geçirilmiş MI öyküsü veya kalp yetmezliği belirti ve bulguları olan hastalarda oldukça bilgi vericidir.

İstirahat EKO'nun ardından uygun bir prob kullanılarak karotis arterlerin muayene edilmesi sırasında karotis intima media kalınlığı ve/veya plakların tespiti aterosklerotik hastalık varlığını gösterir ve bu da muhtemel sonuçların önlenmesi açısından önemlidir (43). Ayrıca istirahat EKO, koroner arter hastalarının test öncesi tanılama ihtimalini de arttırır (44). Doku doppler ve strain hızı ölçümleri efor ilişkili semptomları olan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaların tespitinde yardımcı olabilmektedir (45). Bozulmuş diyastolik volüm aktif iskeminin ilk bulgusudur ve nefes darlığından şikayetçi hastalarda mikrovasküler fonksiyon bozukluğu belirtisi olabilir (46). Klinik durumlarda değişen bir şey olmadığı müddetçe, komplike olmayan kararlı koroner arter hastalarında düzenli istirahat EKG yapmanın gereği yoktur.

İstirahatte Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR): KMR, yapısal kalp anomalilerini tespit etmek ve ventrikül işlevini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir

(47). KMR, EKO kontrast ajanları kullanılmasına rağmen transtorasik ekokardiyografi ile yeterli bilginin sağlanamadığı ve KMR için kontrendike durumu olmayan hastalar için önerilir.

Ambulatuar Elektrokardiyogram İzlemi: Ambulatuar EKG (Holter) izlemi, miyokard iskemisine ait bulguları gösterebilse de stres testi ile sağlanan verilerin üzerine nadiren önemli tanısal bilgi ekler. Ambulatuar izlemi aritmi veya vazospastik anjina düşünülen hastalarda faydalı bulunsa da rutin kullanımı açısından kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur**.**

Göğüs Röntgeni: Göğüs ağrısı olan hastada göğüs röntgeni sıklıkla kullanılır, fakat bu KKAH'ta tanı ve prognoza özgü bilgi sağlamaz. Genel olarak kalp yetmezliği düşünülen hastalarda ve kararlı koroner arter hastalarında sıklıkla gerçekleşen akciğer rahatsızlıkları veya atipik bulgularla öncülüğünde ayırıcı tanı amacıyla kullanılabilir.

2.3. Koroner Anjiyografi (KAG)

Koroner Anjiyografi (KAG), ateroskleroza bağlı KAH'nda gelişen arteriyel stenozların varlığının/yokluğunun incelenmesinde kullanılan altın standart yöntemdir. İskemiye bağlı kardiyak hastalıklarda; perkütan koroner girişimin, koroner damar by-pass greft cerrahisinin ya da ilaç tedavisi gibi uygulamalardan hangisinin uygun olacağını tespit etmek için de koroner anjiyografi kardiyoloji alanında çokça kullanılan invaziv işlemlerden biri olmuştur (48). Koroner anjiyografi işleminde koroner damarlara direkt olarak radyoopak kontrast madde enjekte edilir. Ardından 35 mm'lik bir film şeridi kullanılarak ya da görüntünün dijital olarak alınması sayesinden kaydedilmesi ile anjiyografi tamamlanır.

Koroner anjiyografi işleminde tercih edilen yöntemler 1959 yılından itibaren büyük gelişmeler göstermiş ve günümüzde artık geniş çaplı kateterlerin yerlerine yüksek hızda enjeksiyona imkan tanıyan daha küçük çapa sahip kateterler tercih edilir olmuştur. Bu gelişmeye bağlı olarak hastaların daha önceden mobilizasyonunun sağlanması ve daha erken taburcu edilebilmesi mümkün olmuştur. Koroner anjiyografi işlemine alınan hastaların tedavilerinde ve bakımınında elde edilen bilgi ve tecrübeler günümüz şartlarında koroner anjiyografinin ardından gelişen komplikasyonlarda ciddi azalma sağlamıştır. Dijital görüntüleri elde etmenin ve aktarmanın da kolaylaşması,

depolama ve veri aktarımında kazanılan ilerlemeler sayesinde filmsiz dijital laboratuvarlar oranları giderek artmış ve yaygınlık kazanmıştır (49). İntravasküler ultrasonografi ve benzeri ortaya çıkan güncel invaziv görüntüleme tekniklerinin (IVUS) koroner anjiyografi sırasında uygulanabilir olması, işlemi yapan hekime arter duvarı ve ateroskleroz yayılımına dair daha net bilgiler elde etmesinde oldukça yardımcı olmaktadır.

2.3.1. Koroner anjiyografi endikasyonları

Koroner anjiyografide amaç koroner stenozun varlığını/yokluğunu tespit etmek, tedavi planlaması yapmak ve iskemik koroner arter hastalığı belirti ve bulguları olan koroner arter hastalarında gidişatı belirlemektir (50). Koroner anjiyografi işlemi bunun dışında perkütan koroner girişim veya medikal tedavinin oluşturduğu değişimleri gözlemlemek ve değerlendirme yapmak amacıyla da kullanılabilmektedir.

Koroner anjiografi; koroner arter hastalığı düşünülen, şiddetli stabil anjinası olan (KKD III/IV) veya şiddeti daha az olan semptomlara sahip hastalarda; semptomları görülmediği halde invaziv olmayan testlerde kötü prognoza işaret eden birden fazla risk faktörü olan hastalara yapılmaktadır. Koroner anjiyografi endikasyonları arasında sol ventrikül fonksiyon kaybı (LVWF <%35) ya da standart efor testinde tansiyonun düşmesi veya ST segmentinde en az 1-2 mm çökmeyle kendini gösteren azalmış efor kapasitesi sayılabilir. Özellikle ön duvarda birden fazla defekt, orta veya geniş alanı kapsayan perfüzyon defekti, sol ventrikülün dilate olması, dobutaminle tetiklenen duvar hareket anormallikleri de kötü gidişatın göstergelerindendir. Stabil anjina pektoris varlığında KAG endikasyonları Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Stabil İskemik Koroner Arter Hastalığında KAG endikasyonları

Sınıf I	Sınıf IIA	Sınıf IIB	Sınıf III
Yaşam için tehdit oluşturan VT ya da ani kardiyak ölüm sonrası	Sol ventrikül EF azalması (EF <%50) ve non-invaziv testlerdeki orta risk faktörlerinin varlığı	-	Şahsi tercihlerden ya da komorbid olmasından dolayı revaskülarizasyon adayı olmayan hastalar
Kalp yetmezliği bulgu-belirtilerini gösteren hastalar	İnvaziv olmayan testlerin kontraendike veya yetersiz olduğu durumlarda	-	Korunmuş EF'lu ve non invaziv testlerde düşük riskli olanlar
İnvaziv olmayan testlerde ciddi iskemik kalp hastalığı tahmin ediliyorsa ve işlemin faydaları riskinden fazla ise	İnvaziv olmayan testlerde orta risk faktörlü fakat korunmuş EF'lu hastalarda hayatı olumsuz etkileyen anjina varsa	-	-Klinik anlamda düşük riskli ve non invaziv test yapılmamış hastalar -Semptomatik olmayan ve non invaziv testlerde iskemiye rastlanmayan hastalar

Ani kardiyak arrest geçirdikten sonra geri dönen hastalarda revaskülarizasyon işleminin olumlu sonuçlar sağlaması, bu hastaları birer anjiyografi adayı yapmaktadır. İskemiyi düşündüren belirti ve bulgularının olmadığı haller, floroskopi görüntülerinde koroner kalsifikasyon olması ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramasında rastlanan yüksek kalsiyum skoru ise koroner anjiyografi için endikasyon oluşturmamaktadır.

Kararsız anjina pektorisli, fakat yeterli tedavi aldığı halde semptomları geçmeyen veya miyokardiyal enfarkt gelişme riski fazla olan hastalar da koroner anjiyografiye aday sayılır. Yüksek riskli ölçütler arasında; 20 dk ve üzeri (uzamış) göğüs ağrısı, pulmoner ödem, ilerleyen mitral yetersizlik, hipotansiyon ve 1 mm ve üzeri dinamik ST segment depresyonu sayılabilir. Orta derece riskli ölçütlerde, dinamik EKG değişiklikleri ile ilişkili anjina pektoris, istirahat veya dilaltı nitrogliserin alımıyla geçen anjina pektoris, patolojik Q dalgaları veya birçok derivasyonda 1 mm'den daha az ST segment çökmesi ve 65 yaş üzeri olmak örnek olarak verilebilir. Kararsız anjina pektorisli hastalarda koroner anjiyografinin endikasyonları Tablo 2.5'de kısaca verilmiştir.

Tablo 2.5. Unstabil anjina ve ST elevasyonu olmayan Mİ endikasyonları

Sınıf I	Sınıf IIA	Sınıf IIB	Sınıf III
Dirençli anjinalı veya hemodinamik ve elektriksel anstabil hastalarda erken invaziv girişim	Klinikte yüksek riskli olmayan hastalarda ertelenmiş (hastaneye kabulün ardından 12-24 saat bekleyen) invaziv girişim	Kısa dönemde düşük riski olan karasız anjina; non invaziv testlerde yüksek risk kriterli olan	İşlem komplikasyonlarının faydasından çok olacağı ciddi komorbid hastalar
Klinikte yüksek riskli hastalarda erken invaziv girişim			Akut koroner sendrom olasılığı düşük olan akut anjina varlığında
			Revaskülarizasyonu reddeden hastalarda

ST elevasyonlu MI geçiren hastalar, ST elevasyonsuz MI geçiren hastalar yahut da spontan iskemi gelişen kararsız anjinalı hastalar, konjestif kalp yetmezliğiyle komplike iskemi ve enfarktüsler, çok az efor göstermekle bile iskemi belirti ve bulguları ortaya çıkan hastalar, ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan hastalar ve kardiyak arrestte mutlaka hastalar koroner anjiyografiye alınmalıdır. ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz MI geçiren hastalarda koroner anjiyografi endikasyonları Tablo 2.5 ve 2.6'te verilmiştir.

Tablo 2.6. ST elevasyonu olan Mİ sonrası endikasyonlar

Sınıf I	Sınıf IIA	Sınıf IIB	Sınıf III
Spontan veya minimal eforla olan iskemide	Koroner embolizm, travma, arterit, koroner spasm veya metobolik hastalık şüphesinde	İskemisiz antiaritmik tedaviye rağmen devam eden ventriküler taşikardilerde	Revaskülarizasyona uygun olmayan veya istemeyen hastalar
Akut ciddi MY, VSD, gerçek veya yalancı anevrizma cerrahi tedavisinden önce	Akut Mİ sonrası hayatta kalan, EF < %40, konjestif kalp yetmezliği, Koroner Anjiyoplasti (PCI) veya Koroner bypass cerrahisi (CABG) geçmişi, malign ventriküler aritmiler		

Revaskülarizasyon işleminin enfarktüs oluşum riskini azaltması nedeniyle infarktüs sonrası anjina veya tetiklenebilir iskemili hastalara da koroner anjiyografi uygulanmalıdır. Revaskülarizasyon sonrası yapılan koroner anjiyografinin endikasyonları Tablo 2.7'da verilmiştir. İnvaziv olmayan tanı yöntemlerinde yüksek risk ölçütlerinin görüldüğü ve non-kardiyak cerrahi düşünülen, ilaçlara yanıtsız, kararsız anjinası olan veya non-invaziv test sonuçlarının belirsiz olduğu ve yüksek riskli cerrahi planlanmış hastalar da koroner anjiyografiye alınmalıdır. Ciddi kalp kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığı olanlar için de koroner anjiyografi önerilmektedir.

Tablo 2.7. Revaskülarizasyon sonrası iskemide

Sınıf I	**Sınıf IIA**	**Sınıf IIB**	**Sınıf III**
PCI sonrasında ani tıkanma veya subakut stent trombozu geliştiğinde	CABG sonrası ilk yıl içinde tekrarlayan iskemik semptomlar	PCI sonrasındaki ilk ay asemptomatik olan ve non invaziv testlerde yüksek riskli olmayan fakat restenozu gösteren bulgular varlığında	PCI veya CABG işleminin ardından iskemi olamadan rutin KAG
PCI sonrası ilk dokuz ayda tekrar görülen anjina veya yüksek risk kriterleri varlığında	CABG sonrası rastgele bir zamanda non invaziv testlerde saptanan yüksek riskte	CABG ardından tekrarlayan anjinası olan ama non invaziv testlerde yüksek risksiz	Revaskülarizasyon adayı olmayan CABG sonrası semptomatik hastalar
	Medikal tedaviyle kontrol edilemeyen tekrarlayan anjina	CABG sonrası semtomu olmayan olan ama non invaziv test sırasında genel durumu bozulan	

2.3.2. Koroner Anjiyografide Kontrendikasyonlar

Koroner anjiyografide kesin kontrendikasyonlar yer almasa da mevcuttur. Sayılacak olursa; sebebi belirlenemeyen ateş, aktif enfeksiyonun tespiti, hemoglobin seviyesinin 8 gr/dl'yi geçmemesi, dijital toksisitesi, şiddetli aktif kanama, ağır elektrolit defesiti, kontrol altına alınamamış ciddi hipertansiyon, kontrast alerji varlığı vb. kontrendikasyonlardır (50). Koroner anjiyografi için kesin olmayan

kontraendikasyonlara dekompanse konjestif kalp yetersizliği, aktif endokardit, akut böbrek yetmezliği, ağır intrinsek veya iyatrojenik koagülopati de örnek olarak verilebilir

Acil koşullar altında uygulanan koroner anjiyografilerde komplikasyon riskinin daha yüksek olması sebebiyle göreceli kontraendikasyon varlığında prosedürün ve alternatif yöntemlerin fayda-zarar ilişkisi dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Koroner anjiyografi sonrası komplikayon riski artmış hastalar 3 başlıkta izlenir (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Koroner Anjiyografi Sonrası Komplikasyon riski artmış hastalar

Genel klinik riski arttıran faktörler
-Kompleks konjenital kalp hastalığı
-70 yaş ve üzeri
-Morbid obezite veya kaşektik hastalar
-Akciğer hastalığı olanlar
-Hipoksi, O_2 saturasyon düşüklüğü
-Ciddi KOAH
-Kreatinin 1,5 mg/dl >
Artmış Kardiyak Risk Faktörleri
-Üç arter hastalığı
- Sol ana koroner damar hastalığı
-NYHA fonksiyonel sınıfı IV
-Ciddi mekanik veya aort kapak hastalığı/ Protez kalp kapak hastalığı
-PKWP > 25 mmHg
-PHT
-EF < %35
Artmış Vasküler Risk Faktörleri
-Antikoagülasyon veya kanama diyatezi
-Kontrolsüz HT
-Ciddi periferik arter hastalığı
-Geçirilmiş SVO

2.3.3. Koroner Anjiyografi Komplikasyonları

Koroner anjiyografinin ardından majör komplikasyon nadir olarak gerçekleşmekte ve miyokart enfarktüsü (%0,06- 0,7), kontrast madde reaksiyonları (%23) ve ölüm (%0,10- 0,14), lokal vasküler komplikasyonlar (%0,24 –0,10) örnek olarak sayılabilirler. Son yıllardaki çalışmalarda hasta morbiditeleri ve komplikasyonlarındaki artışa rağmen, majör komplikasyonlarda pek değişkenlik olmadığı gösterilmiştir (51).

