

**T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE
KORONER BYPASS AMELİYATI OLAN
HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISI VE
PLAZMASINDA SERBEST AMİNO ASİT
PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

**MEHMET ENEŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU**

ŞANLIURFA

2019

**T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE
KORONER BYPASS AMELİYATI OLAN
HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISI VE
PLAZMASINDA AMİNO ASİT PROFİLİNİN
İNCELENMESİ**

**MEHMET ENEŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU**

Bu tez hiçbir kurum tarafından desteklenmemiştir.

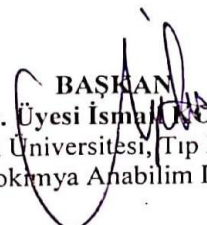
ŞANLIURFA

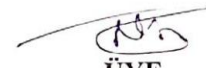
2019


T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Mehmet ENEŞ'in hazırladığı "Koroner Arter Hastalığı Nedeniyle Koroner Bypass Ameliyatı Olan Hastaların Perikardiyal Sıvısı ve Plazmasında Serbest Aminoasit Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışması 11/06/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN
Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi


ÜYE
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi


ÜYE
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ
Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 20.10.2019 tarih ve 20.19.110.105... sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca hertürlü destek, tecrübe, engin bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU'ya;

Tez çalışmam boyunca katkı ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL hocama;

Ayrıca Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı başkanı olan Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR hocama;

Yeri gelince arkadaşlık yeri gelince abilik yapan, tezimi yazma aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve iyiki tanıdığım dediğim Uzm. Dr. Evren GÜMÜŞ hocama;

Yüksek lisans eğitimime başladığımdan bu yana yanımda olan, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Hasine YEL arkadaşşıma;

Çalışma için gerekli olan numunelerin toplanmasında emeği geçen Öğr. Gör. Reşat DİKME hocama;

Aynı zamanda tez çalışmam boyunca yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım Uzm. Derya AKÇİÇEK, Uzm. İlyas POLAT Öğr. Gör. Ebru TEMİZ ve Uzm. Özgür YÜKSEKDAĞ'a;

Ayrıca eğitimim süresince yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Mehmet ENEŞ

2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLO DİZİNİ	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ÖZET	viii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner arter hastalığı	3
2.1.1. Angina pektoris tanımı	5
2.1.2. Angina pektoris tipleri ve özellikleri	5
2.1.3. Akut koroner sendromu	6
2.1.4. Miyokart infarktüsü	7
2.2. Koroner arter hastalığının teşhisi ve tedavisi	8
2.3. Perikardın anatomisi ve histolojisi	9
2.3.1. Perikard sıvısı (PS)	10
2.4. Metabolomiks	12
2.4.1. LC-MS/MS prensibi	13
2.4.2. Amino asitler	14
2.5. Kardiyovasküler hastalıklarda ve aterosklerosis gelişiminde amino asitlerin rolü	15
2.6. Kardiyovasküler hastalık (KVH) riski için biyomarker olarak dallı zincirli amino asitler	16
2.7. Makrofaj köpük hücre formasyonunda aminoasitlerin rolü ve aterosklerosis gelişiminde temel özellikleri	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Gereç	19
3.2. Yöntem	19
3.2.1. Çalışılacak hastaların belirlenmesi	19
3.2.2. Perikardiyal sıvı ve plazmanın elde edilmesi	20
3.2.3. Numunelerin amino asit parametresi için hazırlanması	20
4. BULGULAR	22
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	34
6. KAYNAKÇA	40
7. EKLER	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Anjina pektorisin çeşitleri	6
Şekil 2.2. Perikard anatomisi	10
Şekil 2.3. Perikardiyum tabakaları	12
Şekil 2.4. MS/MS Prensibi	14
Şekil 2.5. Aminoasitlerin yapısı	15
Şekil 2.6. Amino Asitler, Lipid Metabolizmasının Düzenlenmesiyle Makrofaj Köpük Hücreleri Oluşumunu Etkiler	18
Şekil 3.1. LC-MS/MS analiz parametreleri	21
Şekil 3.2. LC-MS/MS analiz parametrelerinin pik görüntüsü	21
Şekil 4.1. Perikardiyal sıvı genel aminoasit analiz sonuçları	24
Şekil 4.2. Plazma genel aminoasit analiz sonuçları	25
Şekil 4.3. Kontrol grubu genel aminoasit analiz sonuçları	26
Şekil 4.4. Metabolik aminoasitler-1 analiz grafikleri	27
Şekil 4.5. Metabolik aminoasitler-2 analiz grafikleri	27
Şekil 4.6. Metabolik aminoasitler-3 analiz grafikleri	28
Şekil 4.7. Metabolik aminoasitler-4 analiz grafikleri	28
Şekil 4.8. Metabolik aminoasitler-5 analiz grafikleri	29
Şekil 4.9. Metabolik aminoasitler-6 analiz grafikleri	29
Şekil 4.10. Metabolik aminoasitler-7 analiz grafikleri	30
Şekil 4.11. Esansiyel aminoasitler-1 analiz grafikleri	30
Şekil 4.12. Esansiyel aminoasitler-2 analiz grafikleri	31
Şekil 4.13. Non-Esansiyel aminoasitler-1 analiz grafikleri	32
Şekil 4.14. Non-Esansiyel aminoasitler-2 analiz grafikleri	32

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Perikard sıvısında transuda ve eksuda ayrımı kriterleri.....	11
Tablo 4.1. Aminoasitler analiz tablosu (P değerleri)	23



SİMGELER ve KISALTMALAR

AD	: Akut Aort Diseksiyonu
AKS	: Akut koroner sendromu
ALA	: Alanin
ARG	: Arjinin
ASN	: Asparajin
ASP	:Aspartik asid
BETA-ALA	: Beta-alanin
BMI	: Vücut kitle indeksi
BY-PASS	: Koroner arter bypass greft
BCAA	: Dallanmış zincirli aminoasit
CA	: Kalsiyum
CİT	: Citamin
CRC	: Kolorektal kanser
ECG- EKG	: Elektrokardiyogram
GABA	: Gama-amino-n-butirik asid
GC	: Gastrik kanseri
GLN	: Glutamin
GLU	: Glutamik asid
GLY	: Glisin
HCT	: Hemotokrit
İLE	: İzolösin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LC	: Akciğer kanseri
LEU	: Lösin
LC-MS-MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi
LYS	: Lizin
MICAB	: Minimal invaziv koroner arter bypass
MET	: Metiyonin
MI	: Akut miyokard infarktüsü
1-MHIS	: 1-Metilhistidin(1-Methylhistidine)
3-MHIS	: 3-Metilhistidin
OH	: Hidroksit
OPCAB	: Pompasız koroner arter bypass cerrahisi
ORN	: Ornitin
PFAA	: Plazma içermeyen serbest aminoasit
PHE	: Fenilalanin
PRO	: Prolin
PS	: Perikardiyal sıvı
PTCA	: Perkütan transluminal koroner anjioplasti
SER	: Serin
TAU	: Taurin
TEKHARF	:Türk erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri

THR	: Threonin
Tip 2 DM	: Şeker hastalığı
TRP	: Triptofan
TYR	: Tirozin
USAP	: Karasız anjina pektoris
VAL	: Valin
WBC	: Lökosit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE KORONER BYPASS AMELİYATI OLAN HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISI VE PLAZMASINDA SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Mehmet ENEŞ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada görülme insidansı hızla artan hastalıklar arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarının tedavisi ile ilgili gelişmeler gün geçtikçe artarken bu hastalık halen ölüm nedeni olarak ilk sıralarda yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde gelişmeler kaydedilirken koroner arter hastalığından kaynaklanan ölümlerin nedeni halen belirlenememiştir. Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinin araştırılmasında, perikardiyal sıvı (PS) kalp dokusuna çok yakın olduğu için PS'nin içeriğinin tespiti oldukça önemlidir. Birçok kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında PS içeriği önemli rol oynamıştır.

Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların teşhis ve tedavisi için yapılacak araştırmalarda PS ile kan dokusunun beraber incelenmesi ve her iki sıvıdaki içeriğin karşılaştırılması yeni markırların geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Bu çalışmada; bypass geçiren hastalardan alınan PS ve plasmadaki serbest aminoasit profili sağlıklı bireylerden alınan plasma ile karşılaştırılarak KAH tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni markırların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada bypass geçiren hastalardan operasyon öncesi alınan plasma örnekleri ile operasyon sırasında alınan perikard sıvı ve sağlıklı bireylerden alınan plasma örneklerinin serbest aminoasit profili LC-MS/MS ile analiz edildi.

Çalışma sonucunda 41 serbest aminoasid incelendi. Kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında carnosin, Arg, Asp, Tyr ve Thr seviyesinin hem hasta plasmasında hemde PS'de anlamlı seviyede düşük olduğu gözlenirken, 1-MHIS, 3-MHIS, 4-oh-proline, Cystine, His, Gly, Lys, Norvaline, glutamic acid, taurin, ortophosphoryletanolamin, arginino succinic acid, izolosin, ve Cystathionine seviyesinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda serbest amino asidlerin KAH tanı ve tedavisinde kullanılma potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Perikardiyal sıvı, Plazma , serbest aminoasit profili, LC-MS/MS

ABSTRACT
INVESTIGATION OF FREE AMINO ACID PROFILE IN PERICARDIAL
FLUID AND PLASMA OF PATIENTS WITH CORONARY BYPASS
OPERATION FOR CORONARY ARTERY DISEASE

Mehmet ENES

Department of Medical Biochemistry, Master Thesis

Coronary artery disease (CAD) is one of the rapidly increasing diseases in the world. While the developments related to the treatment of cardiovascular diseases are increasing day by day, this disease is still the leading cause of death. While the advances in the treatment of cardiovascular diseases progressed rapidly, the cause of deaths due to coronary artery disease has not been determined yet. In the investigation of the pathophysiology of cardiovascular diseases, since the pericardial fluid (PS) is very close to the heart tissue, the determination of the content of PS is very important. PS content plays an important role in the elucidation of the pathophysiology of many cardiovascular diseases.

Therefore cardiovascular research will be made for the diagnosis and treatment of disease, to examine together with the PSA blood tissue and comparison of the content in both liquid may allow the development of new markers.

In this study; The aim of this study is to determine the new markers which can be used in the diagnosis and treatment of CAD by comparing the free amino acid profile of patients with PS and plasmoid from plasma. Pericardial fluid taken during operation with plasma samples taken from patients undergoing bypass surgery and the free amino acid profile of plasma samples from healthy individuals were analyzed by LC-MS/MS. The study revealed 41 free amino acids.

Compared to the control group; Carnosine, Arg, Asp, Tyr and Thr levels were found to be significantly lower in both patient plasma and PS, 1-MHIS, 3-MHIS, 4-oh-proline, Cystine, His, Gly, Lys, Norvaline, glutamic acid, Taurine, The levels of orthophosphoryletanolamine, arginino succinic acid, isoleucine, and Cystathionine were found to be significantly high. As a result of this study, it has been determined that free amino acids have the potential to be used in the diagnosis and treatment of CAD.

Key words: Coronary artery disease, Pericardial fluid, Plasma, amino acid profiling, LC-MS/MS

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) görülme insidansı hızla artmakta olan bir hastalık olarak bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) günümüzde ölüm sebebi olarak ilk sırada yer almaktadır (1). Yapılan araştırmalar doğrultusunda 2020 yılına kadar KVH'a bağlı mortalitenin %28.9'dan %36.3'e yükseleceği tahmin edilmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü bu hastalıkların neden olduğu ölümlerin yakın gelecekte kadınlarda %120 oranında erkeklerde ise %137 oranında artış göstereceğini ileri sürmektedir. KAH oluşan hastalarda tedavi ve önlem için hastalığın moleküler patogenezinin anlaşılması, yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması ve hastalığı önleyici maddelerin tanımlanıp kullanılması gerekmektedir (3).

KVH' da hastalığın teşhisi için kan ve kalp dokusunun yanı sıra perikardiyal sıvının da büyük önem taşıdığı düşünülmektedir. Perikard (perikardiyum) kalbin tamamını saran çift duvarlı fibroseröz kese yapısındadır. Kesedeki çift duvar arasında perikardiyal boşluk içerisinde dinamik değişiklikler gösteren ve fizyolojik olan 15-50 ml perikardiyal sıvı bulunur (4). Mezotel hücreleri tarafından kandan filtre edilerek elde edilen perikardiyal sıvı fosfolipid içerdiği gibi elektrolit içeriğinin plazmaya yakın olduğu bilinmektedir. Perikardiyal sıvının, protein içeriği ise plazmanın 1/3'ü kadar olduğu bilinmektedir (5,6).