KAG esnasında ölüm gerçekleşme sıklığı; sol ana KAH'ında, sol ventrikül EF'un %30'dan daha az olması halinde ve New York Kalp Cemiyeti (NYKC) fonksiyonel sınıfı IV olgularda daha fazladır.

Koroner anjiyografi sonrasında nadir olarak serebrovasküler olaylar (%0,07 – 0,14) görülmekte olup bu durum aterosklerozdan kaynaklanan döküntülerin veya aort cerrahisinden sonra pıhtının sinir sistemi arterlerinde embolizasyona sebep olması ile gerçekleşebilmektedir (51). Ateroskleroz kaynaklı embolizasyon nedeniyle gerçekleşen iskemik inme genellikle kalıcı olmamaktadır.

Tanıya yönelik KAG uygulamasında hava embolisi oldukça nadiren görülmektedir. Kanül içerisindeki hava dikkatlice kanüldeki basınçlı suyla yıkanıp, eliminasyonuyla olası hava embolileri çoğunlukla engellenebilmektedir. Ufak hava kabarcığı kaynaklı bir tıkanma varlığında, 2-4 dakika arasında %100 oksijen verilerek kabarcığın rezorbsiyonunu sağlanabilmektedir. Ağrıların tedavisinde morfinsülfat kullanılabilir. Hava embolisi nedeniyle gelişen ventriküler aritmiler lidokain ve elektrikli kardiyoversiyon (DC) yoluyla tedavisi mümkündür. Kolestrol embolizasyonu ise koroner anjiyografi esnasında nadir olsa da ciddileşen bir komplikasyondur (51). Yaygın aterosklerozlu bir abdominal aort anevrizmasında kateterin manipülasyonu esnasında, kolestrol embolizasyonu daha sık gerçekleşmekte olup tanısal kateterizasyonun ardından nevralji nadir olarak oluşabilmektedir (51). Metformin kullanan diyabetli hastalarda laktikasidoz gelişme ihtimalinden dolayı KAG sonrası böbrek fonksiyonları düzelene kadar metformin kullanımının durdurulması, bu komplikasyonun gelişmesi ihtimalini minimal düzeye indirmiştir (51,52).

Kompleks perkütan koroner girişimin yaygın kullanılmasından dolayı hastalara yaşamları boyunca kümülatif radyasyon travmasına maruz bırakan pek çok prosedür

uygulanmaktadır. Radyasyon Radyasyon nedeniyle gelişen lezyonlar rasında eritem, X-ışını tüpünün karşısında lokalize deride gelişen gecikmiş pigmente telanjektazi, sırt üstünde ve koltuk altında endüre veya ülsere deri plakları bulunmaktadır. KAG'ye bağlı oluşan komplikasyonlar ve yüzdeleri Tablo 2.9'da verilmiştir.

Tablo 2.9. Koroner anjiyografiye bağlı gelişen komplikasyon yüzdeleri

Kardiyak Kateterizasyon ile İlişkili Riskler	
Komplikasyon	Yüzdeler
Ölüm	%0,10
Miyokardiyal enfarkt	%0,05
SVO	%0,08
Aritmiler	%0,4
VaskülerKomplikasyonlar	%0,4
Kontrastmadde bağlı reaksiyonlar	%0,4
Hemodinamik komplikasyonlar	%0,25
Kalp boşluklarının perforasyonu	%0,04
Diğer gelişen Komplikasyonlar	%0,3
Total major komplikasyonlar	%1,70

2.3.4. Koroner Anjiyografide Damar Girişi

KAG için farklı vasküler yaklaşımlar benimsenmektedir. Damardan girişimin tercihi klinisyenin ve hastanın tercihlerine, antikoagülasyona ve periferik vasküler hastalığın varlığı gibi birtakım etkenlere bağlıdır.

Radiyal koroner anjiyografi: İlk defa Sones'in KAG için brakiyal artere cut-down yaklaşımını ortaya atması ve 1989'da Lucien Campeau'nun minimal komplikasyonların eşlik ettiği sol radiyal arterden yapılan 100 serilik bir araştırma yayınlamıştır (52). Bu gelişmelerin ardından 1993'te birçok girişimsel kardiyolog 8F ve 8F'ten daha büyük kılavuz kateterler kullanırken; Kiemeneij 6F boyutunda bir kılavuz kateterle perkütan koroner girişimde bulunmuştur (53). Zaman içinde transradiyal KAG gelişmiş ülkelerde çokça tercih edilen bir teknik haline gelmiştir (54). Transradiyal KAG'nin bu derece yayılabilmesinin nedenlerine bakıldığında girişim yeri, komplikasyon ve kanamanın femoral yaklaşıma görece son derece az olması, damar

kılıfının önceden çıkarılabilir olması, hastanın erkenden mobilizasyonun sağlanması, erken taburcu edilebilmesi ve transfemoral yola göre maliyetin daha ucuz olmasıdır (55). Transradiyal KAG'nin yaygın adaptasyonuna engel durumlar arasında; uzun süre boyunca radyasyon maruziyeti, 6F'ten daha büyük ölçüde damar kılıflarının kullanım imkanının olmaması ve damar kanülasyonundaki zorluklar bulunmaktadır (56). Bundan dolayı 2004 ile 2007 arasında ABD'deki merkezlerin %90 gibi bir oranında transradiyal KAG tüm işlemlerinin oranı %2'den az olmuştur (56). Fakat perkütan koroner girişim sonrası girişim yeri komplikasyonlarının (Özellikle kanama) kötü sonlanım ile bağlantılı olması, transradiyal girişim deneyiminin zamanla artması, mikropuncture iğnelerinin ve hidrofillik kateterlerin geliştirilmesi, girişim yeri kapatma cihazlarının kullanılması sayesinde transradiyal yaklaşım tekrar yaygınlaşmış ve 2011 yılındaki koroner anjiyografilerin %12,7'si transradiyal yolla gerçekleşmiştir (56).

Amerikan Kalp Derneği (AHA/ACC/SCAI) kılavuzları girişim yeri komplikasyonlarını azaltmada transradiyal KAG'yi sınıf IIa (Kanıt düzeyi A) ile önermektedir (56). ST segment elevasyonlu MI'da primer perkütan koroner girişim sadece deneyim sahibi klinisyenlerin yapılması şartıyla güncel kılavuzlarda sınıf IIa ile tavsiye edilmektedir (56).

Ağır periferik damar hastalığıyla ve de morbid obeziteden kaynaklanan engellerde bu yöntemler femoral girişe tercih edilmektedirler (57). IV heparinin sistemik antikoagülan etkisi, hidrofilik kaplamalı kılavuz tellerin tercih edilmesi, intra arteriyal verapamil ve nitrogliserin enjeksiyonu gibi uygulamalar radiyal yaklaşım kaynaklı komplikasyon oranlarında azalma sağlamıştır.

İnternal mammarial arterin kanülasyon işlemi en iyi radiyal veya brakial arterlerden girişle uygulanabilmektedir. Sol subklavyen artere girişte elverişli ve kullanışlı olan hidrofil kaplaması olan 0,035 inç ölçülü açılı kılavuz tellerdir. Brakiyal artere 8F boyutundaki kanül rahatça girebilir fakat radiyal arterin brakiyale göre daha dar olmasından dolayı 6F-7F boyutlarında kateterler kullanılabilir. Radiyal arterin kanülasyon öncesinde radiyal arter oklüzyon olasılığı sebebiyle ulnar arter kan akımının yeterliliğini belirlemek için 'allen testi' yapılmalıdır.

Elin ikili dolaşımının testi ve hazırlanması: Damar anatomisindeki belirgin değişikliklere rağmen hasta bileklerinin %80'inde yüzeyel palmar arkta ulnar ve radiyal arterlerin anastomozu görülmektedir. Elin kan dolaşımı baskın olarak ulnar arterle

sağlanmaktadır. Transradiyal arter kateterizasyon işlemi düşünülen tüm hastalar için standart protokol olarak ikili dolaşım etkinliği değerlendirilmelidir.

Modifiye allen testi: elin ulnar ve radiyal arterlerine eklem üstünde 1-2 dakika bası uygulanarak ele giden kan akımıkesilir ve hastanın elini olabildiğince yumruk yaparak damarlardaki kanı proksimale gönderir (58). Sonrasında ise hasta elini birden açar ve o sırada ulnar arterdeki bası sona erdirilir. 5-10 saniye içinde avuçiçi ve tırnak diplerindeki beyazlığın giderek asli rengine dönmesi gözlenmelidir. Şayet renk normale dönerse allen testi pozitif olarak tanımlanır fakat renk öngörülenden daha uzun bir süre içinde normale dönerse allen testi negatif olarak değerlendirilir. Allen testi negatif olan hastalarda ulnar kan akımı elin kan dolaşımını tek başına sağlayabilecek kadar yeterli değildir. Bu durumda radiyal artere invaziv girişim uygulanmamalıdır (58).

Radial girişimler için çeşitli kitler bulunmakta olup genelde bu kitler içerisinde mikropunkture iğne, kısa 0,018 –0,021 inç tel, hidrofilik kaplama içeren kısa (10-13 cm) veya uzun (23 cm) arteriyel sheath vardır. Bazı klinisyenler uzun kılıfların spazmı önlediğini düşünse de bu fikir için ispat bulunamamıştır (59). Fakat hidrofilik kılıfların daha kolay çekildiği, daha az spazm oluşturduğu ve hasta konforunun daha fazla sağladığı da bildirilmiştir (59). Radial girişim radius'un styloid çıkıntısının 2 cm proksimalinde uygulanır. İlgili lokalizasyonun sterilizasyonunun ardından 2-3 cc %1 lidokainle lokal anestezi uygulanır. Uygulamadan sonra arteriyel giriş 2,5 cm uzunluğunda 21G çapında bir iğne ile açılır ve daha sonra 0,018 –0,021 inç tel ilerletilir ve damar kılığı yerleştirilip ilgili kateterlerle KAG işlemine başlanır.

2.4. Aminoasitler

Proteinlerin temel yapı taşları amino asitlerdir (60). α-amino asitlerde amino – NH_2 grubu α-karbon atomuna bağlanır. α-karbon atomu, karboksil (–COOH) grubunun ardından gelen birinci karbon atomuna verilen isimdir. Glisin haricindeki tüm amino asitler asimetrik karbon atomuna sahiptir. Glisinde ‘’R'' harfi ile belirtilen grup bir H atomudur (61). Amino asitler birbirleri arasında kovalent peptid bağlar sayesinde bağ kurarak uzun makromoleküller oluşturup protein haline gelirler. Kimyasal bakımdan proteinler yüksek moleküler ağırlığa sahip olan azot ihtiva eden bileşikler olup amino asitlerin birbirleri arasında kovalent peptit bağlar kurulmasıyla oluşa gelen polipeptit

zincir veya zincirlerin uzayda sekonder veya tersiyer bir yapı oluşturarak şekil kazanan biyolojik moleküllerdir (64).

Esansiyel amino asitler, organizma dokularında diğer maddelerden üretilmesi mümkün olmayan amino asit türleridir. Bu sebeple vücudumuzun esansiyel olan bu amino asitlere olan gereksinimi dışarıdan alınan besinler sayesinde karşılanmaktadır. Vücut için dışarıdan alınması gerekli olan amino asitler; metiyonin, lisin, lösin, izolösin, valin, treonin, fenilalanin ve triptofan olarak sayılabilir. Birtakım amino asit grubu vücutta sentez edildiği halde vücudun bu amino asitlere olan gereksinimi tam olarak karşılanamamaktadır ve bundan dolayı bu amino asitlere yarı esansiyel denmektedir. Canlının esansiyel olmayan amino asit ihtiyacı besin alımı yoluyla giderilmelidir. İnsanlar için elzem olan yarı esansiyel amino asitler; tirozin, arjinin ve histidin olarak sayılabilir (62-64). Esansiyel olmayan amino asitler ise organizmada başka bileşenlerden ya da esansiyel amino asitlerden yeterince sentezlenir. Organizma uzunca bir süre, dışarıdan alınan esansiyel olmayan amino asitler olmadan, bu esansiyel olmayanlara olan ihtiyacını dokularında gerçekleştireceği sentezleme ile karşılayabilmektedir. Esansiyel olmayan aminoasitler, sistein, glisin, glutamat, serin, aspartat, alanin, prolin ve oksoprolindir (63-64).

2.4.1. Aminoasitlerin Sınıflandırılması

Doğada 300'ü aşkın amino asit mevcuttur. Fakat bunların 20'si proteinlerin yapısında yer alır ve miktarca diğerlerinden çokça fazla bulunmaktadır. Bitki, hayvan ve mikroorganizma gibi canlılarda bulunan proteinlerin yapı birimleri daima aynıdır ve bu birimler α- amino asit yapısındadırlar (65). Amino asitteki R- grubu (değişken grup) farklı amino asit çeşitleri türemesine neden olmaktadır. Dolayısı ile aminoasitlerin özellikleri R- grubu değiştikçe farklılaşmakta ve proteinlerin yapısındaki tüm amino asitler yan zincir yapılarına göre sınıflandırılmaktadır. Amino asitler değişken R-gruplarının özellikle polaritelerine göre ya da fizyolojik pH'ta su ile reaksiyon verme eğilimlerine göre beş temel sınıfta gruplandırılabilirler. R- gruplarının polaritesi nonpolar ya da hidrofobiklikten yüksek oranda polar veya hidrofilikliğe kadar birçok çeşitlilik göstermektedir (60).

2.4.1.1. Polar Olmayan Alifatik R Grupları

Bu grupta izolösin, valin, glisin, alanin ve lösin yer alır. Bu amino asitlerdeki alifatik yan zincirler hidrofobik özelliktedir. Valin, lösin ve izolösin üçlüsü dallı zincirli amino asit grubudur. Başka bir gruba dahil olmayan prolin ve onun modifiye versiyonu olan hidroksiprolin de bu grup içerisine dahil edilebilir. Bu gruptaki aminoasitler alifatik bir yan zincire ve sekonder bir amino grubuna sahiptir (66).

Glisin (Gly/G): Glisin (Gly/G) protein yapısındaki 20 çeşit aminoasitten en basit olanıdır. Yan zincir olarak sadece bir H atomu mevcuttur. Glisinin yapısındaki α-karbon atomu bir hidrojen ile bağlı olduğu için, optik olarak aktif değildir ve dolayısıyla optik izomere de sahip değildir (67). Merkezi sinir sisteminde, bir inhibitör fonksiyon gösteren nörotransmitterdir. Ayrıca insan vücudunda dokular tarafından hayati fonksiyonlara yetecek düzeyde üretilebildiğinden dolayı besin alımı ile dışarıdan temini zorunlu değildir (68).

Alanin (A / Ala): Alanin (Ala, A) insan vücudunda çokça kullanılan aminoasitlerdendir. Proteinlerin yapıca ortalama %7,8 alanin aminoasidini içermektedir. İzomeri olan D-alanin ise bazı bakterilerin çeperlerinde ve peptit yapılı antibiyotiklerde de mevcuttur. Alanin, vücutta piruvatın indirgeyici aminasyonu reaksiyonu sonucu üretilip, vücut kimyasında önemli görevlere sahiptir. Ayrıca, kas dokusunda direnç, beyin ve MSS'ye gerekli olan enerjiyi kazanmada rol almaktadır. Vücuttaki glikozu ihtiyaç olan enerjiye dönüştürürken, karaciğerde biriken fazla toksinlerin de eliminasyonuna yardımcı olmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda, alanin, arjinin ve glisin aminoasitlerinin kombine olarak verilen deney hayvanlarında (fareler) kolesterol düşürücü etkisi gözlemlenmiş; sadece arjinin ile alanin verildiğinde kolesterolün %20 azaldığı izlenmiştir (69,70).

Valin (V / Val): Valin (Val, V) ismini valerian isimli bitkiden alan esansiyel bir amino asittir. Valin, kasın bozulmasını engellemeye yardımcı olan bir aminoasittir. Ayrıca penisilin biyosentez yolunda bir öncüldür ve triptofanın kan-beyin bariyeri boyunca taşınmasına engel olduğu bilinmektedir. Bu durum valini, sinir sistemi ve kognitif işlevsellik açısında oldukça önemli bir amino asit yapmaktadır. Ayrıca valin, günlük vücut fonksiyonları ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi için oldukça büyük öneme sahiptir. Valin, üç dallı zincirli aminoasitlerdendir (71,72).

Lösin (L / Leu): Lösin (Leu, L), insanda DNA'nın kodladığı aminoasitlerdendir. İzolösin ve lösin birbirlerinin izomeri olan aminoasitlerdir. Lösin, proteinlerin biyosentezi ve pek çok metabolik fonksiyon için ciddi derecede önemlidir. Kan şekeri seviyesinin ayarlanmasında, kas ve kemik büyümesi ve gelişmesinde rol oynamaktadır. Diğer aminoasitlerden farkı, kas proteinlerinin ayrılıp kas kazanımını ve kitlesini artırmaya destek olup yağ yakımında da yardımcı olmasıdır (72,73).

İzolösin (I / Ile): İzolösin (Ile, I), DNA tarafından kodlanan aminoasitlerdendir ve tüm proteinlerin yapısında izolösin ile karşılaşılabilir. İzolösin ve lösin aminoasitleri birbirlerinin izomeri olmasına rağmen kimyasal bağları ve fiziksel özellikleri farklılık göstermektedir. İzolösinin vücuttaki ana görevi, enerji seviyelerini artırmaktır. İzolösin dallı zincirli amino asit ailesindeki üç amino asitten biridir. Hemoglobin biyosentezinde, kan şekeri ve enerji seviyelerinin regülasyonları gibi önemli görevlerde rol oynar. Bilim insanları üç dallı zincirli amino asitin (valin, lösin, izolösin) insanlardaki anabolizmaya ait fonksiyonların uyarılması için çok ciddi öneme sahip olduğunu gösteren kanıtlar sunmuşlardır (72,74).

Prolin (P / Pro): Tüm aminoasitlerde primer amin grubu varken, prolin, yan zincirinde üç karbon atomunun halka oluşturacak şekilde nitrojene bağlandığından dolayı, primer amin grubuna sahip değildir. Prolindeki azot bu nedenle sekonder amin grubu olarak kabul edilebilir. Prolin, kalp kasının korunmasında ve güçlendirilmesinde destekleyici role sahiptir. Ayrıca kollajen sentezinden, aterosklerozun azaltılmasından da sorumludur. Prolinin eksikliği vücutta yumuşak dokunun yırtılmalarına ve buna ilaveten, normal iyileşme sürecinin daha yavaş ilerlemesine sebebiyet verir (72).

2.4.1.2.Aromatik R Grupları

Bu grupta triptofan, fenilalanin ve tirozin yer almaktadır. Diğer amino asitler ışıkta soğurmaya neden olmazken, bunlar ultraviyole dalga boyuna yakın bir dalga boyunda soğurmaya neden olurlar. Polar yükü olmayan R gruplu amino asitler: metiyonin, sistein, serin, treonin, glutamin ve sistindir. Bu aminoasitler su ile hidrojen demetleri oluşturabilen fonksiyonel gruplara sahip amino asitlerdir. Bu aminoasitlerin sahip oldukları fonksiyonel gruplar; sistein/metiyoninde sülfhidril grubu (-SH), serin/treoninde hidroksil grubu (-OH), asparaginde/glutaminde amid gruplarıdır.

Fenilanin (F / Phe): Fenilalanin esansiyel aminoasit olup vücutta sentezlenemez. Bu nedenle gerektiği kadar besin yoluyla alınması gereklidir (76). Adrenalin oluşumunda rol alan tirozinin öncülüdür. Bu sayede sentezlenen adrenalin, hafızayı teşvik etmekten, zihin uyanıklığı, iştahın bastırılmasından ve ruh halinin yükseltilmesinden sorumlu olan nöradrenalini üretmek için kullanılan bir nörotransmittere dönüştürülür. Fenilalanin eksikliği nedeniyle oluştuğu düşünülen hafıza ve dikkat problemleri, enerji eksikliği, depresyon, iştahsızlık, konfüzyon ve uyuşukluk gibi durumları tedavi etmek amacıyla tavsiye edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, depresyon tedavisinde yer alabileceği düşünülün fenilalanin, dopamin ve nöradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezini indüklemektedir (72,75).

Tirozin (Y / Tyr): Tirozin (Tyr, Y), tabiatta ekseriyetle L-formu halinde mevcut olan ve pek çok protein biriminde yer alan non-esansiyel bir α aminoasit olup nörotransmiterler için bir öncüldür. Nörotransmitter seviyelerini, bilhassa Dopamin ve nöradrenalin seviyelerini artırıcı etkiye sahip olan Dopamin zihinsel işlev ve mod için önemli bir amino asittir. Bu nedenle depresyonun tedavisi ve cinsel isteği uyarmakta sıkça kullanılmaktadır. Yapılmış olan birçok araştırmada stresli, yaşlı veya yorgun bireylerde tirozinin düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bu aminoasitin stres ve kaygı azaltmadaki etkisi ispat edilmiş olup hastaları normale göre daha uyanık halde tuttuğu tespit edilmiştir (72).

Triptofan (W / Trp): Vücutta sentezlenemediği için besin yolu ile alınması zorunlu olan Triptofan birçok enzim, yapı proteini, melatonin, serotonin ve nörotransmitter vb önemli fonksiyona sahip çoğu molekül için temel yapıtaşı olarak görev almaktadır. Uykusuzluk, depresyon, kaygı vb. hastalıkların tedavilerinde yardımcı olması amacıyla alternatif tıpta sıkça kullanılan Triptofan ayrıca ruh halinin düzenlenmesinde kilit role sahip olan bir nörotransmitter olan serotoninin üretiminde büyük etkiye sahiptir (72,76).

2.4.1.3. Polar, Yüksüz R Grupları

Su ile hidrojen bağları yapabilen bu grupta serin, treonin, sistein, metiyonin, asparajin, glutamin yer almaktadır.

Serin (S / Ser): Serin (Ser, S), hayvansal protein kaynaklarında L-stereo izomeri halinde bolca bulunan bir aminoasittir. Vücutta sentezlenebildiği için eksojen alması zorunlu olmayan Serin sistein-glisin gibi bazı aminoasitlerin de prokürsörüdür. Serin işlevlerinden en önemlisi vücuttaki tüm hücreleri inşa etmek için gerekli olan fosfolipitlerin sentezine katılmaktır. Serin ayrıca RNA ve DNA işlenmesinde, kasların oluşturulmasına-korunmasına yardımcı olan kreatinin emilmesine yardımcı olmakta, aktif immün sistem devamını sağlamakta ve sağlıklı bir immünite için immünoglobulin üretilmesinde rol oynamaktadır (72).

Treonin (T/Thr): Vücutta sentelenmediği için eksojen alınması gereken Treonin kardiyovasküler, sinir ve bağışıklık sistemlerinde ve karaciğerin fonksiyonlarında önemli rollere sahiptir. Kemik ve diş minesinin sağlamlaştırılmasına destek olan Treonin ayrıca travmadan ya da ameliyattan sonra bağışıklığı güçlendirir, yaraların onarılma aşamalarını hızlandırır. Bilim insanları treonin replasmanının ayrıca MS semptomlarında hafifleme sağladığını da tespit etmişlerdir (72).

Sistein (C / Cys): Vücudu zararlı olan etkenlerden koruyan Sistein (C/Cys) aminoasidi, immün sistemi daha da güçlü hale getirir. Bu etkisini lenfosit aktivasyonunu artırarak sağlamaktadır. Sistein, antioksidan üretiminde beyin ve karaciğer dokularını alkolden, uyuşturucudan, hatta sigaradan kaynaklanan birtakım zararlı etkilerden korumak amacıyla sık kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra toksinlerin ve radyasyonun oluşturduğu zararlı etkilere karşı korunmada da yardım etmektedir (72).

Metiyonin (M / Met): Metiyonin (Met, M) vücutta yağ metabolizmasını hızlandıran bir biyomoleküldür. İnsan vücudu tarafından üretilemediği için besin alımıyla eksojen alınması gereken aminoasitlerdendir. Geçtiğimiz yıllardaki çalışmalarda Metiyoninin depresyonda, iltihabi hastalıklarda, karaciğer hastalıklarında ve bazı kas rahatsızlıkları gibi birtakım sorunlarda iyileştirici bir özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Metiyonin ayrıca östrojen hâkimiyetinin zayıfladığı insanlarda etki göstererek vücuttaki östrojenin seviyesini progesteron miktarına nazaran daha da yüksek hale getirebilmektedir (72).

Asparajin (N / Asn): Yan zincirinde karboksi amid grubuna sahip olan Asparajin polar olup fizyolojik ortamda yüksüzdür. L-Asparajin, MSS dengesinin korunmasında elzem ve nörotransmitterlerin temelinde yer alan bir biyomoleküldür.

Glikoproteinlerin biyo sentezinde kilit role sahip olan Asparajin eksikliğinde depresyn, konfüzyon ve başağrısı vb belirtiler gelişebilir (72).

Glutamin (Q/Gln): Yan zincirinde karboksi amit grubuna sahip olan Glutamin polar özellikte olmasına rağmen fizyolojik pH değerinde yüksüzdür. L- ve D- izomerleri mevcut olan Glutamin kan şekerinin regülasyonunda ve gerekli pH aralığının sağlanmasında da görevlidir. Glutamin metabolizmada hücrelerin çabucak prolifere olmasında enerji kaynağı olarak ve nükleotid sentezi için optimal şartları sağlamak maksadıyla yüksek hızlarda kullanır. Homeostazın düzenli olarak işlev görebilmesi için yeterli aminoasiti vücut normal şartlarda üretebilmekte fakat efor, hastalıklar, aşırı stres ve bazı özel durumlarda glutamin yoksunluğu görülebilir. Bunun sebebi ise vücudun üretebileceğinden daha fazla miktarda aminoasit ihtiyacının ortaya çıkmasıdır (72).

2.4.1.4. Pozitif Yüklü R Grupları

Histidin, arginin ve lizinden oluşan bu aminoasitler bazik hidrofilik yan zincirlere sahiptirler. Özellikle argininin ve lizinin bazik özelliği daha fazladır.

Lizin (K / Lys): Lizin (Lys, K), 4-aminobütil (birincil amin) yan zincire sahip olması sebebi ile histidin ve arjinin gibi bazik aminoasitlerdendir. Lizin; vücutta özellikle kalsiyumun emilimi ve kas proteininin oluşturmada da oldukça önemli rollere sahiptir. Lizin özellikle operasyon ya da travmalar gibi vücut bütünlüğünü bozan durumlardan sonra metabolizmanın hızlı şekilde kendini toparlamasına yardımcı olan Lizin vücuttaki hormon, enzim ve antikor biyosentezlerinde yardımcı roller üstlenmektedir (60). Sağlıklı ve dengeli büyüme için hayati öneme sahip olan Lizin yağ asitlerinden enerji elde edilmesinde ve kolesterol seviyelerini düşürmede etkili olan karnitin sentezinde görev alır. Lizin yoksunluğunda vücutta yorgunluk, bulantı, yavaş büyüme, baş dönmesi ve hatta üreme disfonksiyonları gibi belirti ve semptomlarlar görülür (77).

Arjinin (R / Arg): Arjinin aminoasiti organizmada pek çok fizyolojik süreçte oldukça gerekli bir amino asittir. Bu fizyolojik süreçler, genel olarak hormon biyosentezi ve salınımı, büyüme hormonu etkinliğinde artış, toksik atıkların detoksifikasyonu ve vücuttan uzaklaştırılması ile bağışıklık sistemi savunmaları gibi önemli süreçlerdir (78). Ayrıca arjinin, kan damarlarında dilatasyondan mesul nitrik

oksit için bir öncüdür. Genellikle hipertansiyon, kardiyak ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi hastalıkların tedavilerinde tercih edilen Arjininin ayrıca, her iki cinsiyette de kısırlık tedavi programında yeri vardır (79). Son yıllarda, arjininden zengin olan ilaçdışı takviyelerinin nitrik oksit üretimine etkisi, serbest radikal temizleme yeteneği, kas hücre demetlerini uyarma, GH salgılama, LDL kolesterol azaltmada ve yağ metabolizmasını artırması gibi nedenlerle daha çok bilinir duruma gelmiştir. Arjinin ayrıca arjinin vücuttaki tuz seviyelerinin düzenlenmesinde de yardımcı rol oynar (72).