Perikardiyal sıvı; miyokardiyal interstisyel sıvı ve lenf drenajından oluşmaktadır. Perikardiyal sıvının boşaltılması; torasik kanal, sağ lenfatik kanal aracılığı ile gerçekleşmektedir. Perikardiyal sıvının küçük moleküllere ve bazı büyük moleküllere geçirgen olduğu bilinmektedir. Perikard immünolojik, parakrin, vazomotor ve fibrinolitik aktiviteye sahip olup perikard mezotelyoması metabolik olarak aktiftir ve eikozanoidler (prostaglandin, tromboksan ve lökotrien) sentezlemektedir. Bu nedenle mezotel hücreleri miyosit yapısı ve fonksiyonunu etkilemektedir (7,8).

Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde kalp dokusuna en yakın yer olan PS'nin incelenmesi önemli olup, PS analizi; çeşitli perikardiyal ve kardiyovasküler hastalıklarda birçok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlamaktadır. Çeşitli

kalp hastalıklarında bazı maddelerin PS konsantrasyonları kalbin patofizyolojisi hakkında bilgi vermektedir (8).

Bir çok hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarında etyopatogenesisinde aminoasit profilindeki etkileşimlerin rolü olabilir. Araştırdığımız kadarıyla koroner arter hastalarında serbest aminoasit profili arasındaki etkileşim konusunda çalışma yapılmamıştır. Bu konuda geniş bir seride çalışma yaparak hem bilime katkıda bulunmayı hemde hastalığın olumsuz etkilerini ortadan kaldırmayı amaçladık (9).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde yıllar boyunca çeşitli moleküler testler geliştirilmiş olsada, koroner arter hastalığının erken tespit edilmesi karşılanmamış bir ihtiyaç olarak kalmaktadır. Bu nedenle, erken Kardiyovasküler hastalıkların tanısını artırabilecek ve klinik davranışını bireysel olarak daha kesin olarak tahmin edebilen yeni, daha spesifik ve uygun maliyetli biyobelirteçlerin keşfi ve geçerliliği önemli bir araştırma hedefidir (9).

Metabolomik, vücuttaki birçok homeostatik sistemi modifiye etme kapasitesine ve sonuç olarak, birçok metabolitin üretimini, kullanımını ve seviyelerini değiştirme kapasitesine sahip olduğu gibi, yeni biyobelirteçler ve terapötik hedeflere dayanan güçlü bir analitik araçtır. Metabolomik bir yaklaşım, biyokimyasal imzaların keşfine ve sonuç olarak, invaziv olmayan örneklerde hasta ve sağlıklı metabolik fenotipler arasındaki farklılıklara izin verebilir (10).

Bu amaçla bu çalışmada; koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarının perikardiyal sıvı ve plazmadaki serbest aminoasit profillerinin LC/MS-MS yöntemiyle incelenerek kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılacak yeni markırların tespit edilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı; atardamarlarda ateroskleroz oluşması sonucu atar damarların daralması nedeni ile meydana gelen hastalık olarak bilinmektedir. Bu hastalığın sonucunda koroner damarlarda kalsiyum (Ca) ve kolesterol gibi zararlı maddeler birikmektedir. Biriken maddelerin zamanla damarlarda meydana getirdiği plak oluşumu sebebiyle tıkanma meydana gelmektedir. Bu tıkanmadan dolayı da kalbin beslenmesi bozulmaktadır. Hastalığın ciddileşmesine bağlı olarak kalbin kasılmasında ve ritminde bazı sorunlar görülebilmektedir. Bu hastalığın zamanında teşhisi ve tedavisi yapılmazsa damarlarda tıkanıklığa, miyokart infarktüsüne ve ölümlerle sonuçlanan biler ritim bozukluklarına neden olabilmektedir (11).

1768'de ilk defa William Heberden tarafından adlandırılan "Angina Pectoris" terimi göğüste kalpten kaynaklı oluşan ağrı olarak tanımlanmıştır. 1910 yılında akut miyokard infarktüsü patogenezi hakkında önemli açıklamalarda bulunan William Osler'den sonra koroner arter hastalığının (KAH) tanı ve tedavisi üzerinde ciddi gelişmeler kaydedilmiştir (9).

Son dönemlerde dünya genelinde görüldüğü gibi ülkemizde de morbiditenin ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında bilinen koroner arter hastalığı; bir veya daha fazla koroner damarın duvarında meydana gelen patolojik değişiklik veya ateroskleroz varlığını içeren bir hatahtır (12). Günümüzde koroner arter hastalığının mortalitesinde ciddi düşüşler gözlenmesine rağmen, bu hastalığa bağlı ölümlerin sayısında bir azalma görülmemektedir (13,14). Bu ölümlerin yaklaşık üçte birinin 35 yaş üstü kroner arter hastası bireylerde meydana geldiği gözlenmektedir (15,16). Son yıllarda bu hastalığın tedavisi ve müdahalesi bypass cerrahisi ve perkütan koroner girişimi ile yapılmaktadır. Bu müdahaleler hastalığın akut gelişiminden daha çok hastanın hayatta kalmasını sağlamaktadır (12).

Halk hastalıklarından biri olarak bilinen koroner arter hastalığının prevalansı dünya genelinde giderek artış göstermektedir.

Koroner arter hastalığının yaygınlığı yaş, cinsiyet, bölge ve şehir durumlarına göre değişim göstermektedir. Kalp hastalığı mortalitesi ekonomi ve sağlık bakımının yüksek olduğu ülkelerde daha az görülürken düşük ve orta gelirli ülkelerde daha fazla görülmektedir (17). WHO'nun elindeki verilere göre koroner arter hastalığına bağlı ölümler yirmi yılda kadınlarda %120, erkeklerde %137 artış gösterecektir (18).

Ülkemizdeki (TEKHARF) Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri çalışmasından elde edilen veriler her yıl neredeyse 230 bin yeni koroner olay gerçekleştiği görülmüştür. Aynı çalışmaya göre kalp hastalıklarından dolayı yılda 160.000 erkek ile 120.000 kadının hayatını kaybettiği görülürken koroner hastalıklara bağlı olarak 66.000 erkek ve 61.000 kadının öldüğü tahmin edilmektedir (19). Bu verilere göre 90'lı yıllardan 2020 yılına uzanan süre zarfında gelişmekte olan ülkelerde %82-89 oranında ölüm artışının olacağı öngörülmektedir (6, 20).

Ateroskleroz ve koroner arter hastalıklarının risk faktörleri değiştirilebilir faktörler ve değiştirilemez faktörler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (21). Değiştirilemez faktörler; ırk, yaş, cinsiyet ve genetik faktörler iken değiştirilebilir faktörleri; diyabet, hipertansiyon, metabolik sendromlar, hiperkolesterolemi, hareketsizlik, sigara, obezite gibi faktörlerdir. Değiştirilebilir risk faktörlerinden olan diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, metabolik sendromlar biyolojik etkenler olmakla birlikte ilaç ile medikasyon, kilo kontrolü ve diyetle kontrol edilebilmektedir. Davranışsal risk faktörlerinden olan sigara içmek, obezite ve hareketsizlik ise sağlıklı yaşam alışkanlıklarının kazanılması ile tamamen kontrol altına alınabilmektedir (22).

Koroner arter hastalıkları;

- Kararsız-kararlı angina pectoris
- Sessiz iskemiler
- Akut miyokard infarktüs (MI)
- Kalp yetersizliği
- Ritim ileti bozuklukları
- Ani ölüm olarak kendini göstermektedir.

2.1.1. Anjina pektoris tanımı

Anjina pektoris kalbi besleyen arterlerin kalbi yeterince besleyememesi sonucu meydana gelen göğüs ağrısı sendromu olarak tanımlanmaktadır (23). Belirtileri; göğüs veya bitişik bölgelerinde daralma, ezilme veya ağrı, nefes darlığı, mide bulantısı veya diğer ağrı biçimleri gibi daha spesifik olmayan semptomlar, miyokardiyal iskeminin neden olduğu miyokardiyal spazmlar olarak bilinmektedir (24). Anjina pektoris bir çok klinik faktörün neden olduğu bilinmektedir. Bu faktörler;

- Miyokardın oksijenlenmesinin azalması
- Kardiyak outputun artması
- Miyokardın oksijen gereksiniminin artması olarak sıralanabilir.

Miyokardın oksijenlenmesinin azalmasının en çok bilinen nedenleri; ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arteritis, polisitemi, arterial kasılmalar (spazm), daralma, soğuk, stres, sigara gibi nedenlerden dolayı spazm olarak kendini göstermektedir. Aynı zamanda aort darlığı sebebiyle koroner arterlerin dolmasında azalma görülürken, anemi (kansızlık) ve hipoksi sebebiyle miyokardın beslenmesinin yeterli olmadığı görülmektedir. Kardiyak outputun artmasının nedenleri olarak; anemi, egzersizler, duygusal ruh hali, aşırı yemek yeme ve hipertiroidizm gösterilmektedir. Miyokardın oksijen gereksiniminin artmasının nedenleri olarak; tirotoksikoz, aort darlığı, diyastolik hipertansiyon, egzersiz ve aşırı duygusal değişiklikler görülmektedir (23).

2.1.2. Anjina pektorisin tipleri ve özellikleri

Anjina pektoris; Kararlı anjina pektoris, prizmental anjina pektoris, kararsız anjina pektoris olarak üç ana başlık altında incelenmektedir (23).

Özellikler Göğüs ağrısı	Stabil (kararlı) anjina pektoris	Variant (prizmental) anjina pektoris	Anstabil (kararsız) anjina pektoris
Niteliği	Batıcı, yanma yada baskı şeklinde	Stabil anjina pektoris benzer	Stabil anjina pektoris benzer fakat daha şiddetli olabilir.
Lokalizasyonu ve yayılımı	Sol omuza, sol kolun iç yüzeyine veya her iki kola yayılan substernal ağrı; boyun, çene ve skapulaya yayılım olabilir.	Stabil anjina pektoris benzer.	Stabil anjina pektoris benzer.
Kolaylaştıran faktörler	Miyokardın oksijen ihtiyacını arttıran egzersiz ve hareketler (ağır kaldırma, soğuk ortam v.b.) ile başlar.	Dinlenme sırasında ağrı başlar, ağrı periyodiktir, sıklıkla uyku sırasında (en sık gece yarısı ile sabah 8 arasında) ortaya çıkar.	Her zamankinden daha düşük efor ile gelişir. Dinlenme sırasında da meydana gelebilir.
Süre ve azaltan faktörler	3-15 dakika; dinlenmekle, dil altı nitrogliserin alımı, ağrı oluşturan aktivitelere ara verilmesi ile geçer.	Karakteristik olarak ağrı şiddeti hızlı artar.	Uzamıştır ve nitrogliserin alımı veya dinlenme ile azalmaz.
Eşlik eden belirti ve bulgular	Anjinal atak sırasında: dispne, anksiyede, soğuk ve nemli bir cilt, terleme	Stabil anjina pektoris benzer.	Stabil anjina pektoris benzer fakat daha belirgin olabilir ve devam edebilir; mide bulantısı olabilir.

Şekil 2.1. Anjina pektorisin çeşitleri (23)

2.1.3. Akut koroner sendromu

Akut koroner sendromu (AKS), koroner damarlar içinde bulunan aterom plağının rüptürü (yırtık), bu aterom plağın rüptürü sonrası koroner damarlar içinde pıhtılaşma oluşması, damar tıkanıklığının görülmesi ve bu tıkanıklık sonrası oluşan miyokardiyal hücrelerin nekrozu yada ölümü ile sonuçlanmasındır. Gelişmekte olan ülkelerde akut koroner sendromu ciddi ve önde gelen ölüm sebepleri arasında görülmektedir. Tüm

ölümlerin ortalama %31'i kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı gelişmektedir (25). Ölümlerin çoğu ilk bir saat içinde gerçekleşmekte olup ventriküler aritmilere bağlı olmaktadır. Erken reperfüzyonun yaygınlaşması ve erken müdahale oranının artması ölüm oranlarını azaltmasına rağmen majör risk faktörleri nedeniyle erken ölüm oranı azalmamaktadır. En önemli majör risk faktörü olarak koroner daralma gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda en sık trombus (kan pıhtısı) sebep iken genç hastalarda trombus dışı sebeplerde (koroner spazm, kokain/amfetamin kullanımı vs.) göz önünde bulundurulmalıdır. 20 dakika üzerindeki sürelerde geri dönüşümsüz hasar gelişebilmektedir. Tam tıkanıklığın olduğu durumlarda ani kardiyak ölümler görülmektedir (26,27). Akut koroner sendromun etiyojisi incelendiğinde en sık oranda aterosklerozun (%90) olduğu tespit edilmiştir (28).