Histidin (H / His): L- Histidin ile D-Histidin iki enantiomerik forma sahip olan Histidin yetişkin insanlarda normalde yeterli miktarda üretebildiğinden genel olarak yalnızca çocuklarda eksojen alınması zorunlu olan aminoasitlerden olup bu nedenle yarı esansiyel bir amino asit olarak tanımlanmaktadır. Histidin, alerjik reaksiyonlarda immün sistem elemanları tarafından salınan bir kimyasal olan histaminin öncüsü molekülüdür. Histidin ayrıca enzim, metal ve antioksidan içeren SOD gibi yapıların oluşumunda da prekürsördür (72).

2.4.1.5. Negatif Yüklü R Grupları

Bu aminoasitlerin içerisinde glutamat ile aspartat bulunmaktadır. Fizyolojik pH'ta negatif yüke sahip olan bu aminoasitler barındırdıkları sekonder karboksil grubu (-COOH) sayesinde bu özellikleri göstermektedir.

Aspartat (D / Asp): Aspartat (Asp/D), vücuda zararlı olan amonyağın vücut dışına atılmasına yardımcıdır. Amonyağın dolaşım sistemine girmesi toksik etki yaparak merkezi sinir sistemine (MSS) zarar verir. Aspartat vücuttaki enerji döngüsünde önemli role sahip bir aminoasittir. Araştırmalar, aspartatın dayanıklılık ve yorgunluğa direnç gibi durumları güçlendirebildiğini göstermiştir. Birçok aminoaside benzer şekilde Aspartik asidin de hem L- hem de D- izomeri mevcuttur. Doğada yaygın olan izomer L- Aspartik asit'dir. Aspartik asit ornitin döngüsüne, transaminasyon tepkimelerine, pirimidin, pürin ve karnozin sentezine de katılır. Güncel çalışmalarda Aspartik asidin hem RNA ve DNA'nın işleyişinde hem de immün sistemde antikor sentezinde rol alarak bağışıklık sisteminin güçlenmesinde çok önemli fonksiyonlara sahip olduğu belirlenmiştir. Asparta bu görevleri sağlam RNA ve DNA sentezi için

ihtiyaç duyulan minerallerin taşınmasını uyararak, immünoglobulin ve antikor sentezlerini uyararak yapmaktadır (72).

Glutamat (E / Glu): L-glutamin ve D-glutamin olmak üzere iki çeşit Glutamin mevcuttur. L-glutamin protein yapısında yer alırken D- glutamin canlı organizmalar için önemsenmeyecek bir üründür. L-glutamin vücutta da üretilebilmektedir (78,80). Sinir hücrelerinin uyarımını artıran stimülan bir nörotransmiterdir. Bir haberci olarak bilinen Glutamat; bilişsel aktivitenin geliştirilmesinde etkilidir. Ayrıca beyinde bir nörotransmitter olduğundan uyanıklık ve mod üzerinde etkilidir. Glutamat ayrıca zekâ geriliği, parkinson, şizofreni gibi mental yorgunluk, kas distrofisi gibi fiziksel hastalıklarda ve alkol toksikasyonu tedavisine yardımcı olmak için tercih edilmektedir. Aynı zamanda, BOS'a potasyum taşınmasına yardımcı olduğu da düşünülmektedir (72).

2.4.2. Amino asit metabolizması

Organizmadaki metabolizmaya amino asitler üç yol ile girmektedir. Bu yollardan ilki gıdalarla protein alımı, ikinci olanı vücutta var olan proteinlerin yıkımı ve üçüncüsü de endojen biyosentez yoludur. Gelişmiş canlılarda amino asitlerin bir kısmı sentezlenebiliyorken birtakımı de-novo olarak sentezlenebilmektedir. Bu aminoasitlere esansiyel olmayan (non-esansiyel) veya endojen amino asitler denmektedir. Vücutta sentezlenemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan amino asitlere esansiyel ya da eksojen amino asitler adı verilmektedir. Metiyonin, Fenilalanin, Lösin, İzolösin, Valin, Triptofan, Lizin, Treonin eksojen amino asitlerdendir (81). Piruvat ve sitrat döngüsünün ara bileşenleri glikoneogenez yoluyla glukoza çevrildiklerinden dolayı bunları oluşturan amino asitlere glikojenik ya da glikoplastik amino asitler denmektedir. Bunlar; Metiyonin, Prolin, Arginin, Histidin, Glutamik Asit, Glutamin, Aspartik Asit, Asparagin, Treonin, Valin, Sistein, Serin, Glisin ve Alanindir. Yine benzer şekilde asetil KoA ve asetoasetat üzerinden yağa dönüşenlere de ketoplastik ya da keojenik amino asitler denmektedir. Bunlar; Lizin ve Lösindir. Ayrıca hem glikojenik hem de ketojenik özellik gösteren amino asitler de mevcuttur. Bunlar; Fenilalanin, İzolösin, Triptofan ve Tirozin amino asitleridir (66, 81).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.11.19 tarihli, 04 nolu oturumda, saat 13.30 itibari ile onay alındı.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamız için aşağıda yazılı olan araç-gereç ve cihazlar kullanılmıştır.

- Asetonitril (Merc)
- Metanol (Merc)
- Formik asit (Merc)
- Aminoasit kiti (Jasem)
- Santrifüj (Hermle)
- Vorteks (Isolab)
- Distile su cihazı (Nüve)
- Derin dondurucu (-80 ºC)
- Otomatik pipet (Ependorf)
- LC kolon (Restek)
- LC Columns LC-MS/MS 8045 (Shimadzu)
- Kalibratör/Kontrol (Ependorf)
- Hemogram tüpleri (EDTA'lı tüpler-BD Vacutainer)
- Falcon tüp (Isolab)
- Pipet uçları (Isolab)
- Azot gazı (Ankara Gaz)

3.3. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu araştırmaya çalışma grubu olarak Harran Üniversitesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine KAH tanısı ile gelen 25 hasta (11 erkek, 14 kadın), kontrol grubu olarakta

25 sağlıklı gönüllü birey (12 erkek, 13 kadın) dahil edildi. Çalışma grubundan koroner anjiyografi öncesi ve sonrası kanlar alındı. Ayrıca kontrol grubundan ise anjiyografiye maruz kalınmadan kan alınmıştır. 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.

3.4. Plazmaların Elde Edilmesi

Koroner anjiyografi öncesi ve sonrası hastalardan alınan kanlar EDTA'lı tüplere bekletilmeden aktarıldı. Ardından EDTA'lı tüpler 4°C'de 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatant kısmı (plazma) yeni ependorf tüpe aktarıldı. Her hastanın plazması kendi ismi ile isimlendirilen ependorf tüplere alınmıştır. Ependorf tüpler çalışmanın yapılacağı güne kadar -80ºC' de saklandı.

3.5. Numunelerin Aminoasit Parametresi İçin Hazırlanması

Aminoasit çaılşması için; -80ºC'den çıkarılan numuneler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Aminoasit çalışması için JASEM aminoasit kiti kullanıldı. Kitin çalışma prosedürüne göre her bir hastanın plazma numuneleri için aşağıdaki basamaklar izlendi.

1. Hastaların plazma örneklerinden numaralandırılmış steril ependorf tüplere 50µl alındı.
2. Bu tüplerin üzerine aminoasit kitinde bulunan Internal Standart solüsyonundan 50µl eklendi.
3. Her tüp dikkatli bir şekilde 5 sn vortekslendi.
4. Vortekslenen tüplerin üzerine kit içerisinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi.
5. Tüpler tekrar dikkatli bir şekilde 15 sn vortekslendi.
6. Vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm de santrifüj edildi.
7. Santrifüjden dikkatli bir şekilde alınan örneklerin süpernatant kısmı steril pipet yardımı ile HPLC vial tüplerine aktarıldı.

8. Analiz için LC-MS/MS (Shimadzu® 8045, Japan) cihazında ki HPLC kısmında bulunan tepsi bölmesine vial tüper yerleştirildi ve okutuldu.

9. Mobil faz olarak aminoasit kiti içerisindeki Mobil Faz-A ve Mobil Faz-B kullanıldı.

10. Kolon olarak Restek LC Columns kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analiz için SPSS® 25.0 (IBM, USA) paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphirowilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve 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. $P<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR ve SONUÇLAR

4.1.Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 25 hasta grubu ve 25 sağlıklı kontrol grubu toplam 50 kişiye ait demografik özellikler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan kişilerin demografik verileri

Değişken	**Hastalar (n=25)**	**Sağlıklı Gurup(n=25)**
Cinsiyet (Kadın/Erkek) %	14/11 (%56 / %44)	12/13(%48/%52)
Yaş (yıl)	59,52±7,07	60,40±7,53
Boy (cm)	171,76±4,96	171,24±5,63
Kilo (kg)	86,64 ±7,97	87,16±7,43

4.2. Aminoasit Profilinin İncelenmesi

Sağlıklı bireylerden oluşan Grup 1, KAH anjiyo öncesi Grup 2 ve KAH anjiyo sonrası Grup 3'te yer alan hastaların plazma aminoasit düzeyleri yukarıda belirtilen prosedürlere göre belirlenmiş olup, öncelikle konrol grubu (Grup 1) ile anjiyo öncesi grup (Grup 2), daha sonra ise anjiyo öncesi grup (Grup 2) ile anjiyo sonrası grup (Grup 3) karşılaştırılmıştır.

4.2.1. Kontrol (Grup 1) ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi Grupların (Grup 2) Aminoasit Profillemesi

Kontrol (Grup 1) ve Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi Gruptan (Grup 2) elde edilen aminoasit değerleri (µmol/l) aşağıda Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Kontrol ve anjiyografi öncesi grupların aminoasit değerleri (µmol/l)

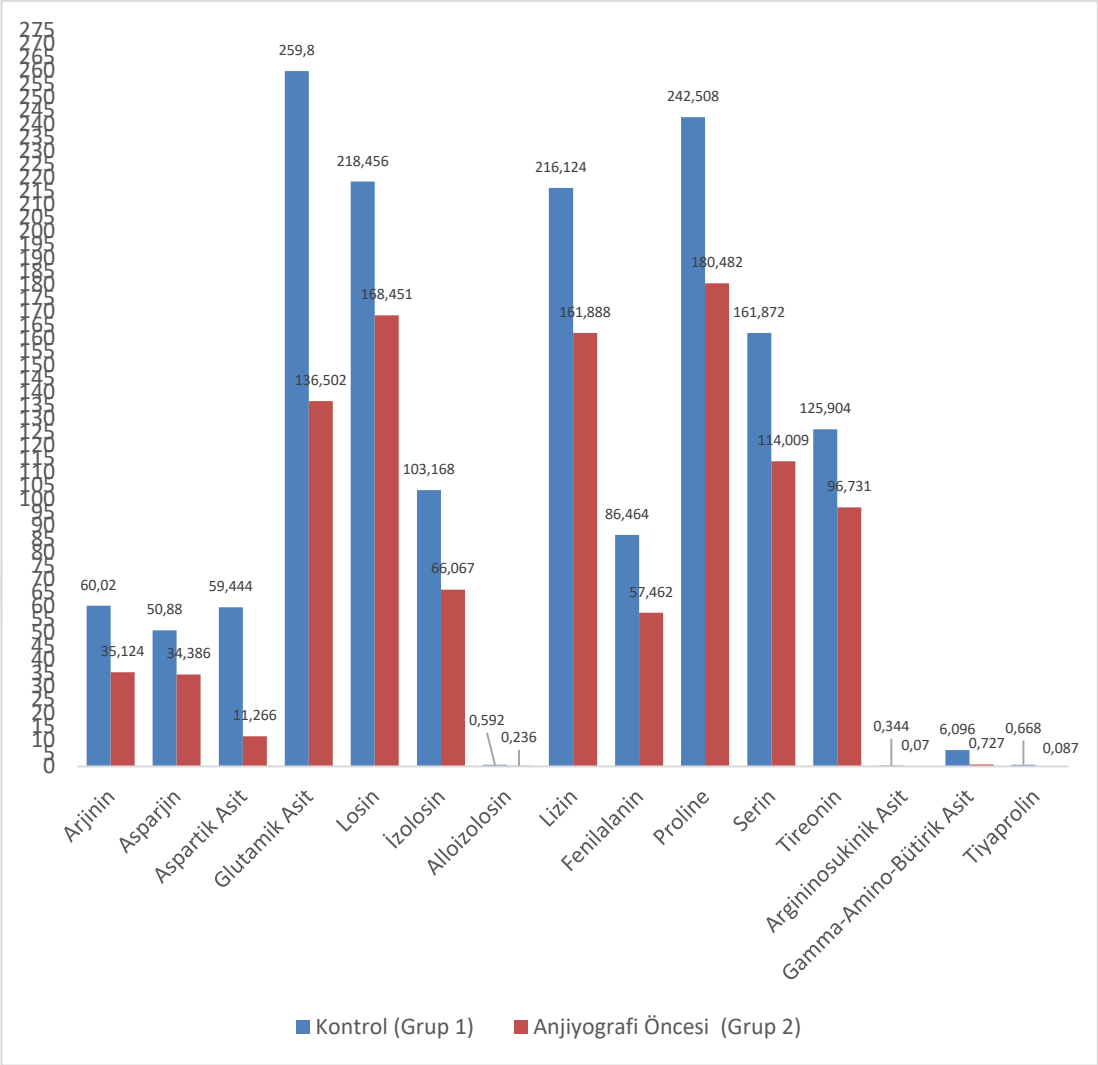
Aminoasitler	Kontrol (Grup 1)	Anjiyografi Öncesi (Grup 2)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Alanin	480,196 ± 258,927	361,137 ± 110,316	0,058
Arjinin	60,02 ± 39,055	35,124 ± 14,476	**0,035***
Asparjin	50,88 ± 23,807	34,386 ± 6,41	**0,002***
Aspartik Asit	59,444 ± 36,854	11,266 ± 4,788	**0,001***
Sitrulin	40,464 ± 21,184	31,361 ± 12,609	0,086
Glutamin	519,396 ± 240,236	500,518 ± 205,392	0,749
Glutamik Asit	259,808 ± 134,949	136,502 ± 54,193	**0,001***
Glisin	300,88 ± 174,811	208,112 ± 51,163	0,051
Histidin	60,34 ± 29,757	53,096 ± 31,497	0,256
Losin	218,456 ± 108,407	168,451 ± 124,476	**0,012***
İzolosin	103,168 ± 55,287	66,067 ± 14,605	**0,014***
Alloizolosin	0,592 ± 0,248	0,236 ± 0,057	**0,001***
Lizin	216,124 ± 107,953	161,888 ± 51,587	**0,020***
Metiyonin	27,816 ± 13,661	22,125 ± 6,071	0,093
Ornitin	168,412 ± 78,155	153,473 ± 56,3	0,607
Fenilalanin	86,464 ± 42,212	57,462 ± 12,653	**0,002***
Proline	242,508 ± 110,163	180,482 ± 52,819	**0,008***
Serin	161,872 ± 86,659	114,009 ± 27,74	**0,016***
Tireonin	125,904 ± 60,761	96,731 ± 23,262	**0,032***
Triptofan	54,656 ± 30,731	48,111 ± 15,374	0,528
Tirozin	65,104 ± 32,946	57,733 ± 15,527	0,491
Valin	251,432 ± 129,395	223,842 ± 50,293	0,528
2-Amino-Adipik Asit	0,488 ± 0,234	0,265 ± 0,172	0,118
Amıno Pımelik Asit	0,356 ± 0,229	0,277 ± 0,122	0,490
Anserin	1,716 ± 1,285	2,209 ± 1,647	0,409
Argininosukinik Asit	0,344 ± 0,099	0,07 ± 0,048	**0,001***
2-Amino-Buütirik Asit	6,256 ± 2,197	5,956 ± 3,021	0,961
3-Amino-İzobütirik Asit	3,892 ± 2,14	2,735 ± 2,064	0,114
Gamma-Amino-Bütirik Asit	6,096 ± 2,899	0,727 ± 0,079	**0,001***
Beta Alanin	3,24 ± 2,075	3,27 ± 1,913	0,946
Sistatiyonin	0,148 ± 0,022	0,143 ± 0,101	0,354
Tiyaprolin	0,668 ± 0,409	0,087 ± 0,015	**0,001***
1-Metil Histidin	4,068 ± 2,176	3,387 ± 2,055	0,225
3-Metil Histidin	1,176 ± 0,998	1,497 ± 0,871	0,705
Hidroksilizin	0,132 ± 0,095	0,21 ± 0,116	**0,012***
Hidroksiprolin	9,216 ± 4,747	27,16 ± 11,251	**0,001***
Sistin	0,916 ± 0,676	27,039 ± 11,978	**0,001***
Serotenin	0,236 ± 0,056	0,160 ± 0,094	0,170
Histamin	0,090 ± 0,050	0,058 ± 0,035	0,103
Etanolamin	6,044 ± 4,081	13,136 ± 5,812	**0,001***
Taurin	47,632 ± 25,642	49,141 ± 24,087	0,884

SD: Standard Deviation, p value was obtained by Mann-Whitney U test, * p value was obtained by Mann-Whitney U test

Tablo 4.2 incelendiğinde Kontrol (Grup 1) ve Anjiyografi Öncesi (Grup 2) hasta grubunda en yüksek amino asit değeri Glutamin, en düşük amino asit ise Histamin olarak belirlenmiştir. Kontrol ve Anjiyo öncesi hasta grubunda Glutamin sırasıyla 519,396 ve 500,518 olarak hesaplanırken, Histamin ise sırasıyla 0,090 ve 0,058 olarak hesaplanmıştır. Ama Glutamin ve Histamin sonuçları anlamlı çıkmamıştır. Anlamlı sonuç elde edilen aminoasitlerden ise Kontrol (Grup 1) grubunda en yüksek Glutamik Asit (259,808 ± 134,949) hesaplanırken en düşük ise Hidroksilizin (0,132 ± 0,095) aminoasidi hesaplanmıştır. Anjiyografi Öncesi (Grup 2) hasta grubunda ise anlamlı sonuç elde edilen amino asitler arasından en yüksek amino asit değeri Proline (180,482 ± 52,819) olurken, en düşük amino asit ise Argininosukinik Asit (0,07 ± 0,048) olmuştur.

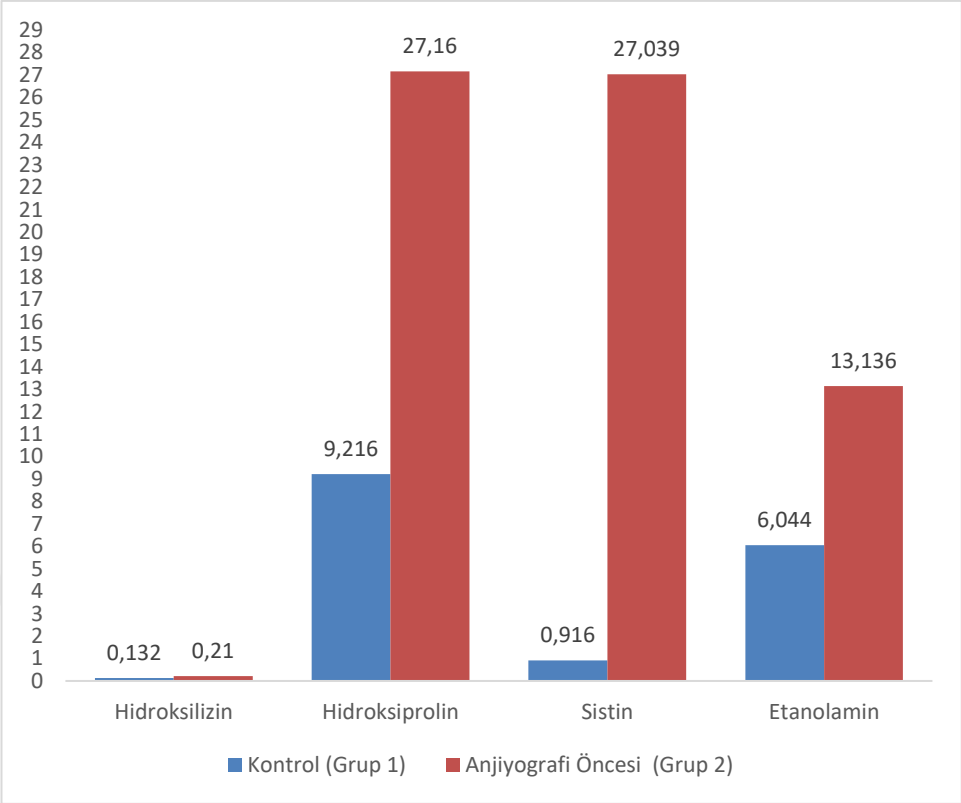
Yapılan ölçümlerde anjiyografi öncesi ve kontrol grupları için ikili karşılaştırma testi sonucunda; Arjinin, Asparjin, Aspartik Asit, Glutamik Asit, Losin, İzolosin, Alloizolosin, Lizin, Fenilalanin, Proline, Serin, Tireonin, Argininosukinik Asit, Gamma-Amino-Bütirik Asit, Tiyaprolin, Hidroksilizin, Hidroksiprolin, Sistin ve Etanolamin ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Yapılan analiz sonucuna göre; anjiyografi öncesi grubundaki Arjinin, Asparjin, Aspartik Asit, Glutamik Asit, Losin, İzolosin, Alloizolosin, Lizin, Fenilalanin, Proline, Serin, Tireonin, Argininosukinik Asit, Gamma-Amino-Bütirik Asit ve Tiyaprolin değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol Grubuna göre Anjiyo Öncesi Grupta düşük çıkan aminoasitler

Yapılan analiz sonucuna göre; anjiyografi öncesi grubundaki hidroksilizin, hidroksiprolin, sistin, etanolamin değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kontrol Grubuna göre Anjiyo Öncesi Grupta yüksek çıkan aminoasitler

Kontrol grubuna kıyasla Anjiyo Öncesi Grupta 15 aminoasit düşük bulunurken, 4 aminoasit daha yüksek bulunmuştur.

4.2.2. Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi (Grup 2) ve Anjiyografi Sonrası (Grup 3) Grupların Aminoasit Profillemesi

Koroner Arter Hastalarının Anjiyografi Öncesi (Grup 2) ve Anjiyografi Sonrası (Grup 3) Gruptan elde edilen aminoasit sonuçları (µmol/l) aşağıda Tablo 4.3'de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Anjiyografi öncesi ve anjiyografi sonrası grupların istatiksel analizi

Aminoasitler	Anjiyografi Öncesi (Grup 2)	Anjiyografi Sonrası (Grup 3)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Alanin	361,137 ± 110,316	303,86 ± 100,143	0,058
Arjinin	35,124 ± 14,476	36,326 ± 13,195	0,719
Asparjin	34,386 ± 6,41	30,408 ± 7,121	**0,041***
Aspartik Asit	11,266 ± 4,788	9,524 ± 4,011	0,308
Sitrulin	31,361 ± 12,609	28,778 ± 7,375	0,420
Glutamin	500,518 ± 205,392	394,076 ± 128,384	0,064
Glutamik Asit	136,502 ± 54,193	139,14 ± 67,665	0,691
Glisin	208,112 ± 51,163	190,944 ± 69,108	0,079
Histidin	53,096 ± 31,497	35,268 ± 12,3	0,050
Losin	168,451 ± 85,247	106,362 ± 25,446	**0,006***
İzolosin	66,067 ± 14,605	57,637 ± 11,83	**0,024***
Alloizolosin	0,236 ± 0,057	0,206 ± 0,04	0,060
Lizin	161,888 ± 51,587	137,914 ± 41,206	0,089
Metiyonin	22,125 ± 6,071	19,651 ± 4,528	0,159
Ornitin	153,473 ± 56,3	123,284 ± 53,094	0,079
Fenilalanin	57,462 ± 12,653	52,005 ± 12,984	0,089
Proline	180,482 ± 52,819	156,614 ± 39,231	0,064
Serin	114,009 ± 27,74	102,135 ± 32,194	0,123
Tireonin	96,731 ± 23,262	81,422 ± 16,043	**0,025***
Triptofan	48,111 ± 15,374	36,548 ± 12,014	**0,003***
Tirozin	57,733 ± 15,527	49,976 ± 11,496	0,118
Valin	223,842 ± 50,293	195,414 ± 41,247	0,050
2-Amino-Adipik Asit	0,265 ± 0,172	0,345 ± 0,218	0,264
Amino Pimelik Asit	0,277 ± 0,122	0,255 ± 0,198	0,900
Anserin	2,209 ± 1,647	1,6 ± 1,027	0,165
Argininosukinik Asit	0,07 ± 0,048	0,042 ± 0,037	**0,026***
2-Amino-Buütirik Asit	5,956 ± 3,021	6,329 ± 4,605	0,599
3-Amino-İzobütirik Asit	2,735 ± 2,064	2,701 ± 1,455	0,756
Gamma-Amino-Bütirik Asit	0,727 ± 0,079	2,203 ± 1,321	0,705
Beta Alanin	3,27 ± 1,913	2,316 ± 1,309	**0,010***
Sistatiyonin	0,143 ± 0,101	0,126 ± 0,022	0,938
Tiyaprolin	0,087 ± 0,015	0,098 ± 0,032	0,356
1-Metil Histidin	3,387 ± 2,055	2,917 ± 1,122	0,420
3-Metil Histidin	1,497 ± 0,871	1,925 ± 1,045	0,432
Hidroksilizin	0,21 ± 0,116	0,186 ± 0,041	**0,013***
Hidroksiprolin	27,16 ± 21,173	21,01 ± 15,7	0,116
Sistin	27,039 ± 11,978	29,572 ± 10,479	0,204
Serotenin	0,160 ± 0,094	0,193 ± 0,064	0,053
Histamin	0,058 ± 0,035	0,069 ± 0,038	0,119
Etanolamin	13,136 ± 5,812	11,235 ± 4,194	0,070
Taurin	49,141 ± 24,087	46,397 ± 23,992	0,778

SD: Standard Deviation, p value was obtained by Mann-Whitney U test, * p value was obtained by Mann-Whitney U test

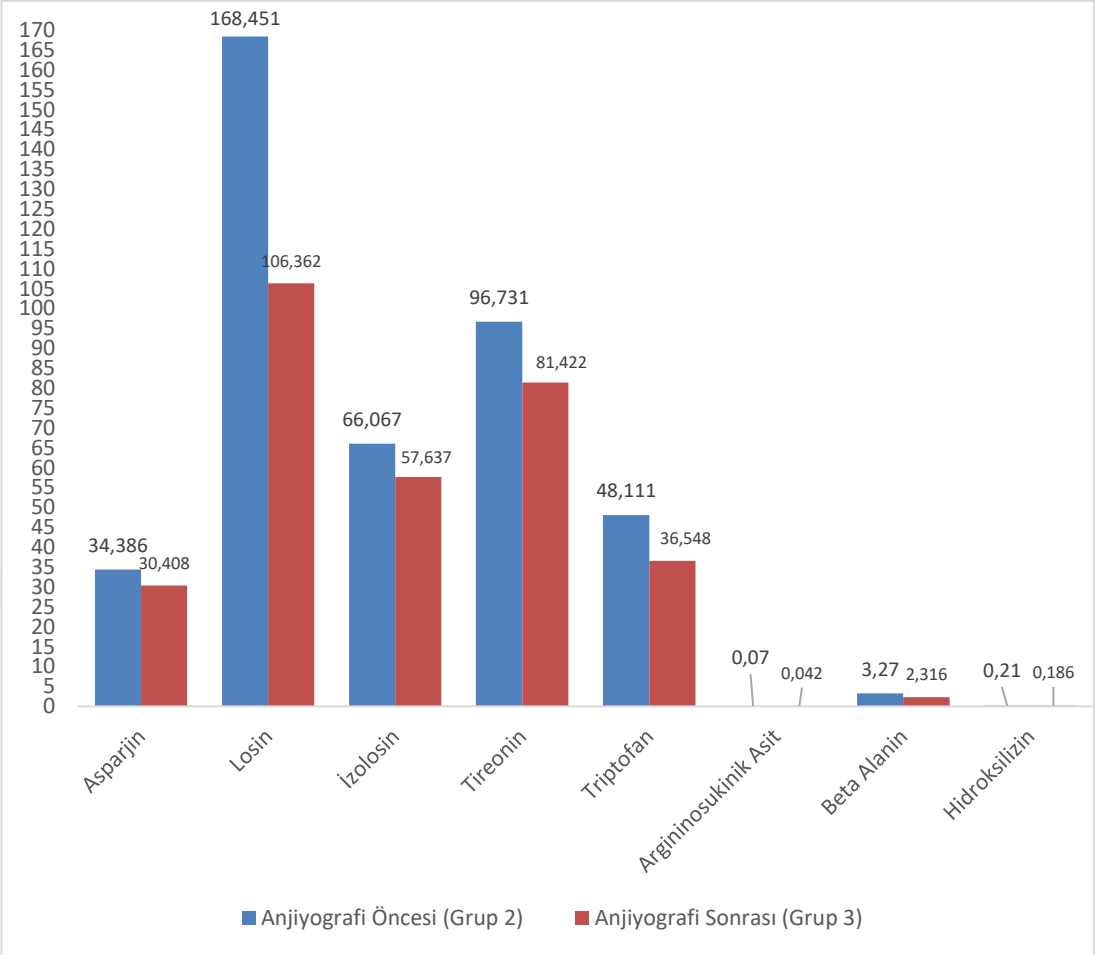
Tablo 4.3 incelendiğinde Anjiyografi Öncesi (Grup 2) ve Anjiyografi Sonrası (Grup 3) hasta grubunda en yüksek amino asit değeri Glutamin, en düşük amino asit ise

Histamin olarak belirlenmiştir. Anjiyografi Öncesi (Grup 2) ve Anjiyografi Sonrası (Grup 3) hasta grubunda Glutamin sırasıyla 500,518 ve 394,076 olarak hesaplanırken, Histamin ise sırasıyla 0,058 ve 0,069 olarak hesaplanmıştır. Ama Glutamin ve Histamin sonuçları anlamlı çıkmamıştır. Anlamlı sonuç elde edilen aminoasitlerden ise Anjiyografi Öncesi (Grup 2) ve Anjiyografi Sonrası (Grup 3) hasta grubunda en yüksek Losin (sırasıyla 168,451 ve 106,362) hesaplanırken en düşük ise Argininosukinik Asit (sırasıyla 0,07 ve 0,042) aminoasidi hesaplanmıştır.