Akut koroner sendrom klinik olarak 3 başlık altında incelenmektedir. Bunlar;

- STEMI,
- Non-STEMI
- Kararsız anjina pectoris (USAP) şeklinde adlandırılır (29).

Anjina pectoris ve miyokart infarktüsü (MI) hastalıklarında temel neden aterosklerozdur. Ateroskleroz; dokuların kan akımının bozulması nedeniyle önemli klinik sonuçlara yol açan sistemik bir hastalıktır (30,31). Damar lümeninde aterosklerozdan kaynaklı meydana gelen daralma ve tıkanma sonucu hastalık kendini göstermektedir (23).

2.1.4. Miyokart infarktüsü

Miyokardın belirli kısımlarına gelen kan akışının kesilmesi yada ciddi miktarda azalmasından kaynaklanan koroner arterlerin tıkanması sonucunda gelişen hastalık olarak tanımlanmaktadır.

En çok bilinen nedeni tromboz olarak bilinsede başka nedenlerdende kaynaklanmaktadır. En az bilinen nedenleri; kapiller kanama sonucu pıhtı oluşması, kalp yetmezliği, hipertansiyon kaynaklı kalp kasının oksijen ihtiyacının artması ve buna bağlı olarak arterlerde emboli meydana gelmesi, koroner kan akımının belli bir süreliğine azalma gösterilmektedir (32).

2.2. Koroner arter hastalığının teşhisi ve tedavisi

Belirgin semptom olarak merkezi göğüs ağrısı, kararsız angina ve akut miyokard infarktüsü görülmektedir (33). Koroner arter hastalığının tanısı genellikle anamnez ile konurken tedavisinde kan testleri, elektrokardiyogram (ECG veya EKG), egzersiz stres testleri veya kalp anjiyosu gibi tanı testleri kullanılmaktadır. Bu testler doktorunuza koroner kalp hastalığınızın boyutu ile ilgili bilgi verirken hastalığın kalbinizin işleyişi üzerindeki etkisini ve en iyi tedavi şeklini değerlendirmesine yardımcı olmaktadır (34,35).

Koroner arter hastalarında teşhis ve prognozun değerlendirilmesi mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır. Akut koroner arter hastalığı şüphesi olan vakalar kısa sürede hastaneye yatırılmalı ve tedavi altına alınmalıdır (36). Tüm iskemik atakların %75'ini oluşturduğu düşünülen sessiz iskemi (silent ischemia) egzersiz testi, ambulatuvar 24 saatlik elektrokardiyografik kayıt (ambulatory 24 hour electrocardiographic recording) veya periyodik rutin EKG ile aydınlatılabilir (37).

Koroner arter hastalıklarının günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri aşağıda ki gibi sıralanabilmektedir.

1. Tıbbi tedavi yöntemleri,
2. Kalbin kateterizasyonu-anjiokardiyografi,
3. Perkütan transluminal koroner anjioplasti+Stent (PTCA),
4. Koroner arter bypass greft (Bypass), (23,38).

Tıbbi tedavinin etkin amaçlarından birisi, miyokard tabakasının oksijenlenmesini arttırarak oksijen ihtiyacını azaltmaktır (23,39). Kalp kateterizasyonunda; brakial arterin yerine öncelikli olarak arteria femoralisden giriş yapılır. Kalp kateterizasyonu; kalpte yer alan damar lümenlerinin içine ince uçlu kateter takılarak kalbin yapısının, fonksiyonlarının, kapaklarının ve dolaşım sisteminin tetkik edilmesi işlemidir. Anjiokardiyografi işlemi, kalp kateterizasyonu işleminin yapıldığı sırada radyopak maddeler verilerek seri bir şekilde film çekilmesidir (38,40).

Perkütan transluminal koroner anjioplasti+Stent; brakial-femoral arterlerden girilerek kateterin ucuna takılmış balon şişirme yöntemi ile tıkanan bölgenin açılması sağlanmaktadır. Bu işlem balon yöntemiyle yapılabildiği gibi koroner stent takma

işlemiyle de gerçekleştirilebilmektedir. Stentler damar duvarının ebatı, şekli ve kıvrımlarına uyacak biçimde olmakla birlikte oluşacak diğer tıkanmaları önlemek amacı ile küçük, yuvarlak ve metal bir yapıya sahiptirler (38). Bypass köprü anlamında kullanılır. Tıkanmış olan koroner artere safen veya internal mamariyan arter ile köprü kurularak miyokardın yeniden damarlanmasını sağlamaktadır (40).

Bypass greft cerrahisi; koroner aterosklerozdan kaynaklı kanlanama sorunu olan miyokarda yer alan arterler, ven greftleri kullanılarak, re-vaskülarizasyonun dolayısıyla miyokardın beslenme ve oksijenlenmesinin sağlanması işlemidir. Bu cerrahi girişimle hastalarda iskemiden kaynaklı meydana gelen belirtiler giderilir. Aynı zamanda miyokard infarktüsü ve ani ölüm önlenip ve hastanın ağrısız bir yaşam sürdürmesi hedeflenir (41). Koroner arter bypass cerrahisinde amaç; semptomları hafifletmek, iskemiye azaltmak, daha sonraki dönemde ortaya çıkabilecek kardiyak problemleri azaltmak, yaşam kalitesini ve süresini arttırmaktır (42).

Koroner bypass cerrahisinde standart teknik olarak görülen kardiyopulmoner bypass ile yapılan cerrahi yöntemler;

- pompasız koroner arter bypass cerrahisi,
- minimal invaziv koroner arter bypass (MICAB) uygulanmaktadır (43,44).

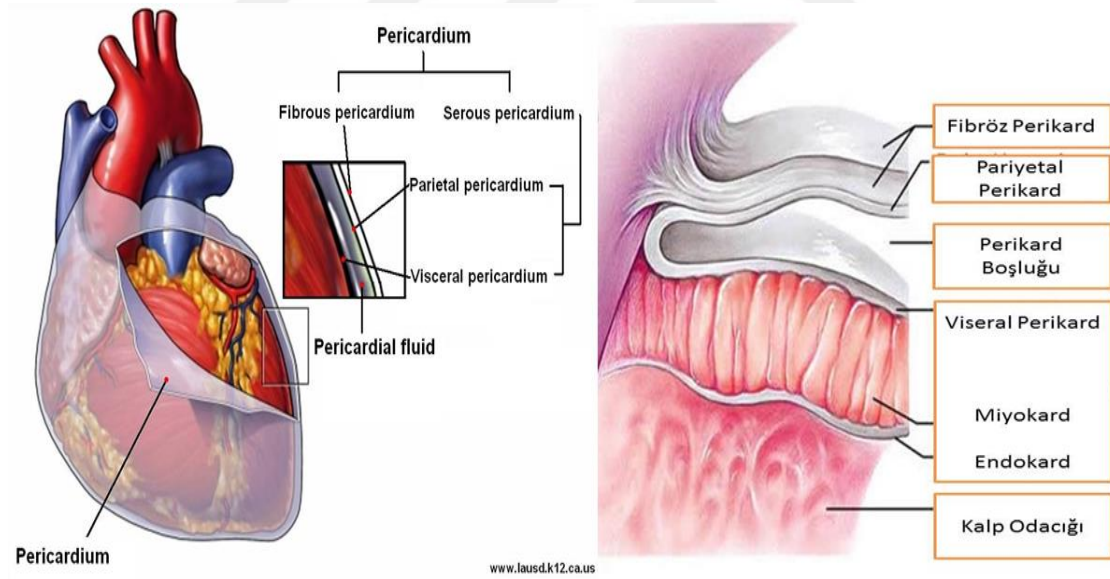
Kardiyovasküler cerrahide kardiyopulmoner sistemin izole edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla kalp akciğer makinesi adı verilen cihazın kalbin kan pompalaması işlevini ve akciğerlerin gaz alışverişini fonksiyonlarını geçici bir süre devralmasına ekstrakorporeal dolaşım denilmektedir (41,45).

2.3. Perikardın anatomisi ve histolojisi

Perikard, kapalı bir fibroseröz yapı şeklinde olup kalbin tamamını sarmaktadır. Perikard kalbe gelen ve çıkan büyük damarların kökünü çevreleyen bir kese şeklindedir (Şekil 2). Visseral perikard ve paryetal perikard isminde 2 tabakadan oluşmaktadır. Visseral perikard; kalbin dış yüzü olan epikardı örten tabakadır. Bu tabaka epikarda mezotel hücreleri barındıran seröz mebran olarak yapışık durumdadır. Paryetal perikard; kalbin yüzeyinin büyük kısmını çevreleyen 2 mm kalınlığında olan fibröz bir bant yapısında olup kollajen ve elastik liflerden oluşmaktadır. Bu iki tabaka arasında ki boşluğa perikard boşluğu adı verilmektedir (46). Perikard boşluğu (cavitas pericardiaca)

kapiller bir aralıktır. Burada bulunan perikardiyal sıvı (ortalama 20 cc kadar) seröz yaprak tarafından, filtrasyon/rezorpsiyon yolu ile dengede tutulur. Perikarditlerde bu sıvının miktarı ve yapısı değişir (47).

Mezotel hücreleri aracılığı ile kandan filtre edilerek elde edilen ve fosfolipid içeren perikardiyal sıvı, bu sıvı plazma ultrafiltratı olarak bilinirken elektrolit içeriği bakımından plazmaya yakın olduğu, protein içeriğinin plazmanın 1/3'ü kadar olduğu bilinir (48). Perikard kalbi enfeksiyonlara karşı koruması aynı zamanda kalbin sistol ve diyastol görevini yerine getirmesi için kaygan bir yüzey oluşturması, ağrı uyarılarının taşınmasında rol oynaması ve kalp boşluklarının hacimini belli seviyede tutarak kısıtlayıcı etki yaratması önemli özelliklerindedir (49-51). Normal perikard basıncın etkisi ile diyastolün etkileşimine katkı sağlar yada intrakaviter dolum basıncının komşu kaviterlere iletimine yardımcı olmaktadır. Örneğin; sağ ventrikül (karıncık) diyastol basıncının bir miktarı septum ile sol ventrikül diyastol basıncına yardımcı olmaktadır (52).



Şekil 2.2. Perikard anatomisi (53)

2.3.1. Perikardiyal sıvı (Ps)

Perikardiyal sıvının bileşiminin tanımlanması aşamasında kardiyotorasik cerrahi hastalar ve hayvanlardan yararlanılmıştır . İçerik bakımından plevra sıvısı gibi spesifik özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (54,55). Miktar ve içerik analizi ile ilgili yapılan araştırmalarda perikardiyal boşluk içindeki sıvı dağılımının heterojen olduğu görülmüştür

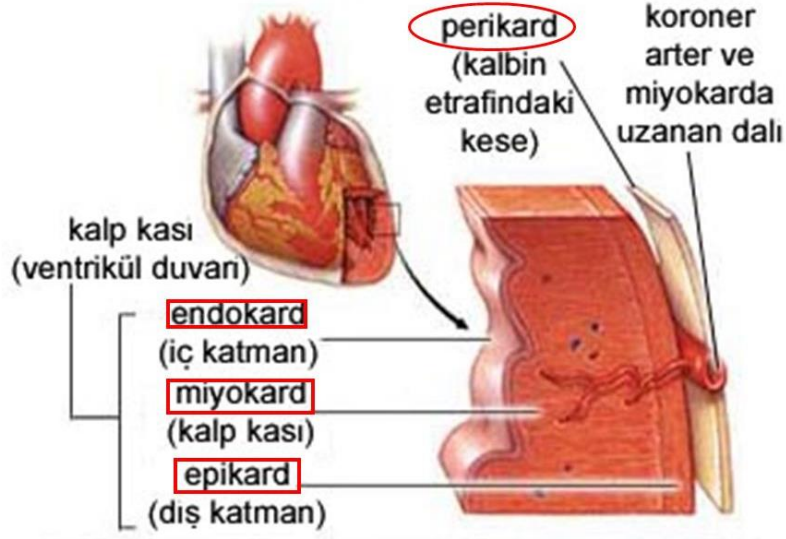
(56). İçerik bakımından mezotelyal hücreler, lenfositler (% 53), bazofiller (% 1.2), makrofajlar (% 12), eozinofiller (% 1.7) ve granulositler (% 31) içermektedir. PS'de "lenfositoz" durumu her zaman kritik öneme sahiptir. Lenfositoz durumu, lenfosit sayısı tüm hücre popülasyonunun % 60'ından fazla olduğu zaman patolojik olarak karakterize edilebilmektedir (57,58). PS tavşanlarda 0.4-1.9 mL, köpeklerde 0.5-2.5 mL var iken yetişkin insanlarda yaklaşık 20-60 mL (ortalama 15-35 mL) bulunmuştur (59,60).

Perikard sıvısının analiz edilmesi perikardiyal hastalıkların tanısı için katkı sağlamaktadır. Perikard sıvının ölçülmesinde öncelikli olarak ağırlık (dansite), lökosit (WBC), hemotokrit (HCT) ve protein içeriği gibi parametreleri analiz edilmektedir. Perikardın içerdiği kan, hızlı fibrinize olmasından dolayı düşükte olsa hemotokrit kanamayı dışlayamamaktadır. Perikard tüberkülozunun dışlaması istenirse adenoazin deaminaz düzeyine bakılır (61,62). Damar dışına çıkabilen kanlı sıvının içeriği plazma proteinlerinden yoksun olduğu bilinmektedir. Transuda adı verilen bu sıvı, bazı küçük moleküllü proteinleri içerdiğinden dolayı pıhtılaşmamaktadır. Perikardiyal sıvının proteinler nedeniyle yoğun kıvamlı olup lökositler nedeniyle bulanık görüldüğü halinde eksuda adı verilmektedir. Perikardiyal sıvıdan alınan materyalin transuda ve eksuda ayrımı Tablo 1'deki gibi yapılabilmektedir (63).

Tablo 2.1. Perikard sıvısında transuda ve eksuda ayrımı kriterleri (63)

Parametre	Transuda	Eksuda
Dansite	<1016	>1016
Albumin gradyanı (g/dL)	<1,2	>1,2
LDH (U/L)	<200	>200
Perikard LDH/serum LDH	<0,6	>0,6
Kolesterol (mg/dl)	<45	>45
Glikoz (mg/dl)	>60	<60

Makroskobik ve mikroskobik olarak incelenen PS'de; hücresel sayımı, mikrobiyolojik kültürler, biyokimyasal tetkikler, sitolojik, inflamatuvar, patolojik, immünolojik, malignite ve moleküler (PCR, proteomiks vb) incelemeler yapılabilmektedir (48).



Şekil 2.3. Perikardiyum tabakaları (64)

2.4. Metabolomiks

Metabolik, belirli bir zamanda yüksek verimli teknolojiyi kullanarak vitaminler, lipitler, karbonhidratlar, hormonlar ve hücre bileşenlerinin küçük moleküllü metabolitlerinin, hücrelerdeki, dokulardaki ve fizyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarını belirlemektir. Bu nedenle, metabolik, niceliksel kolaylık, hastalığın teşhisi ve toksik etkenlerin fenotip üzerindeki etkilerinin araştırılmasında tercih edilen yöntemlerdendir (65).

Metabolomik, biyolojik bir sistemdeki tüm metabolitlerin kapsamlı analizidir. Metabolik analiz genellikle iki tamamlayıcı yöntem olarak kategorize edilir: hedeflenmiş ve hedeflenmemiş. Hedefli yaklaşım, bir enzimin alt tabakaları, bir proteinin doğrudan ürünü, belirli bir bileşik sınıfı veya belirli bir yolağının üyeleri gibi seçilen metabolitlerin (veya metabolit sınıflarının) belirlenmesi ve miktarlarının belirlenmesine odaklanmaktadır. Hedeflenen yaklaşımda, araştırılan bileşiklerin kimyasal özellikleri bilinmektedir ve numune hazırlama, matris etkilerini ve eşlik eden bileşiklerin etkileşimini azaltmak üzere uyarlanabilir. Hedefe dayalı yaklaşım genelde hipotez temelli yapılırken, hedeflenmemiş analiz, bir biyolojik sistemin tüm metabolitlerini (ideal olarak) ölçerek daha ileri testler için yeni hipotez oluşturabilir (10).

Metabolomikteki amaç; metabolik reaksiyonlarla ilgili küçük moleküllerin tanımlanmasını ve nicelenmesini sağlamak. Bunların gerçekleştirilmesi için LC-MS yönteminden yararlanılmaktadır. LC-MS tabanlı metabolomik çalışmanın başarısı, çoğu

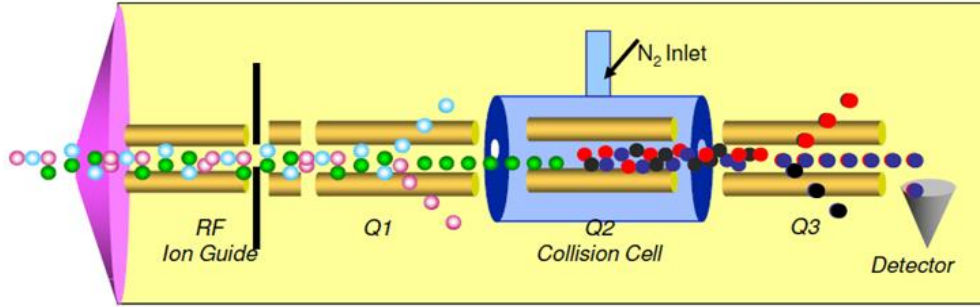
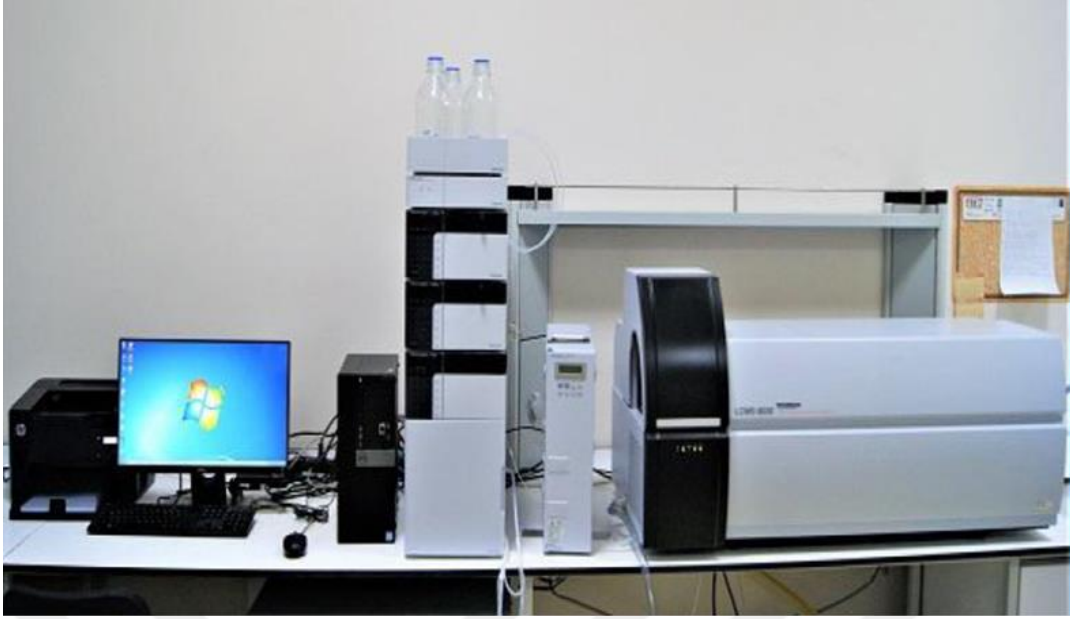
kez birden fazla deneysel, analitik ve hesaplama aşamasına bağlıdır (66,67). Metabolomik sistemler biyolojisinin bir parçasıdır. Bu bilim alanı son yıllarda hızla gelişmiştir. Metabolomik temelli yöntemler amino asit için kullanılır (68,69). Birçok hastalığın patogenezinin, gen modifikasyonun aydınlatılması için kullanılan yöntemler arasındadır. Bu yöntemler, hücreler, dokular, organlar ve vücut sıvılarında insan metabolitlerini algılamak ve ölçmek için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) / kütle spektrometresi (MS), nükleer manyetik rezonans (NMR) gibi çeşitli ileri teknoloji teknikler uygulamaktadır (68,70).

2.4.1. LC-MS/MS prensibi

LC-MS, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kütle spektrometrisinin birleştiği bir sistemdir (10). Bir kütle spektrometresi tipik olarak üç ana bölümden oluşur: iyon kaynağı, kütle analizörü ve dedektör (66). Analitlerin matriksden ayrılma işlemi sıvı kromatografisi (LC) kısmında meydana gelirken, tandem kütle spektrometresi (MS/MS) kısmında ise analitler iyonlaşır ve ilgili kütlelerin seçim işlemi gerçekleşir.

LC-MS/MS sisteminin ilk kısmı olan sıvı kromatografisi (HPLC) bir analitik kolon aracılığı ile sisteme enjekte edilen numunelerdeki analitlerin ayrımını gerçekleştirir. LC-MS/MS'in ikinci kısmı olan tandem kütle spektrometresi (MS) sıvı kromatografideki ayrımın ardından ilgili moleküllerin kütlelerine göre seçimini yaparak tespitini gerçekleştirir (71).

İyonlaşmanın ardından iyonlar kütlelerine göre ilk seçimin yapılacağı kuadrupol 1'e (Q1) girerler. Daha sonra seçilmiş iyonlar kuadrupol 2'ye (Q2) gelerek, hafifçe artan bir basınçta ve bir gaz (Azot) yardımı ile parçacıklara ayrılırlar. Kuadrupol 3'e (Q3) gelen analit parçacıklar m/z'ye göre 2. seçimi gerçekleştirmektedir. Yüklü analitlerin, fragmentlerin tespiti ve elektrik sinyaline dönüştürülmesi dedektör tarafından gerçekleştirilir. Sinyal bilgisayar aracılığı ile data olarak elde edilir (72).



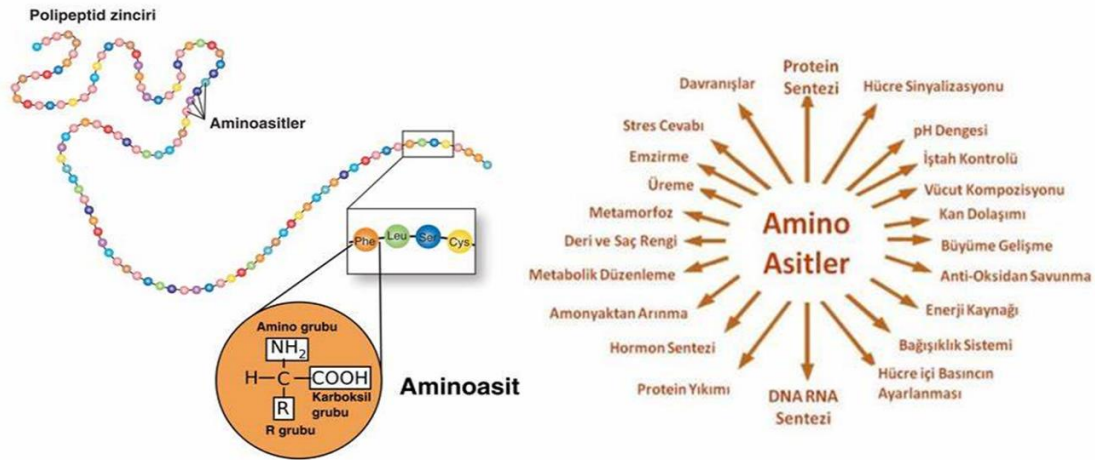
Şekil 2.4. MS/MS Prensibi (72)

2.4.2. Amino asitler

Amino asitler bir amino (-NH₂) grubu ile bir karboksil (-COOH) grubu ve asidik karaktere sahip moleküller olarak tanımlanırlar (73). Proteinlerin temel yapı taşı olarak bilinirler, vücut yapısında önemli rollere sahip olup; hücre iskeletini, enzimlerin protein bileşenini, reseptörleri ve sinyal moleküllerini içeren hücrenin tüm proteinli maddelerini oluştururlar (74).

Amino asitler, biyolojik önemi açısından temel ve temel olmayan olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Temel amino asitler; vücutta sentezlenemediklerinden dolayı besinlerle dışarıdan alınmaları zorunludur. Bu temel amino asitler; triptofan, fenilalanin, valin, metiyonin, treonin, lizin, lösin, izolösin olmak üzere sekiz tanedir. Bebekler için en önemli olan arjinin ve histidin amino asitleride bu grupta yer alır (75,76). Temel olmayan ve insan vücudunda sentezlenen amino asitler ise; sistein, sistin, alanin, arjinin, histidin,

prolin, hidroksiprolin, aspartik asit, glutamik asit, glisin, serin, trozin amino asitleridir (76-79).