Yapılan ölçümlerde anjiyografi öncesi ve anjiyografi sonrası grupları için ikili karşılaştırma testi sonucunda; Asparjin, Losin, İzolosin, Tireonin, Triptofan, Argininosukinik Asit, Beta Alanin ve Hidroksilizin ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ($p<0,05$).

Yapılan analiz sonucuna göre; anjiyografi sonrası grubundaki Asparjin, Losin, İzolosin, Tireonin, Triptofan, Argininosukinik Asit, Beta Alanin ve Hidroksilizin değerlerinin ortalamaları anjiyografi öncesi grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.3).

Anjiyo öncesi ve sonrası gruplarda anlamlı düzeyde çıkan bütün aminoasitler anjiyo sonrasında düşük çıkmıştır.



Şekil 4.3. Anjiyo Öncesi Gruba göre Anjiyo Sonrası Grupta düşük çıkan aminoasitler

Tüm veriler analiz edildiğinde Kontrol Grubu (Grup 1), Anjiyo Öncesi Grup (Grup 2) ve Anjiyo Sonrası Grupta (Grup 3) ortak olarak anlamlı çıkan aminoasitler Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Bu tabloya göre Asparjin, Losin, İzolosin, Tireonin ve Argininosukinik Asit Kontrol Grubunda (Grup 1) daha yüksek seviyede iken, Angiyografi Öncesi (Grup 2) ve Sonrası (Grup 3) grupta giderek düşmüştür. Hidroksilizin aminoasidi ise Kontrol Grubunda (Grup 1) daha düşük iken Angiyografi Öncesi (Grup 2) ve Sonrası (Grup 3) hasta grubunda daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Anjiyo Sonrasındaki (Grup 3) Hidroksilizin seviyesi Angiyografi Öncesine (Grup 2) göre biraz daha düşük çıkmıştır.

Tablo 4.4. Kontrol grubu (Grup 1), Anjiyo Öncesi Grup (Grup 2) ve Anjiyo Sonrası Grupta (Grup 3) ortak olarak anlamlı çıkan aminoasitlerin sonuçları (µmol/l)

Aminoasitler	**Kontrol (Grup 1)**	**Anjiyografi Öncesi (Grup 2)**	**Anjiyografi Sonrası (Grup 3)**	**Grup 1 ve 2 P**	**Grup 2 ve 3 P**
	Mean±SD	**Mean±SD**	**Mean±SD**		
Asparjin	50,88 ± 23,807	34,386 ± 6,41	30,408 ± 7,121	**0,002 ***	**0,041 ***
Losin	218,456 ± 108,407	168,451 ± 85,247	106,362 ± 25,446	**0,012 ***	**0,006 ***
İzolosin	103,168 ± 55,287	66,067 ± 14,605	57,637 ± 11,83	**0,014 ***	**0,024 ***
Tireonin	125,904 ± 60,761	96,731 ± 23,262	81,422 ± 16,043	**0,032 ***	**0,025 ***
Argininosukinik Asit	0,344 ± 0,099	0,07 ± 0,048	0,042 ± 0,037	**0,001 ***	**0,026 ***
Hidroksilizin	0,132 ± 0,095	0,21 ± 0,116	0,186 ± 0,041	**0,012 ***	**0,013 ***

5. TARTIŞMA

Proteinlerin yapı taşları olan amino asitler metabolik ara ürünler olarak canlılarda merkezi roller oynamaktadır. Kimyasal özellikleri ve kombinasyonları sadece proteinlerin yapısını ve işlevini belirlemekle kalmayan aminoasitler aynı zamanda birçok hayati ve hastalıkla ilişkili metabolik yolları da düzenlemektedir (82).

Çeşitli hastalıklarda vücut sıvılarındaki amino asit seviyelerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Hastalık seyrine bağlı olarak oluşan bu amino asitler farklı metodlarla ölçülebilmektedir. Önemli metabolitler olan amino asitler metabolomik için ilgili bir araştırma hedefidir. Sistem biyolojisinde hızla genişleyen bir alan olan metabolomik; biyo-sıvılarda, dokularda veya hücresel ekstrelerdeki metabolitlerin kapsamlı bir çalışması olup biyobelirteçleri keşfetmek için güçlü bir araçtır (83).

Günümüzde birçok hastalığın patogenezi ve tanısal biyobelirteçleri insandaki vücut sıvılarının metabolomik profili ile keşfedilebilmektedir (84).

KAH'ta farklı veya anormal metabolizma ürünleri oluşabilmektedir. Kalpteki metabolik değişiklikler kan veya kalbe yakın olan biyosıvıların metabolomunda değişikliklere neden olmaktadır (84).

Oluşan bu metabolit değişiklikleri hastalığın patogenezini netleştirmekte olup, çoklu küçük moleküllü metabolitlerin bir kombinasyonu çok önemli tanısal değerler sunabilmektedir. Koroner arter hastalığının çeşitli türleri metabolomik ile doğru bir şekilde tanımlanabildiğinden dolayı bu tür hastalıklarda gereksiz terapiler ve kaynaklar kullanılmadan etkili tedaviler uygulanabilmektedir.

Vücut sıvıları içinde çok iyi bir metabolit havuzu olan plazma, metabolik profilleme için bir kaynak olmuştur (85).

Sıvı kromatografi kütle spektrometrisi, sağlam güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik ile küçük moleküllü metabolitlerin hassas tespiti için en uyumlu tekniği sağlamaktadır (86).

Kalp, bir insanın yaşamı boyunca yaklaşık 4 milyar kez atmakta ve devam eden önemli enerji ihtiyaçlarını karşılamak için sürekli olarak değişen metabolik taleplere uyum sağlamaktadır. Bazı durumlarda kalpte metabolitlerin seviyesi değişebilmekte hatta bozulabilmektedir. Metabolomik çalışmalar kardiyovasküler hastalıklarda

metabolik değişikliklerin meydana geldiğini doğrulamış olup bazı biyobelirteçleri tanımlamıştır (87).

Metabolomiklerin hızlı gelişimi ile dolaşımdaki metabolitler ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki de geniş çapta ilgi görmüştür. Günümüzde kardiyovasküler olaylarla ilişkili bir dizi dolaşımdaki metaboliti tanımlamış olsa da koroner arter hastalarında serum amino asit değişikliklerine odaklanan çalışma sayısı yeterli değildir. KAH'ta protein ve amino asit metabolizması, bağışıklık düzenlemesi, glikoz ve lipid metabolizması sürecin ilerlemesinde önemli etmenlerdir. Ancak anormal protein ve amino asit metabolizması ile KAH arasındaki ilişki tam anlaşılmamış olup bu konu şimdiye kadar yeterince önemsenmemiştir (88).

Amino asitler ile KAH arasındaki ilişkiye ilişkin sistematik çalışmaların azlığı nedeniyle, KAH'ta serum amino asit düzeylerindeki değişikliklerin nedenlerini ve olası mekanizmalarını tartışmak zordur.

Bu çalışma KAH şüphesi olan ve anjiyoya alınan hastaların plazmalarındaki amino asit değişikliklerinin bir profilini sağlamayı ve potansiyel hastalık biyobelirteçlerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla yaptığımız çalışma, KAH'ta anjiyo öncesi ve sonrasında değişen aminoasitlerin tespiti için kapsamlı bir metabolomik değerlendirmeyi ortaya çıkarmak için icra edilmiştir. Bu çalışmayla amino asitler ile KAH arasında bilinmeyen ilişkiye bir nebze olsa da katkı sağlayacaktır.

Yaptığımız bu çalışmada, hastalıkla ilgili değişiklikleri belirlemek ve potansiyel hastalık biyobelirteçlerini taramak için hedefe yönelik metabolomik teknikler kullanarak hastaların plazmasındaki 41 amino asit düzeyi ölçülmüştür. Bu biyobelirteçler, koroner arter hastalığının erken dönemlerinde patofizyolojik sürecini anlamaya yardımcı olabilir ve hastalık risk değerlendirmesi ile tahmini için özel bir öneme sahip olabilmektedir.

Geçmiş dönemden bugüne kadar KAH ile çeşitli amino asitler arasındaki farklı ilişkiler ortaya çıkarılmıştır. Yapılan çalışmalardan birinde, Duke Üniversitesi'nden araştırmacılar KAH hastalarında 15 amino asitlik plazma seviyelerini ölçmüş ve kalp kateterizasyonu için sevk edilen hastalarda dallı zincirli amino asitlerin ve katabolitlerin seviyelerinin kardiyovasküler olayların öngörücüleri olduğunu belirtmişlerdir (89).

Ancak ilgili çalışmada bu 15 amino asidin kantitatif sonuçları yayınlanmamıştır.

Glutamik Asit, esansiyel olmayan bir amino asit olmasına rağmen hemen hemen tüm canlılar tarafından protein biyosentezinde kullanılmaktadır. Yapılan hayvan

çalışmaları ekzojen Glutamik Asidin hipoksik kardiyomiyositleri koruduğunu ve miyokard kontraktürünü azaltmak için mitokondride anaerobik ATP sentezini geliştirdiğini göstermiştir (90). L-Glutamik Asit koroner kalp hastalığı ile yakından ilişkili olan vasküler endotel fonksiyonunun sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. Yüksek serum L-Glutamik Asit seviyeleri, miyokardiyal iskemiye karşı telafi edici bir yanıt olabilmekte ve anaerobik ATP oluşumunu destekleyerek vücudun şiddetli hipoksiye karşı direncini artırabilmektedir. Son çalışmalar, spesifik genetik varyasyonların Glutamik Asit metabolizmasını bozabileceğini ve düşük Glutamik Asit seviyelerinin KVH'ye yol açabileceğini göstermiştir (91).

Yapılan başka bir çalışmada ise Prolin, Lösin/İzolösin, Valin, Metionin, Glutamik asit ve Sitrülinin plazma düzeyleri ölçülmüş ve KAH hastalarında Lösin/İzolösin, Glutamik asit ve Metiyonin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (87). Yapılan bu iki çalışmanın birisinde Glutamik asit değerinin yüksek olması KAH için koruyucu olduğundan dolayı olumlu, diğerinde ise KAH için olumsuz olduğu belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada koroner anjiyoya giren hastalarda Prolin, Lösin/İzolösin, Glutamik Asit değerleri anlamlı derecede düşük, Sitrulin, Valin ve Metiyonin düzeyleri ise anlamlı olmayan ölçüde düşük çıkmıştır. Anjiyo sonrasında ise bu aminoasitlerin seviyesi daha da düşmüştür.

2005 yılında Obeid ve ark. tarafından HPLC ile KAH hastalarının plazmasındaki farklı amino asit seviyeleri çalışılmıştır. Test metodolojisi ve numune sayısı ile sınırlı olarak araştırılan 23 amino asitten sadece Sisteinin KAH hastalarının plazmasında önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir (92). Yaptığımız çalışmada ise iki Sistein molekülünün birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlanmış hali olan Sistin aminoasidi anjiyo hastalarında anlamlı derecede çok yüksek çıkmıştır.

2020 yılında yapılan bir çalışmada KAH'ta koruyucu ilaç tedavisi gören yüksek riskli kişilerde Sistein'in Homosistein'den daha iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir (93).

BCAA (Lösin, İzolösin, Valin) metabolizmasındaki katabolik kusurların, kardiyometabolik hastalıklar için risk faktörlerini temsil eden yüksek plazma BCAA konsantrasyonlarına yol açabileceğini göstermektedir. BCAA seviyelerindeki değişiklikler böbrek yetmezliği, ateroskleroz ve kanser gibi bozukluklarla ilişkilidir (94). Dolaşımdaki BAAC'ler daha önce de KAH'ın önemli belirleyicileri olarak

tanımlanmıştır. Amerikalı kadınlar üzerinde yapılan geniş çaplı bir prospektif çalışmada dolaşımdaki BCAA düzeylerinin uzun vadeli KAH riski ile ilişkili olduğu, büyüklük olarak LDL kolesterol ile karşılaştırılabilir olduğu ortaya çıkmış ve benzer sonuçların Çin popülasyonunda da olduğu gözlenmiştir (95). Yaptığımız çalışmada da Lösin ve İzolösin değerleri anjiyoya giren hastalarda anlamlı derecede düşük, Valin ise anlamlı olmayan ölçüde düşük bulunmuş ve bu amino asitlerin KAH ile ilişkili olabileceği fikri oluşmuştur.