Şekil 2.5. Aminoasitlerin yapısı (80)

Amino asitler (aa) hem insan organizmalarının süreçlerinde metabolik ara maddeler olarak hem de protein bloklarının oluşturulmasında önemli rol oynamakta ve metabolomik analizlerin önemli bir parçasını oluşturmaktadırlar (80).

Fizyolojik amino asit konsantrasyonları organların işlevlerine bağlıdır ve patolojik koşullar metabolizmasında değişiklik yapabilir. Son yıllarda, amino asit profillemesi tıp biliminde metabolik hastalıklar, çeşitli dokulardaki kanser çeşitleri ve kardiyovasküler hastalıkların tespiti için potansiyel belirteç olarak kullanılmaktadır (80,81).

Sağlıklı insanlarda normal olan amino asit dengesi, metabolik değişiklikler, çeşitli hastalıklar nedeni ile değişime uğrar. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda metabolizmanın kanser hücrelerinde tamamen değiştiği gösterilmiştir. Metabolizmadaki bu değişimler plazmanın serbest amino asit (PFAA) profilini etkiler. Amino asit profillemesi; akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanseri, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların tanısını kolaylaştırmak için yeni bir teşhis metodu olarak önemli ölçüde önem arz ettiği görülmüştür (82,83).

2.5. Kardiyovasküler hastalıklarda ve aterosklerosis gelişiminde amino asitlerin rolü

Son birkaç yıldır, metabolomik olarak adlandırılan kapsamlı metabolik profillerin dahil edilmesiyle, amino asit kümeleri, yeni kardiyovasküler bozukluklarla bağlantılı olan

ve patogenezinde önemli rol oynadıklarını gösteren yeni biyobelirteçler tanımlanmıştır (84).

Amino asitlerin hastalıklar üzerindeki biyolojik etkilerine yoğunlaşan mekanik amino asit düzeyleri ve serum amino asit seviyeleriyle bağlantılı yapılan çalışmalarda etkili oldukları gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak glutamat ve glutaminin, KVH ve ateroskleroz gelişimi ile ilgili kardiyometabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Kalp kateterizasyonu olan hastalarda, KAH'li ve KAH'li olmayan hastalar arasında glutamin ve glutamat seviyeleri en önemli metabolit belirteç olarak gözlemlenmiştir (85).

Yüksek glutamat değerleri, risk faktörlerinden bağımsız olarak KKH insidansı ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Glutamin ise aterosklerozun klinik bulguları ile bağlantılı olduğu, plak gelişimi ve intima media kalınlığının artması riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan son çalışmalarda glutamin, postmenopozal kadınlarda ve koroner kalp hastalığı riskinin azalmasıyla ilişkili tek metabolit olduğu tespit edilmiştir (86).

Glutamat ise koroner kalp hastalığı risk faktörleri için düzenleme yapıldıktan sonra biyobelirteç olarak ifade edilebileceği belirtilmiştir. Bu iki amino asit ile birlikte, potansiyel aterojenik amino asit olan metiyonin ve metabolik ara maddesi olan homosistein, insanlarda ve hayvan modellerinde ateroskleroz gelişimini başlatığı tespit edilmiştir (85,86).

En basit amino asit olan glisin, anjina pectoris şüphesi olan hastalarda akut miyokard infarktüsü (MI) riski ile ters orantılı olduğu, arginin, vasküler endotelde nitrik oksit üretimi için ana öncü olan amino asit, kardiyovasküler hastalık veya fazla kilolu hastalarda endotel fonksiyonunu geliştirdiğini, oral yolla takviye edilmiş glisin veya glisin + arginin, plazma homosistein seviyelerini düşürdüğü ve toplam nitrik oksit konsantrasyonunu önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir (84).

2.6. Kardiyovasküler hastalık (KVH) riski için biyomarker olarak dallı zincirli amino asitler

Valin, lösin ve izolösin yan zincirlerinin yapısal özelliklerinden ve katabolizmalarının ilk iki aşamasında belirgin bir katabolik yol oluşturmalarından dolayı

BCAA grubunu oluşturur. Diğer amino asitlerin aksine, BCAA birincil olarak kalp dışı kas gibi ekstrahepatik dokularda katabolize edilirler. Dallanmış zincirli amino asitler, hücrel ve organ seviyelerinde normal büyüme ve fonksiyon için gereklidir. Ancak fazla miktarda serbest BCAA veya bunların katabolik ürünleri de sitotoksik etki oluşturabilirler. Yüksek açlık kan glukozu, dislipidemi veya artmış serum ateroskleroz indeksi gibi kardiyovasküler risk faktörleri olan bireylerde, BCAA'nın seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur.

Cheng ve ark. obezite, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi veya kan basıncı gibi metabolik risk faktörleri olan kişilerin dolaşımında BCAA'ların yüksek konsantrasyonlarını gözlemlemişler (87).

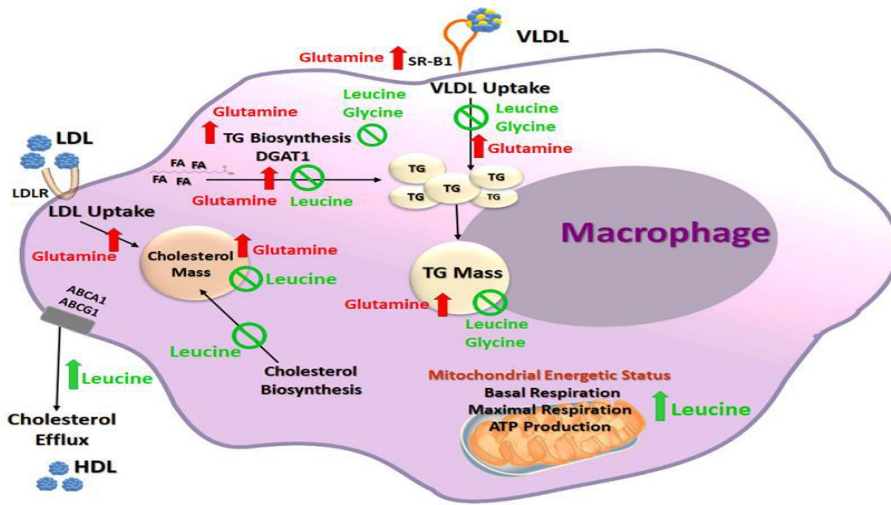
KVH vakalarını içeren bir vaka-kohort çalışması gerçekleştirilmiş, lösin ve izolösin konsantrasyonlarının daha yüksek KVH riski ile anlamlı şekilde bağlantılı olduğu ve bu kardiyovasküler risk popülasyonunda bu korelasyon inme için daha etkili biyobelirteç olabileceği öngörülmüştür. KAH'nın risk faktörlerinden biri olan lipoprotein (LDL) kolesterolü arterler üzerinden doğrudan etkili olduğu ve LDL'de BCAA'ların yüksek konsantrasyonlarıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur. Buda kardiyometabolik rolü olan ana BCAA'nın yüksek diyetli BCAA ve özellikle lösin alımı, dislipidemi olmak üzere doğrudan arteriyel sertlik ölçüsü gibi artmış kardiyometabolik biyobelirteç önlemleriyle ilişkili olduğu, buda intima media kalınlığı ve ateroskleroz gelişimi üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. BCAA katabolizması farmakolojik geliştirme MI sonrası kalp patolojilerini azalttığını göstermiştir (84).

Li ve ark. bozulmuş BCAA katabolizmasının ve birikmelerinin, glukoz alımında ve oksidasyonunda, glikojen içeriğinde ve protein glikosilasyonunda belirgin düşüşler göstererek, piruvat dehidrogenaz kompleksi aktivitesinin inhibisyonu yoluyla seçici bir şekilde mitokondriyal piruvat kullanımını bozduğunu, böylece kalp glikojen içeriğinde ve protein glikosilasyonunda kaldığını ortaya çıkarmışlar. Piruvat dehidrogenaz kompleksi, BCAA'nın kalp metabolizmasını modüle ettiği kilit bir düzenleme noktası olarak tanımlandı (85).

2.7. Makrofaj köpük hücre formasyonunda amino asitlerin rolü ve aterosklerosis gelişiminde temel özellikleri

Makrofajlar, ateroskleroz da dahil kronik inflamasyon ve yaşlanma ile ilgili yaygın hastalık süreçlerinde önemli patofizyolojik ajanlar olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz gelişiminin ilk erken adımı, monositlerin dolaşımdan arter duvarına sızmasıdır. Bu erken adımda makrofajlara ayrılma olur ve lipitleri makrofaj köpük hücresi oluşumunda kullanmak arterogenezin en belirgin erken işlemlerinden biridir. Makrofajlarda lipidlerin, kolesterolün ve önemli miktarda trigliseritlerin birikimi, bunların köpük hücrelerine dönüşümü ve aterosklerotik lezyonların başlatılması ve ilerlemesi esas olarak makrofajlar ile lipoprotein alımları, lipit biyosentezi oranı arasındaki denge ile belirlenir.

Endojen veya eksojen yağ asitlerinin ateroskleroz gelişimi üzerindeki doğrudan etkisi, bilimsel ve klinik olarak açıkça gösterilmiştir. Buna karşılık, amino asitlerin makrofaj köpük hücresi oluşumu ve iltihablı hastalıkların oluşumu sürecine olan etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Yukarıdakilere dayanarak, yakın zamanda 20 amino asidin hepsinin murin makrofajları kullanarak aterogenez üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Hücrel toksisiteyi, ayrıca hücrel kolesterol veya trigliserit içeriği analiz edilmiştir. Bu tarama ile toksik olmayan konsantrasyonlarda arteriyel hücrelerde lipid birikimini önemli ölçüde etkileyen altı spesifik amino asit, glisin, sistein, alanin, lösin, glutamat ve glutamin tanımlanmıştır (şekil 6) (84).



Şekil 2.6. Amino Asitler, Lipid Metabolizmasının Düzenlenmesiyle Makrofaj Köpük Hücresi Oluşumunu Etkiler (84).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

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

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışılacak hastaların belirlenmesi

Bu tez çalışmamızda kullanılan perikardiyal sıvı ve plazma örnekleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanelerinin Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalının ameliyathanesinde kardiyopulmoner bypass yöntemi kullanılarak koroner arter bypass ameliyatı geçiren 50 gönüllü hastadan alınmıştır. Çalışmaya 26 kadın + 24 erkek hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması $61 \pm 9,78$ olarak bulunmuştur. Çalışmada kullanılacak olan PS ve plazma örnekleri için Harran Üniversitesi Etik Kurulundan 11/02/2019 tarihli HRÜ/19.02.14

sayılı karar ile onay alınmıştır. Bypass cerrahisi sırasında hastalardan alınan PS örnekleri falkon tüplere alınırken plazma örnekleri edtalı tüplere alınarak santrifüj edildi ve -80°C’ de saklandı.

3.2.2. Perikardiyal sıvısı ve plazmaların elde edilmesi

Kardiyopulmoner bypass yöntemi ile koroner bypass cerrahisine alınan hastalardan KPB prosedürü ile median sternotomi ile perikardiyum açıldı. Açılan perikardiyumdan steril enjektör ile PS alındı. Normal koşullarda perikardiyum kesilerek PS elde edilir ve bu sıvı atılır. Yaptığımız çalışma için atılmayan ve steril olarak elde edilen PS için hastalara ekstra bir işlem uygulanmamıştır. Elde edilen PS yaklaşık olarak 2-25 ml kadar olmaktadır. Bu sıvı elde edildikten hemen sonra steril falkon tüplere alınarak hemen buz aküsü içerisinde tutuldu. Ardından PS 4°C’de 10000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatant kısmı yeni streil falkon tüpe alınarak -80°C’ de saklandı.

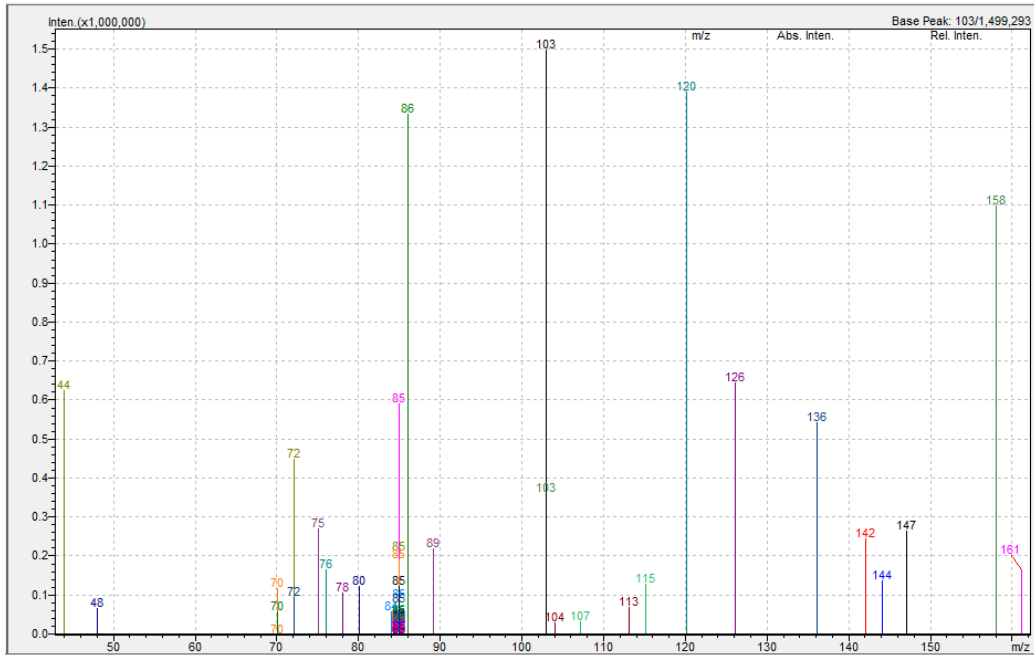
Hastalardan plazma örnekleri için KPB öncesinde edtalı tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri buz aküsü içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Bu kan tüpleri 5000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Bu işlemin ardından tüplerdeki süpernatant kısmı sarsılmadan yavaşça pipet yardımı ile ependorf tüplere alındı. Her hastanın plazması kendi ismi ile isimlendirilen tüplere alınmıştır. Ependorf tüpler çalışmanın yapılacağı güne kadar -80°C’ de saklandı.

3.2.3. Numunelerin amino asit parametresi için hazırlanması

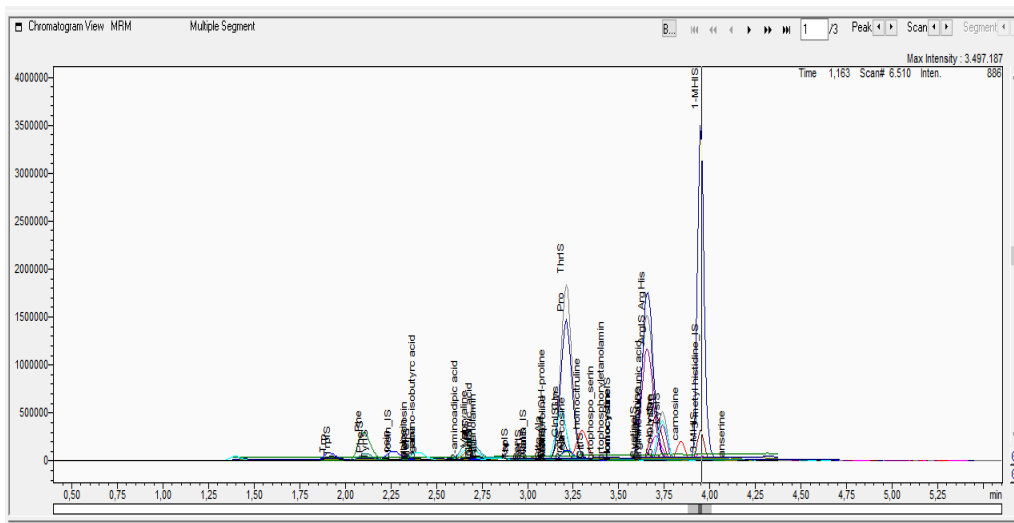
Aminoasit çalışması için; -80°C’den çıkarılan numuneler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Amino asit çalışması için JASEM aminoasit kiti kullanıldı. Her bir hastanın PS ve plazma numuneleri için aşağıdaki basamaklar izlendi.

1. Hastaların PS ve 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’ye vortekslendi.
4. Ardından vortekslenen tüplerin üzerine kit içerisinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi.
5. Tüpler tekrar dikkatli bir şekilde 15 sn’ye 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 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.



Şekil 3.1. LC-MS/MS analiz parametreleri



Şekil 3.2. LC-MS/MS analiz parametreleri pik görüntüsü

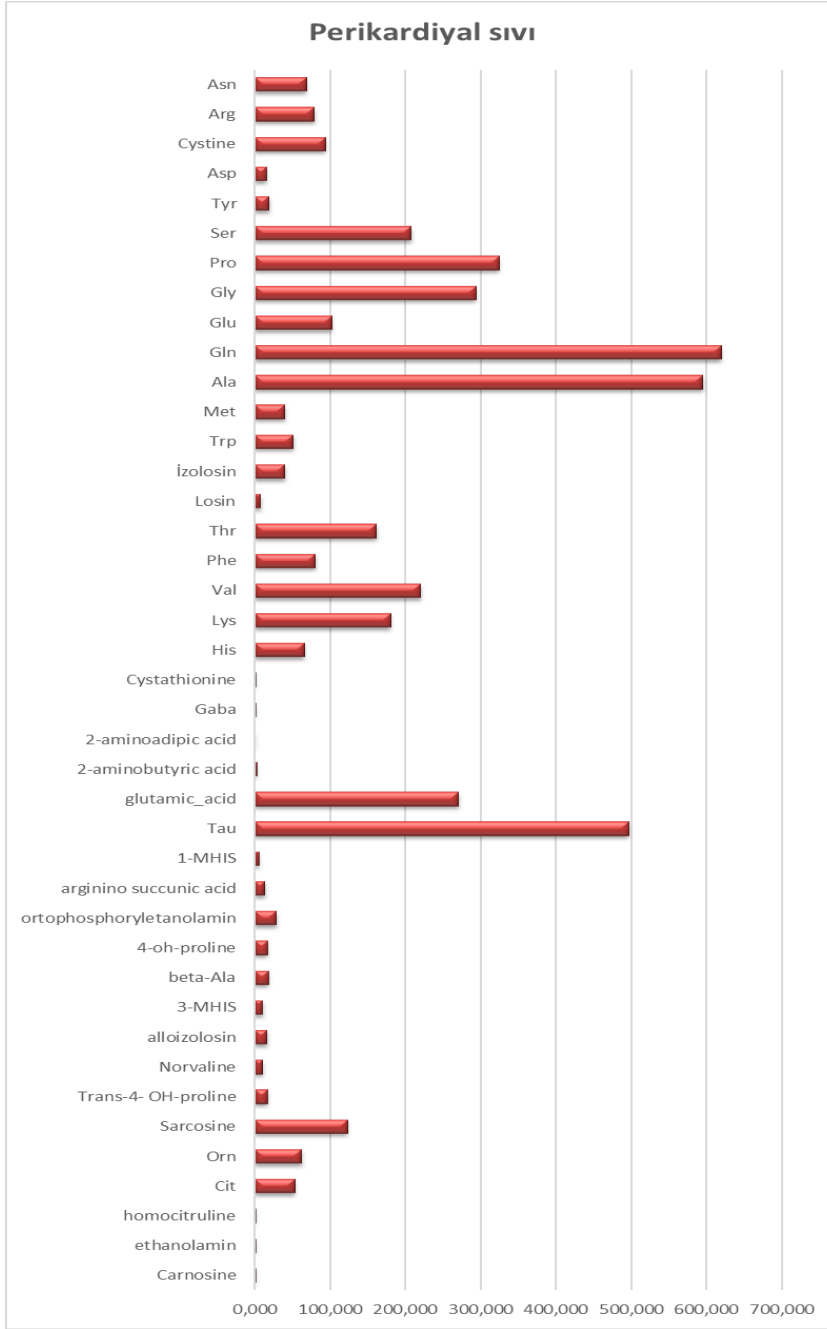
4. BULGULAR

Tüm veriler SPSS programında analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma olan uyumluluğu Shaphir-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren gruplar Anova testine tabi tutulurken anormal dağılım gösteren grupları Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenleri tanımlamak için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri belirtilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



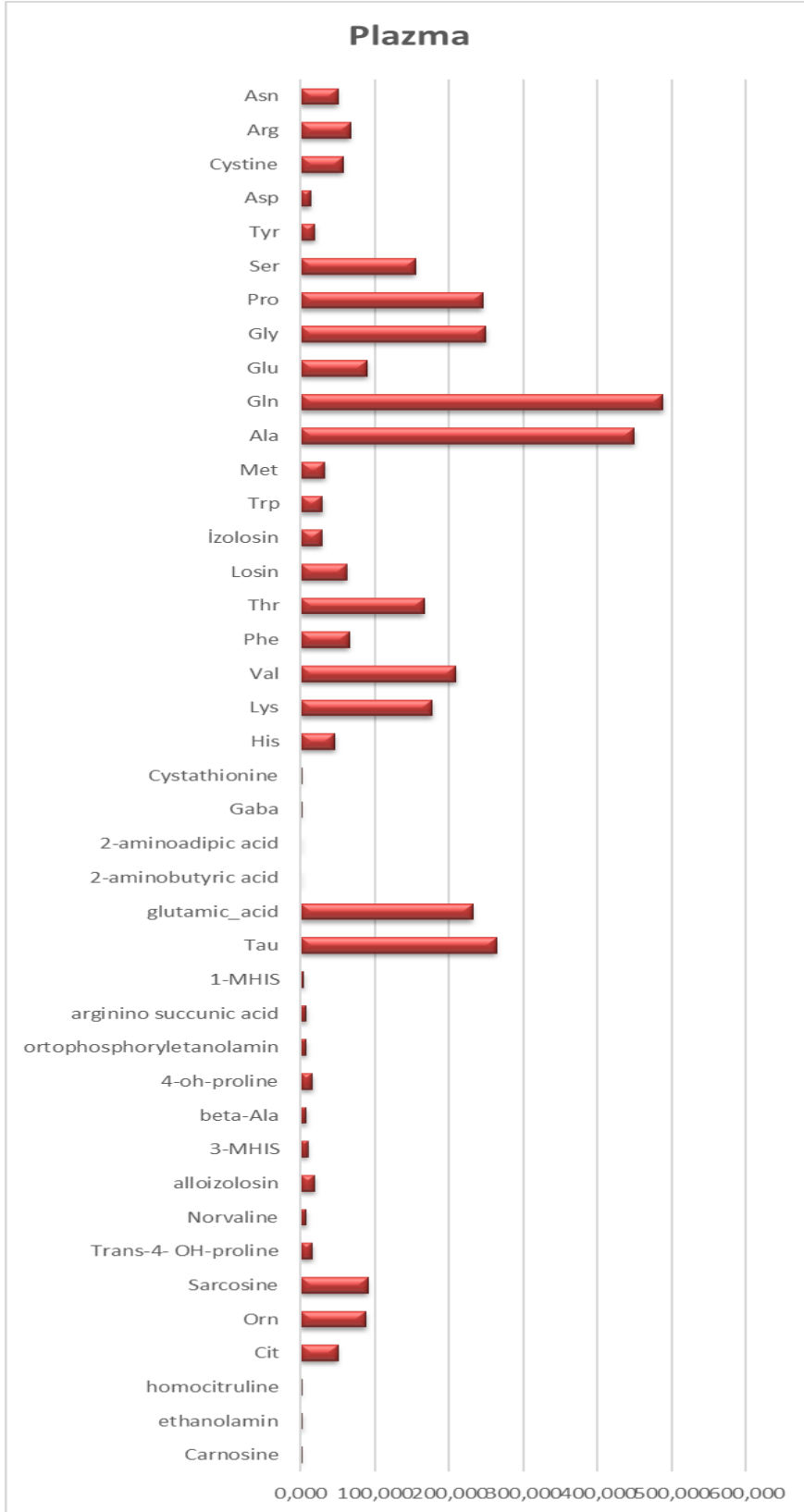
Tablo 4.1. Aminoasitler analiz tablosu (P değerleri)