Son dönemlerde yapılan başka çalışmalarda da plazmadaki Lösin, İzolösin ve Valin gibi dallı zincirli amino asitlerin (BCAA) seviyeleri ile metabolik bozuklukların oluşumu arasında pozitif korelasyonlar bildirilmiştir (96). Yapılan çalışmaya göre yüksek serum BCAA seviyeleri, yüksek bir kardiyometabolik riske işaret ettiği, bu nedenle BCAA'lerin aterosklerozun önlenmesini de etkileyebileceği ve koroner olay riski taşıyan belirli bireyler için yeni bir terapötik strateji sunabileceği bildirilmiştir.

BCAA'nın son yıllarda yapılan birtakım metabolomik çalışmalarda insülin direncinde hem biyobelirteç hem de birer efektör olarak yer alabileceği ve bu durumunda KAH risk faktörleri arasındaki diyabetin gelecekte gösterebileceği gelişimin tahmini için kullanılabileceği gösterilmiştir. Geçmişteki araştırmalarda, dolaşımda artan seviyelerdeki BCAA'nın, glikoz intoleransının haricinde, ayrıca diğer KAH risk faktörleri ile de bağımsız olarak ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda KAH risk faktörlerinden insülin direncinin ve obezitenin diyet yoluyla alınan BCAA seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (97).

Daha önce yapılan çalışmalarda Homosistein, Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA), L-Sitrülin ve L-Arjininin arteriyel endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerini ve bunların KAH riski ile olan ilişkileri incelenmiş olup, Homosistein ve ADMA'nın KAH'ta yüksek seviyede olduğu, endotel fonksiyonunun korunması için L-Sitrülin'in önemli olduğu belirlenmiştir (98). Yaptığımız çalışmada ise anjiyo hastalarında Arjinin seviyesi anlamlı şekilde, Sitrülin seviyesi ise anlamlı olmayan şekilde düşük çıkmıştır. Bazı çalışmalarda aterosklerozu ve ilgili komplikasyonları olan hastalar L- Arjinin uygulamasından fayda gösterirken, diğerlerinde göstermemiştir. L- Arjinin'in optimum oral dozajı, NO ile ilişkili işlev bozukluğu ile ilişkili bu ve diğer hastalıklarda da belirlenmemiştir. L- Arjinin'in tartışmalı etkileri, muhtemelen, NOS inhibitörleri olan bileşikler üretebilen, hastalar ve metabolizmaları arasındaki farklılıklardan

kaynaklanmaktadır. L- Arjinin'den fayda görecek ve görmeyecek bireyleri belirlemeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (96).

Yong Fan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kararsız anginada bağışıklık sistemi aktivasyonu ve inflamasyon ile yakından ilişkili olan Triptofan yüksek çıkarken Aspartik Asit düşük çıkmıştır (99). Triptofanın saptanmasıyla UA'da inflamasyon ve bağışıklık aktivitesi seviyeleri artmış olup, azalmış Aspartik Asit seviyesi ise UA'da yüksek miyokardiyal hasar riskini oluşturmuştur. Aynı çalışmada AMI'de Triptofan-Arjinin-Lösin yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar aktive amino asit biyosentezinin AMI için bir gösterge olduğunu kanıtlamıştır. Triptofan ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise azalan plazma Triptofan seviyeleri çeşitli hastalık durumları ile ilişkili bulunmuş ve aterosklerotik plakları olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum Triptofan seviyeleri tespit edilmiştir (96). Bizim yaptığımız çalışmada ise Triptofan seviyesi Zaric ve ark. (2020) yaptığı çalışmayla parelel çıkmış fakat Yong Fan ve ark. (2016) yaptığı çalışmanın tersine düşük çıkmış olup Arjinin, Jösin ve Aspartik Asit ise paralel şekilde düşük çıkmıştır. Triptofan takviyesinin kardiyovasküler sağlığı iyileştirmek için terapötik (veya önleyici) bir stratejiyi temsil edip edemeyeceğini anlamak için daha fazla çalışma gereklidir.

Murr ve arkadaşları, KAH hastalarında yüksek serum L-Fenilalanin ve L-Tirozin düzeylerinin immün aktivasyon ve inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (100). Artmış plazma Tirozin seviyeleri insüline dirençli durumlarla ilişkilendirildiği için bu reaksiyonun vasküler hastalık için potansiyel bir klinik bağlantısı olabilir. Yaptığımız çalışmada kontrol grubuna göre Anjiyo hastalarında Tirozin seviyesi düşük çıkmıştır. Ancak bir proinflamatuvar etkenin aktivitesi, proteinin mutlak seviyelerinden ziyade hastalık patogenezi ile daha ilgili olduğundan hem proteinin hem de aktivitesinin ölçümü daha faydalı bilgi sağlayacaktır (101).

Chao Xuan ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada KAH başlangıç aşamasında hastaların serumunda amino asid seviyelerine bakılmıştır. Buna göre hastalık durumuyla ilişkili sekiz serum amino asidi tanımlanmıştır (88). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yedi amino asidin (L-Arjinin, L-Metionin, L-Tirozin, L-Serin, L Aspartik asit, L-Fenilalanin ve L-Glutamik asit) serum seviyelerinin arttığı ve bir amino asidin (4-Hidroksiprolin) azaldığı tespit edilmiştir. Doğrulama aşamasından elde edilen sonuçlar, 4-Hidroksiprolin serum düzeylerinin MI hastalarında (9.889 ± 3.635 μg/mL)

kontrol grubuna göre (16.433 ± 4.562 µmol/L, $p < 0.001$) önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiş olup, yüksek serum 4-Hidroksiprolin düzeylerinin MI için bağımsız bir koruyucu faktör olduğu gösterilmiş ve MI hastalarında serum 4 Hidroksiprolin seviyeleri ile kardiyak troponin I arasında anlamlı negatif korelasyon görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışma ise Chao Xuan ve ark. (2021) yaptığı çalışmanın tersine Arjinin, Serin, Aspartik Asit, Fenilalanin ve Glutamik Asit anlamlı şekilde düşük, Metiyonin ve Tirozin anlamlı olmayan şekilde düşük çıkarken, Hidroksiprolin ise anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Çalışmamızda yüksek çıkan Hidroksiprolin seviyesi belki de hastalarımızı MI'dan kurtarmıştır.

2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise akut koroner sendromlu hastalardaki plazma Arjinin, Sitrülin ve Ornitin seviyeleri stabil anjina pektorisli hastalara göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur (102). Bizim yaptığımız çalışmada ise kontrol grubuna göre Anjiyo hastalarında Arjinin (anlamlı), Sitrülin (anlamlı olmayan) ve Ornitin seviyeleri (anlamlı olmayan) seviyeleri düşük bulunmuştur.

Elde edilen farklı verilerde Sitrat, Glisin, Histidin, Serin, Ornitin, Prolin, Hidroksiprolin, Sarkosin aminoasitlerinin akut Aort Diseksiyonu (AD) hastalarındaki seviyelerinin KKH hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde Sitrat, GABA, Sistein ve Glutamat seviyelerinin de KKH'na sahip olanlarla karşılaştırıldığında AD hastalarıyla anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmüştür (103). Bizim yaptığımız çalışmada Glisin, Histidin, Serin, Ornitin ve Prolin seviyeleri anlamlı çıkmasa da Kontrol Grubunda daha yüksek olduğu, Anjiyo Öncesi Grupta daha düşük olduğu ve Anjiyo Sonrası Grupta ise bu aminoasitlerin daha da düştüğü tespit edilmiştir. Kontrol Grubu ile Anjiyo Öncesi Grup arasında anlamlı fark bulunan Hidroksiprolin ise Anjiyo Öncesi Grupta daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir.

2018 yılında yapılan bir çalışmada değişen Asparagin ve Glutamat seviyelerinin KAH ve Tip 2 diyabet arasındaki ilişki incelenmiş olup yapılan çalışmada yüksek Glutamat ve azalan Asparajin seviyeleri hem KAH ve hem de Tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (104). Yani bu hastalıklardan önce Asparagin ve Glutamat seviyelerinde ciddi değişimler gözlenmektedir. O yüzden bu hastalıkların gidişatında Asparagin ve Glutamat seviyeleri takip edilebilir. Bizim yaptığımız çalışmada ise Anjiyo hastalarında

Asparajin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş olup bu çalışmayla paralel çıkmıştır.

Yaptığımız çalışmada Glisin açısından anlamlı olmayan sonuçlar elde edilse de kontrol grubuna göre Anjiyo hastalarında Glisin değeri çok düşük çıkmıştır. Glisin kardiyovasküler sağlık için önemli olan bir aminoasit olup hücre sinyal yolları da dahil olmak üzere çok çeşitli süreçlerde dikkate değer roller oynar. İskemik olayları takip eden çok çeşitli patolojilerde önemli roller oynayan ve lipid durumunu düşürmedeki rolü bilinen Glisinin insanlara takviyesinin özellikle iskemik olayları takiben bazı hastalara terapötik bir fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (96).

2018 yılında yapılan bir araştırmada Glisin, Sistein, Alanin, Lösin, Glutamat ve Glutaminin esas olarak hücresel trigliserit metabolizmasının modülasyonu yoluyla makrofaj aterojenitesini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiş olup, Glisin ve Lösinin anti-aterojenik özellikleri ve Glutaminin pro aterojenik etkileri de in vivo olarak doğrulanmıştır (105). İlgili araştırmada Lösin ve Glisin trigliseritten zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) alımını ve trigliserit biyosentez hızını engelleyerek makrofajlarda trigliserit birikimini önemli ölçüde önlerken, Glutaminin zıt etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada anjiyo hastalarında Lösin anlamlı derecede, Glisin ve Glutamin ise anlamlı olmayan derece düşük çıktığı görülmektedir. Bu sonuca göre düşük seviyede olan Lösin ve Glisin belki de anti-aterojenik etki gösteremediği için KAH hastalarında koroner darlığa giden süreci engellemede yetersiz kalmıştır. Lösin ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda KAH ve AMI hastalarında Lösin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (87). Yapılan farklı araştırmalarda elde edilen verilerde spesifik amino asitlerin, bilhassa lösin'in kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu mekanizmada önemli rollere sahip oldukları net olarak gösterilmiştir (94).

Yaptığımız çalışmada ayrıca Taurin açısından anlamlı olmayan sonuçlar elde edilse de (Kontrol ve hasta grubunda birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir) aslında dünya çapında epidemiyolojik çalışmalar, Taurin alımının KVH önlemede yararlı etkilerini de ortaya koymuştur. İnsan ve hayvan verilerine dayanarak Taurin umut verici bir besin takviyesi olarak kabul edilmektedir. Taurin klinik değerlendirme açısından konjestif kalp yetmezliği için onaylanmıştır (96). 2020 yılında yapılan çalışmaya göre insanlarda anti-inflamatuvar etkilere sahip olan Taurin kan basıncı regülasyonu ve

yüksek seviyelerde koroner kalp hastalığına karşı koruma sağlayabildiği ortaya çıkmıştır (106).

Yapılan bu çalışmaların hepsi aminoasitlerin metabolizmada ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar kardiyovasküler hastalıklar açısından gerek tanısal gerekse tedavi açısından umut verici sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte her bir aminoasidin farklı izoformları için gerek halen spesifik inhibitörlere sahip olmamamız gerekse halen bilinmeyen birçok bilginin olmasından dolayı birçok soru yanıtsız kalmaktadır. Bu durumda aminoasitlerin gözlemlenen belirli etkilerden hangi izoformların sorumlu olduğunu bilmediğimiz için anlayışımızı sınırlandırmaktadır.

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere bazı aminoasitler dışında KAH için bir aminoasidin yüksek veya düşük çıkmasına bakarak ilgili amino asit hakkında olumlu veya olumsuz yorumda bulunmak doğru değildir. Çünkü aynı hastalık grubunda bazı çalışmalarda yüksek çıkan aminoasit başka çalışmada düşük çıkabilmektedir. Yüksek çıkan ve kötü gibi görünen bir amino asit belki de bir uyarı olarak yükselmektedir. Düşük çıkan aminoasit ise belki o hastalığa bağlı olarak metabolik anlamda az üretiliyor olabilir. Bu gibi durumları tam olarak anlamak için hücresel ve deneysel bazda daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Çalışmanın Sınırlamaları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır.

İlk olarak; finansman nedenleriyle, tüm amino asitlerin profillenmesi yapılamadı. Diğer amino asitler ile KAH arasındaki ilişkinin daha büyük örneklemli çalışmalarla doğrulanması gerekiyor.

İkincisi; amino asit tayininin daha sağlıklı yapılabilmesi için taze numuneler gerekmektedir.

Üçüncüsü; koroner anjiyografi sonuçları ile amino asit metabolizması arasında değerlendirme yapılmadı.

Dördüncüsü; KAH belirti ve semptomları olmayan sağlıklı kontrollerde koroner anjiyografi yapılamadığı için bu kişilerde anjiyo sonrasında amino asit değişimi araştırılamadı.

Beşincisi; Çalışma bütçesinin azlığından dolayı araştırmaya dahil edilen hasta sayısının az olması.

Hayvan modellerinden yararlanan ileri klinik çalışmalara ve temel çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

KAH'ta kalpteki metabolik değişiklikler plazma metabolomunda değişikliklere neden olmaktadır. Oluşan bu metabolit değişiklikleri hastalığın patogenezini netleştirmekte olup çok önemli tanısal değerler sunabilmektedir. Bu tanısal değerler sayesinde gereksiz terapiler ve kaynaklar kullanılmadan etkili tedaviler uygulanabilmektedir.

LC-MS/MS yöntemi 41 amino asidin tespit edildiği bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre; kontrol grubuna kıyasla anjiyo hastalarında Arjinin, Asparjin, Aspartik Asit, Glutamik Asit, Losin, İzolosin, Alloizolosin, Lizin, Fenilalanin, Proline, Serin, Tireonin, Argininosukinik Asit, Gamma-Amino-Bütirik Asit ve Tiyaprolin değerleri anlamlı düzeyde daha düşük bulunurken; Hidroksilizin, Hidroksiprolin, Sistin ve Etanolamin değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Anjiyografi sonrasında Asparjin Losin, İzolosin, Tireonin, Triptofan, Argininosukinik Asit, Beta Alanin ve Hidroksilizin değerleri anlamlı düzeyde daha da düşmüştür. Özellikle kontrol grubuna göre anjiyo öncesinde daha düşük bulunan Argininosukinik Asit, Asparjin, Losin, İzolosin ve Tireonin anjiyo sonrası anlamlı düzeyde daha da düşmüştür.