	PERİKARDİYAL SIVI	PLAZMA	KONTROL	P(<0,05)
1-MHIS	5,877±2,78	4,15±1,98 ^a	1,47±0,56 ^{ab}	0,000
2-aminoadipic acid	3,18±1,60	0±0 ^a	0,1±0,40 ^a	0,000
3-MHIS	10,574±6,31	9,96±5,54	1,82±2,15 ^{ab}	0,000
Ethanolamin	8,398±0,15	4,27±1,90 ^a	4,2±2,96 ^a	0,000
Gaba	0,329±4,33	0,12±0,09 ^a	0,18±0,41 ^a	0,000
Carnosine	0,156±13,50	0,25±0,19	2,77±2,24 ^{ab}	0,000
2-aminobutyric acid	0±0,00	0±0	0±0,00	1,000
beta-Ala	18,744±0,00	7,59±4,07	-	0,000
4-oh-proline	20,339±10,69	14,37±7,49 ^a	7,02±3,81 ^{ab}	0,000
Arg	79,148±23,92	66,78±36,96	138,96±48,58 ^{ab}	0,000
Asn	68,518±21,73	49,71±17,05 ^a	73,96±24,55 ^b	0,000
Asp	15,423±7,90	13,48±7,75	46,56±20,79 ^{ab}	0,000
Cit	53,237±17,02	49,95±13,74	46,49±19,17	0,237
Cystine	94,099±24,56	57,03±29,21 ^a	2,73±1,16 ^{ab}	0,000
Glu	102,386±51,68	89,85±39,18	124,89±45,05 ^b	0,004
His	66,21±18,16	45,56±14,02 ^a	29,42±7,04 ^{ab}	0,000
Met	40,254±10,12	32,13±14,10 ^a	42,37±11,50 ^b	0,000
Orn	62,233±17,30	87,65±34,74 ^a	106,19±33,69 ^a	0,000
Phe	80,524±21,74	65,4±19,92 ^a	83,01±18,80 ^b	0,000
Trp	51,547±17,31	28,73±8,15 ^a	47,42±10,61 ^b	0,000
Tyr	59,279±19,17	48,61±19,17 ^a	79,55±19,57 ^{ab}	0,000
Gln	619,288±121,64	488,18±143,50 ^a	588,84±97,79 ^b	0,000
Gly	293,976±132,35	249,47±123,47	101,53±78,34 ^{ab}	0,000
Lys	180,383±35,03	177,39±64,30	118,04±28,41 ^{ab}	0,000
Pro	324,308±147,19	244,76±118,31 ^a	263,06±179,43	0,014
Ser	207,737±88,78	153,94±43,59 ^a	146,29±66,22 ^a	0,001
Tau	496,37±268,92	263,31±161,69	12,75±17,84 ^{ab}	0,000
Thr	161,772±45,42	166,26±51,72	232,36±37,43 ^{ab}	0,000
Val	220,133±54,63	208,52±43,54	256,01±61,45 ^b	0,009
Homocitruline	1,492±0,14	1,7±0,99	-	0,329
Trans-4- OH-proline	17,144±0,74	15,24±8,86	10,16±5,09 ^{ab}	0,000
Norvaline	12,613±7,05	8,82±3,54 ^a	3,51±0,92 ^{ab}	0,000
Sarcosine	123,015±5,32	90,21±39,41 ^a	76,94±20,96 ^a	0,000
Glutamic acid	270,911±34,45	231,94±101,08	154,82±54,09 ^{ab}	0,000
ortophosphoryletanolamin	29,118±129,30	7,57±3,65 ^a	4,01±9,34 ^{ab}	0,000
arginino succinic acid	13,428±15,41	7,33±4,46 ^a	2,03±2,68 ^{ab}	0,000
Losin	181,85±7,84	173,11±61,44	185,74±54,00	0,563
izolosin	64,79±40,06	75,21±28,32	41,07±11,22 ^{ab}	0,000
alloizolosin	16,606±19,83	18,8±7,16	16,92±4,94	0,245
Ala	594,745±160,97	449,07±185,44 ^a	469,74±132,07 ^a	0,000
Cystathionine	0,414±0,21	0,39±0,22	0,11±0,14 ^{ab}	0,000



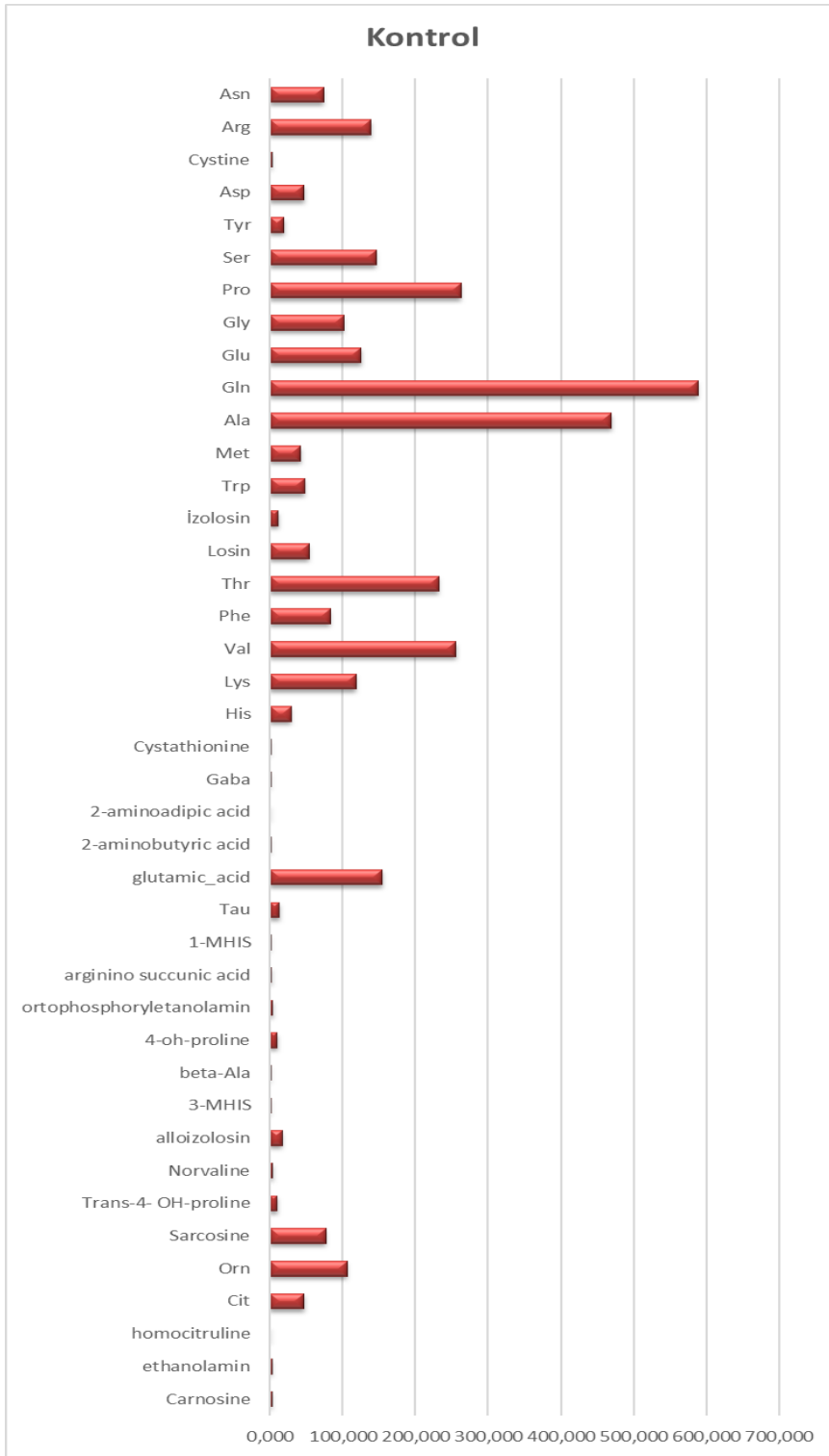
Şekil 4.1. Perikardiyal sıvı genel aminoasit analiz sonuçları

Perikardiyal sıvıda yapılan analizlerde (Şekil 8’de) incelenen serbest aminoasit profilinde sırasıyla en çok Gln amino asidi varken bunu takiben Tau, Ala, Pro, Gly, Glutamic acid, Valinine, Serin aminoasitleri bulunmaktadır. Aynı şekilde plazma serbest aminoasit profili (Şekil 9’de) incelendiğinde sırasıyla en çok Gln, Ala, Tau, Proline, Gly, Glutamic acid, Ser, Val, Lys aminoasitleri görülmektedir.

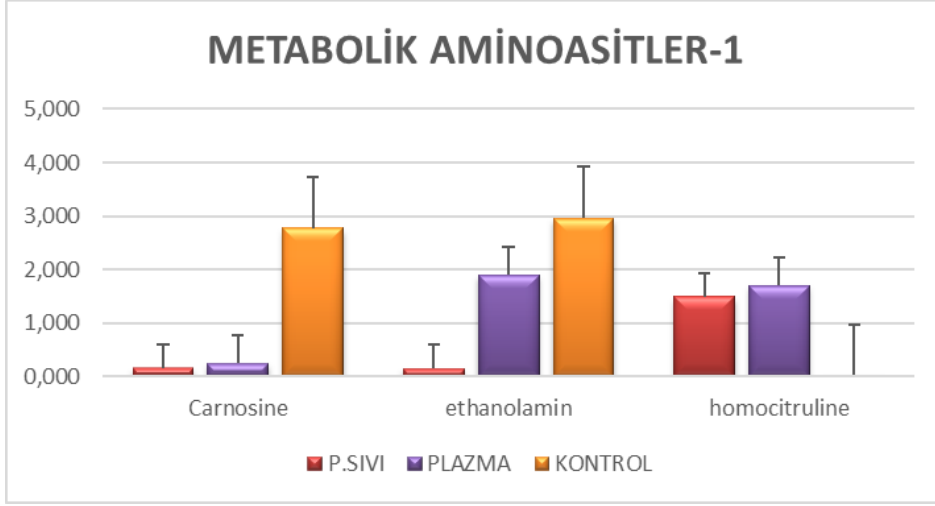


Şekil 4.2. Plazma genel aminoasit analiz sonuçları

Kontroldeki serbest aminoasit profili incelendiğinde ise sırasıyla en çok Gln amino asidi bulunurken bunu Ala, Val, Pro, Thr, Ser, Glutamic acid ve Gly takip etmektedir.

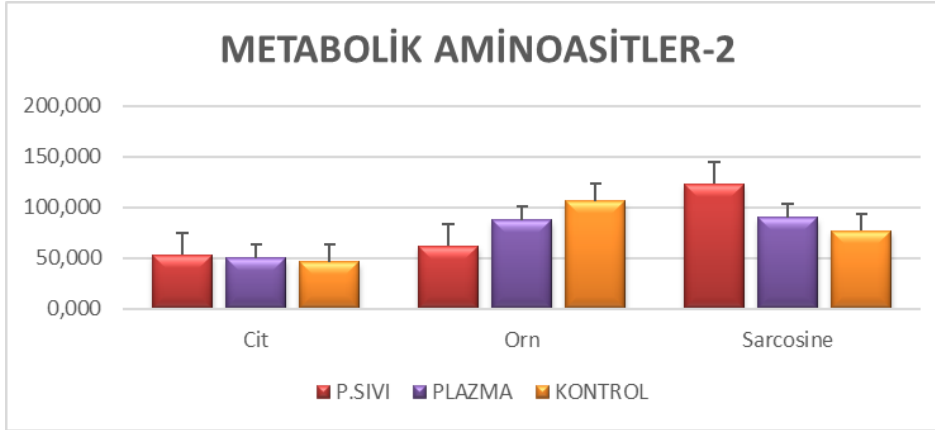


Şekil 4.3. Kontrol grubu genel aminoasit analiz sonuçları



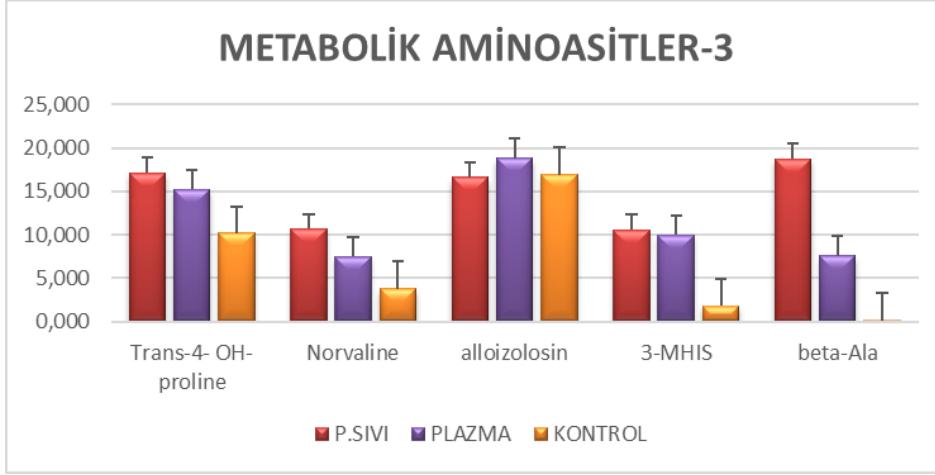
Şekil 4.4. Metabolik aminoasitler-1 analiz grafikleri

Plazma ve perikardiyal sıvıdaki carnosin seviyesi, perikardiyal sıvıyla karşılaştırıldığında hasta plasmasındaki seviyesinin aynı olduğu gözlenirken, kontrol grubunun carnosin seviyesinin hem perikardiyal sıvı hemde hasta plazmasına göre anlamlı ($p < 0,05$) bir şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Ethanolamin seviyesi incelendiğinde; hem kontrol hemde hasta plazmasında perikardiyal sıvıya göre anlamlı ($p < 0,05$) bir şekilde artmış olduğu gözlenmiştir. Homocitrülin seviyesinin ise perikardiyal sıvı ve hasta plasmasında aynı seviyede olmasına rağmen, kontrol plasmasında anlamlı ($p < 0,05$) bir şekilde düşük olduğu gözlemlendi.