Elde ettiğimiz sonuçlar literatür bulgularını destekleyecek mahiyette olup kardiyovasküler hastalıklarda aminoasit profilinin önemini bir kez daha göstermiştir. Bu çalışma ile elde edilen verilerle serbest aminoasit profilinin KAH tanı ve tedavisinde kullanılabilir potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak KAH'ta etkili olan aminoasitlerin ayrıca diyette yer alabilirliği de anlaşılmış olup bu çalışmamız ilgili alanda yapılacak olan başka çalışmalara bir ön hazırlık olmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001; 29(1):8-19.
2. Lilly LS, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine Vol. 2. Amsterdam; Elsevier Health Sciences: 2012.
3. Özkan AA. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. Türk Kardiyol Dern Arş 2013; 41(1):1-3.
4. White, P. D. Angina pectoris: historical background. In: Angina Pectoris. Vol. 1. New York: Medcom Publishing Group;1974.
5. Zhou B, Xiao JF, Tuli L, Ressom HW. LC-MS-based metabolomics. Molecular BioSystems 2012; 8(2):470-481.
6. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology. 10th edition. Amsterdam; Elsevier publition; 2017.
7. www.who.int, Erişim Tarihi: 04.03.2016
8. www.saglik.gov.tr., Erişim Tarihi: 24.03.2016
9. Türkiye İstatistik Kurumu, (TÜİK), Ölüm Nedeni İstatistikleri 2018.
10. http://www.tuik.gov.tr/, (Erişim tarihi: 01.11.2020.)
11. Onat A, Aydın M, Köroğlu B, Örnek E, Altay S, Çelik ve ark. TEKHARF 2011 taraması: Ölümler ve uzun vadeli takipte performans. Arch. Turk. Soc. Cardiol 2012; 40:117-121.
12. Onat A, Uğur M, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H, ve ark. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. Türk Kardiyol Dern Arş 2012; 38(3):159-163.
13. Sarıoğlu A. Batmaz G. Konjenital kalp hastalıkları. Öztürk E, Hatemi H ed. In: Kardiyoloji. İstanbul: Yüce Yayım; 1998. s.385-436.
14. www.tkd- online.org, Erişim Tarihi: 25.07.2016.
15. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, Hoffman U, Nasir K, Abbara S et al. 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 2016; 134(3):201-211.
16. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renné T, et al. Structural basis of calcification inhibition by α2-HS glycoprotein/fetuin-A: formation of colloidal calciprotein particles. Journal of Biological Chemistry 2003; 278(15):13333-13341.
17. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. New England journal of medicine 2009; 360(10):961-972.
18. Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, Ruano S, Mehta VS, Rosenthal M, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study. Clinical cardiology 2017; 40(9):752-758.

19. Writing Committee Members, Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjami EJ, Budoff MJ, et al. 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 2010; 122(25):2748-2764.
20. Crea F, Camici PG, De Caterina R, Lanza GA. 14 Chronic Ischaemic Disease Heart. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2006; 391.
21. National Institutes of Health. Morbidity & mortality: 2012 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Retrieved May 2012. p.15.
22. Han SH, Bae JH, Holmes Jr DR, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. European heart journal 2008; 29(11):1359-1369.
23. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. Jama 2006; 295(12):1404-1411.
24. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes. American heart journal 2008; 155(2):375-381.
25. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: the ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). Journal of the American College of Cardiology 2012; 59(7):655-662.
26. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. New England journal of medicine 2007; 356(15):1503-1516.
27. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. Journal of the American College of Cardiology 2003; 42(7):1161-1170.
28. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. Journal of the American College of Cardiology 2010; 55(24):2736-2742.
29. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2007; 115(21):2722-2730.
30. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2007; 115(21):2722-2730.
31. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. Journal of the American College of Cardiology 1996; 27(5):1007-1019.

32. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. Circulation 2012; 126(22):2565-2574.
33. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. International journal of cardiology 2007; 118(1):41-47.
34. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. Circulation 2010; 121(21):2317-2325.
35. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. Texas Heart Institute Journal 2013; 40(1):17.
36. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal 2013; 34(39):3035-3087.
37. Reıner Ž, Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Revista Española de Cardiología 2011;64.12:1168.
38. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. Bmj 2010; 341.
39. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Erratum: Third universal definition of myocardial infarction (Journal of the American College of Cardiology (2012) 60 (158-98. Journal of the American College of Cardiology 2013; 61(5):598.
40. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. PLoS medicine 2010; 7(6):1000286.
41. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. Circulation 2012; 125(2):233-240.
42. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. European Heart Journal 2003; 24(6):532-540.
43. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)(vol 33, pg 1635, 2012). European Heart Journal 2012; 33(17):2126-2126.

44. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. Atherosclerosis 2011; 219(2):917-924.
45. O'Mahony MS, Sim MV, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. Age and ageing 2003; 32(5):519-524.
46. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. Journal of the American College of Cardiology 2009; 54(17):1561-1575.
47. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. Accf/acr/scct/scmr/asnc/nasci/scai/sir 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the american college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group, american college of radiology, society of cardiovascular computed tomography, society for cardiovascular magnetic resonance, american society of nuclear cardiology, north american society for cardiac imaging, society for .... Journal of the American College of Cardiology 2006; 48(7):1475-1497.
48. Cohn PF, Fox KM, With the Assistance of, Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 2003; 108(10):1263-1277.
49. Mann DL., Zipes PD, Libby P, Bonow OR, Braunwald E. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografik görüntüleme. In:Braunwald Kalp Hastalıkları. Sekizinci baskı. Ankara: Nobel; 2008. s.423.
50. Oetgen ME, New G, Moussa I, Balter S, Collins M, Iyer S, et al. Procedural costs of digital vs. analog archiving of diagnostic cardiac catheterizations. Catheterization and cardiovascular interventions 2000; 49(3):246-250.
51. Scanlon P, Faxon D, Audet E, Beasley J. ACC/AHA 2002 guidelines update fort he manegemant of patients with USAP and NSTEMİ- summary article. A report of American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidlines J Am Coll Cardiol 2002; 40:1366.
52. Mann DL, Zipes PD, Libby P, Bonow OR, Braunwald E. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografik görüntüleme. In:Braunwald Kalp Hastalıkları. Sekizinci baskı. Ankara; Nobel 2008: s.426.
53. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. Catheterization and cardiovascular diagnosis 1989; 16(1):3-7.
54. Kiemeneij F, Jan Laarman G. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. Catheterization and cardiovascular diagnosis 1993; 30(2):173-178.
55. Louvard Y, Kumar S, Lefevre T. Percentage of transradial approach for interventional cardiology in the world and learning the technique. In Annales de Cardiologie et D'angeiologie 2009 October; 58(6):327-332.
56. Cooper CJ, El-Shiekh RA, Cohen DJ, Blaesing L, Burket MW, Basu A, et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: a randomized comparison. American heart journal 1999; 138(3):430-436.
57. Moscucci M. Radial Artery Approach. In: Grossman and Baim's Cardiac Catheterization Angiography, and Intervention. Eighth edition. Philadelphia; Lippincott: 2014. p.188.

58. Mann DL, Zipes PD, Libby P, Bonow OR, Braunwald E. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografik görüntüleme. In:Braunwald Kalp Hastalıkları. Sekizinci baskı. Ankara; Nobel: 2008. s.454.
59. Groves EM, Stinis CT. Coronary Stenting: Practical Considerations, Equipment Selection, Tips and Caveats. Textbook of Interventional Cardiology E-Book: 2019. p.223.
60. Moscucci M. Radial Artery Approach. In: Grossman and Baim's Cardiac Catheterization Angiography, and Intervention. Eighth edition. Philadelphia; Lippincott; 2014. p.173.
61. Nelson DL, Cox MM. Biyokimyanın Temelleri. Ankara; Palme Yayıncılık: 2005. s.116-118.
62. Bingöl G. Proteinler. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları 1972; 30.
63. Murray K, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ. Harper's illustrated biochemistry. New York;Citeseer: 2009. s.38.
64. Keha EE, Küfrevioğlu Öİ. Biyokimya. 8. Baskı. Ankara;Aktif Yayınevi: 2011. s.35-36, 54-55.
65. İbaoğlu K, Önal A. Uygulamalı Biyokimya. Tokat; Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Yayınları: 2004. s.42-354.
66. Biyoloji Çalısalım: Organik Bileşikler: Proteinler, Biyoloji Çalışalım: Organik Bileşikler: Proteinler (biyolojiden.blogspot.com).
67. Costa, G. Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases. Cancer Research 1977; 37(7):2327-2335.
68. Jakubke HD, Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie 1982.
69. Plimmer RHA, Hopkins FG. The chemical composition of the proteins. In: Monographs on biochemistry. Part I. Analysis. London; Longmans, Green, and co.: 1908.
70. Strecker A. On the artificial formation of lactic acid and a new body homologous to Glycocoll. Justus Liebig's Annalen der Chemie 1850; 75 (1): 27-45.
71. Deutsche Chemische Gesellschaft. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Vol. 11. Deutschland; Verlag Chemie: 1888.
72. Jakubke HD, Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie 1982.
73. https://aminoacidsguide.com/2019.
74. Greenstein JP, Winitz M. Chemistry of the Amino Acids. Florida; Robert E. Krieger Publishing Company:1961.
75. http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/012930.xml?f=templates$fn=default. ht m$3.0
76. Belitz HD, Grosch W, Schieberle P. Gıda Kimyası Ders Kitabı. 5. baskı. Berlin / Heidelberg / New York; Springer-Verlag:2001.p.33.
77. Hans B, Wolfgang W. Lehrbuch der Organischen Chemie. Deuchland; Hirzel Verlag:1998. p.823.
78. Jakubke HD, Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie 1982.
79. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart, R. J. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (12).
80. Ahmed SDH, Karira KA, Ahsan S. Role of L-carnitine in male infertility. JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association 2011; 61(8):732.
81. Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. Folia medica 2005; 47(1): 26-30.

82. Mirzaei H, Suarez JA, Longo VD. Protein and amino acid restriction, aging and disease: from yeast to humans. Trends in Endocrinology & Metabolism 2014; 25(11):558-566.
83. Hollywood K, Brıson DR, Goodacre R. Metabolomics: current technologies and future trends. Proteomics 2006; 6(17):4716-4723.
84. Cheng ML, Wang CH, Shiao MS, Liu MH, Huang YY, Huang CY, et al. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics. Journal of the American College of Cardiology 2015; 65(15):1509-1520.
85. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. Nature 2009; 457(7231):910-914.
86. Huang Q, Tan Y, Yin P, Ye G, Gao P, Lu X, et al. Metabolic characterization of hepatocellular carcinoma using nontargeted tissue metabolomics. Cancer research 2013; 73(16):4992-5002.
87. Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Crosslin DR, Haynes C, et al. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events. Circulation: Cardiovascular Genetics 2010; 3(2):207-214.
88. Xuan C, Li H, Tian QW, Guo JJ, He GW, Lun LM, et al. Quantitative Assessment of Serum Amino Acids and Association with Early-Onset Coronary Artery Disease. Clinical Interventions in Aging 2021; 16:465.
89. Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too?. Current biology 2017; 27(14):713-715.
90. Bittl JA, Shine KI. Protection of ischemic rabbit myocardium by glutamic acid. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 1983; 245(3):406-412.
91. Qi L, Qi Q, Prudente S, Mendonca C, Andreozzi F, Di Pietro N, et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. Jama 2013; 310(8):821-828.
92. Obeid. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between UK Indian Asian and Caucasian men. International journal for vitamin and nutrition research 2005; 75(4):267-273.
93. Lima A, Ferin R, Fontes A, Santos E, Martins D, Baptista J, et al. Cysteine is a better predictor of coronary artery disease than conventional homocysteine in high-risk subjects under preventive medication. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2020; 30(8):1281-1288.
94. Harper AE, Mıller R, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism. Annual review of nutrition 1984; 4.1:409-454.
95. Tobias DK, Lawler PR, Harada PH, Demler OV, Ridker PM, Manson JE, et al. Circulating branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a prospective cohort of US women. Circulation: Genomic and Precision Medicine 2018; 11(4): e002157.
96. Zaric BL, Radovanovic JN, Gluvic Z, Stewart AJ, Essack M, Motwalli O, et al. Atherosclerosis linked to aberrant amino acid metabolism and immunosuppressive amino acid catabolizing enzymes. Frontiers in Immunology 2020; 11.
97. Rom O, Aviram M. It is not just lipids: proatherogenic vs. antiatherogenic roles for amino acids in macrophage foam cell formation. Current opinion in lipidology

2017; 28(1)85-87.
98. Zhang SY, Xuan C, Zhang XC, Zhu J, Yue K, Zhao P, et al. Association Between MTHFR Gene Common Variants, Serum Homocysteine, and Risk of Early-Onset Coronary Artery Disease: A Case–Control Study. Biochemical genetics 2020; 58(2):245-256.
99. Fan Y, Li Y, Chen Y, Zhao YJ, Liu LW, Li J, et al. Comprehensive metabolomic characterization of coronary artery diseases. Journal of the American College of Cardiology 2016; 68(12):1281-1293.
100. Murr C, Grammer TB, Meinitzer A, Kleber ME, März W, Fuchs D. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: the ludwigshafen risk and cardiovascular health study. Journal of amino acids, 2014.
101. Sharma K. Myeloperoxidase activity and oxidized amino acids as biomarkers in chronic kidney disease and coronary artery disease. American journal of nephrology 2017; 46(1):71-73.
102. Zhang S, Zhang S, Wang H, Wu W, Ye Y. Arginine methylation dysfunction increased risk of acute coronary syndrome in coronary artery disease population: A case-control study. Medicine 2017; 96(7).
103. Wang L, Liu S, Yang W, Yu H, Zhang L, Ma P, et al. Plasma amino acid profile in patients with aortic dissection. Scientific reports 2017; 7(1):1-9.
104. Ottosson F, Smith E, Melander O, Fernandez C. Altered asparagine and glutamate homeostasis precede coronary artery disease and type 2 diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2018; 103(8):3060-3069.
105. Grajeda-Iglesias C, Aviram M. Specific amino acids affect cardiovascular diseases and atherogenesis via protection against macrophage foam cell formation. Rambam Maimonides medical journal 2018; 9(3).
106. Qaradakhi T, Gadanec LK, McSweeney KR, Abraham JR, Apostolopoulos V, Zulli A. The anti-inflammatory effect of taurine on cardiovascular disease. Nutrients 2020; 12(9):2847.

EK.3. Orjinallik Raporu ve Beyan Formu 2

İsmail Yarcan Tez

ORİJİNALLİK RAPORU

%17	%15	%2	%7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%3
2	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%3
3	acikerisim.harran.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
4	silo.tips İnternet Kaynağı	%1
5	dspace.akdeniz.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
7	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	%1
8	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1