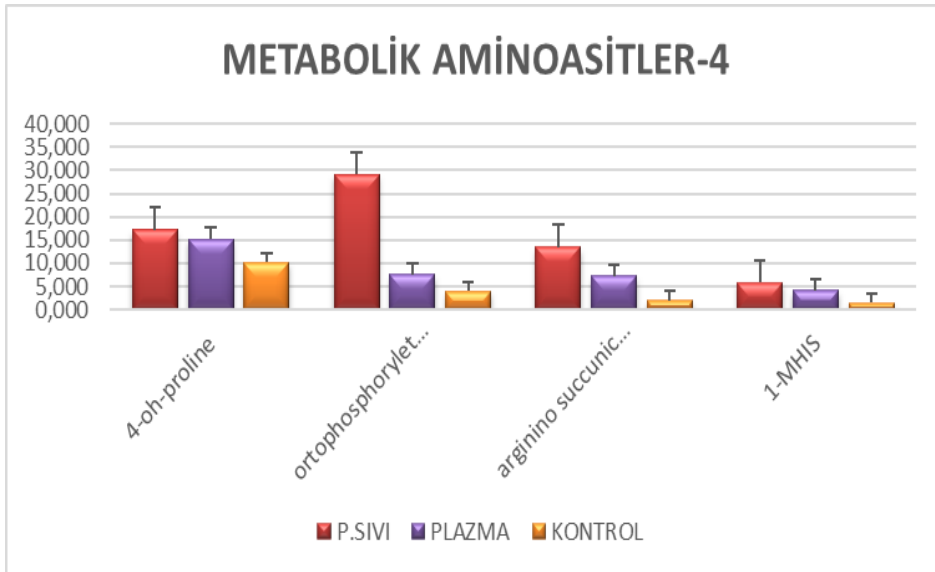
Şekil 4.5. Metabolik aminoasitler-2 analiz grafikleri

Citrulin seviyesine bakıldığında hem perikardiyal sıvıda hem hasta plazmasında hemde kontrolde bu aminoasitin aynı seviyelerde olduğu gözlemlendi. Kontrolde ki ornitin seviyesi incelendiğinde hem hasta plazmasında hemde perikardiyal sıvısına oranla kontrolde anlamlı ($p < 0,05$) bir artış gözlemlendi. Sarcosine amino asiti incelendiğinde bu amino asitin perikardiyal sıvısında kontrol ve hasta plazmasına göre anlamlı ($p < 0,05$) bir şekilde artmış olduğu bulundu.



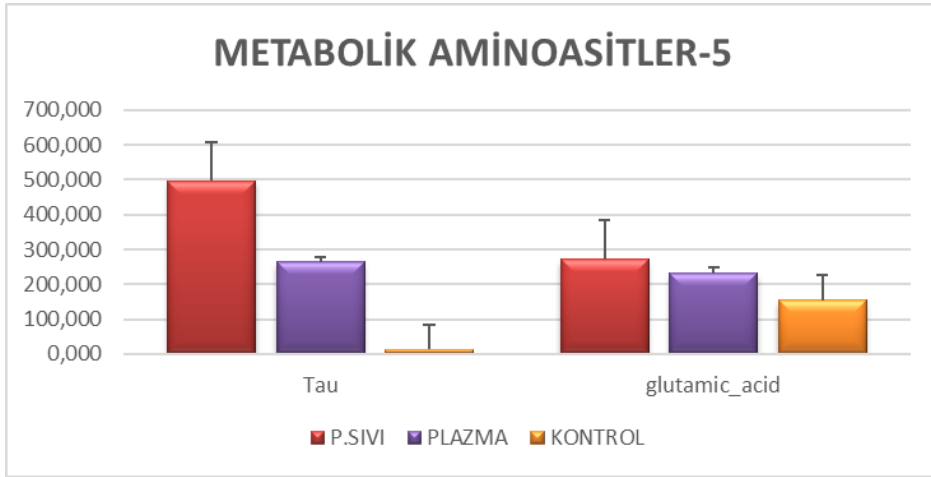
Şekil 4.6. Metabolik aminoasitler-3 analiz grafikleri

Metabolik amino asitlerden olan Trans-4-OH-proline incelendiğinde perikardiyal sıvıda hasta plazmasına göre anlamlı ($p < 0,05$) bir artış görüldü. Aynı şekilde kontrolde bu amino asitin ise anlamlı ($p < 0,05$) bir şekilde azalma gösterdiği görüldü. Perikardiyal sıvıda ki norvalin seviyesine bakıldığında hasta plazması ve kontrole göre anlamlı ($p < 0,05$) bir artış görülürken plazmada ve kontrolde perikardiyal sıvıya oranla anlamlı ($p < 0,05$) bir azalma görüldü. Alloizolosin seviyesinin ise hasta plazması, perikardiyal sıvısı ve kontrolde neredeyse aynı seviyelerde olduğu görüldü. Kontrolde ki 3-methylhistidine (3MHIS) seviyesine bakıldığında hasta plazması ve perikardiyal sıvısına oranla anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Beta alanin seviyesinin ise perikardiyal sıvısında artmış olduğu görüldü. Bu artışın anlamlı olmadığı izlendi.



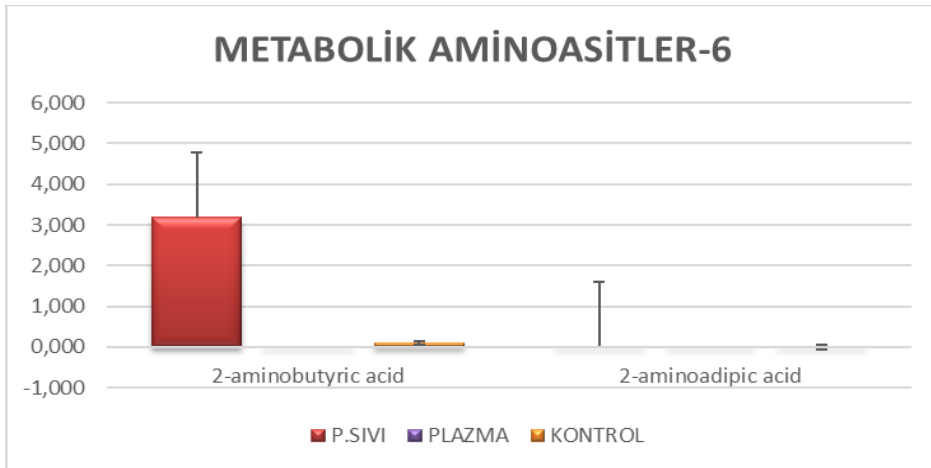
Şekil 4.7. Metabolik aminoasitler-4 analiz grafikleri

4-OH-proline amino asitinin hem plazmada hemde kontrolde perikardiyal sıvısına oranla anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azaldığı tespit edildi. Ortophosphoryletanolamin seviyesinin plazmada perikardiyal sıvıya göre anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azaldığı görülürken aynı şekilde kontrolde hem perikardiyal sıvıya oranla hemde plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) bir azalma tespit ettik. Arginino succinic acid seviyesinin kontrolde hem plazmaya hemde perikardiyal sıvısına oranla anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azaldığı aynı zamanda plazmada ise perikardiyal sıvısına oranla anlamlı ($p<0,05$) azalma gösterdiğini tespit ettik.



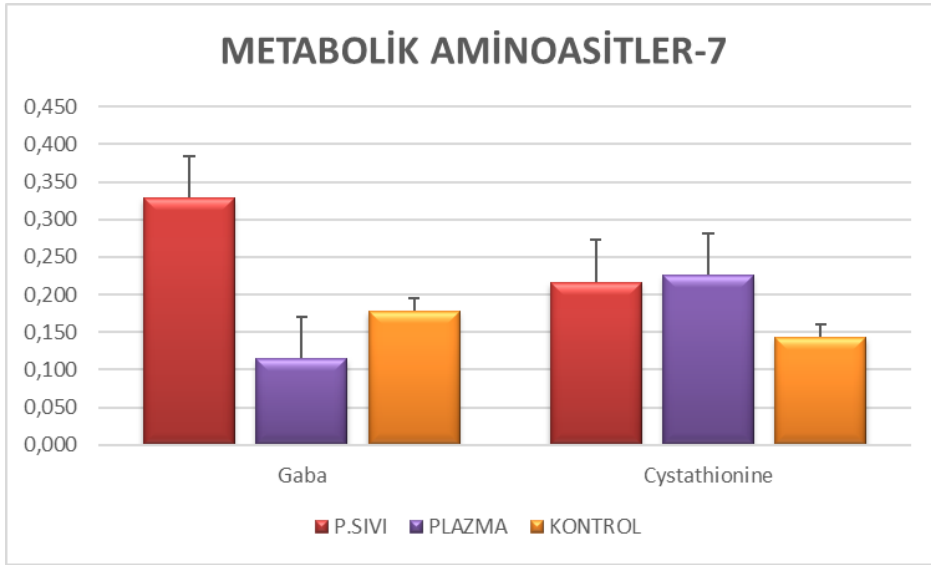
Şekil 4.8. Metabolik aminoasitler-5 analiz grafikleri

Analizler sonucunda Taurine ve Glutamic acid'in seviyelerinin kontrolde hem plazma hemde perikardiyal sıvısına oranla anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azaldığını tespit ettik.



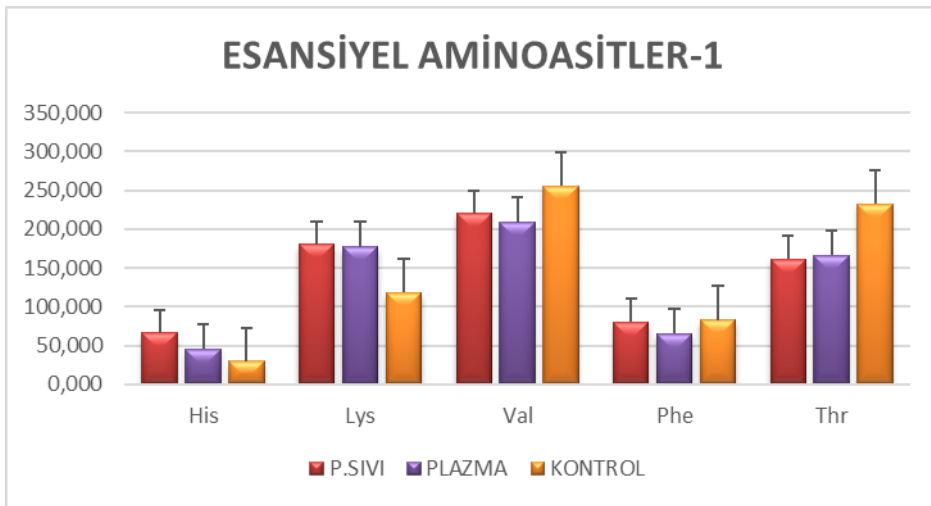
Şekil 4.9. Metabolik aminoasitler-6 analiz grafikleri

2-aminobutyric acid seviyesinin perikardiyal sıvısında plazma ve kontrole oranla anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde artış gösterdiğini tespit ettik. 2-aminoadipic acid seviyesinin ise perikardiyal sıvıda, plazmada ve kontrolde anlamlı olmadığını tespit ettik.



Şekil 4.10. Metabolik aminoasitler-7 analiz grafikleri

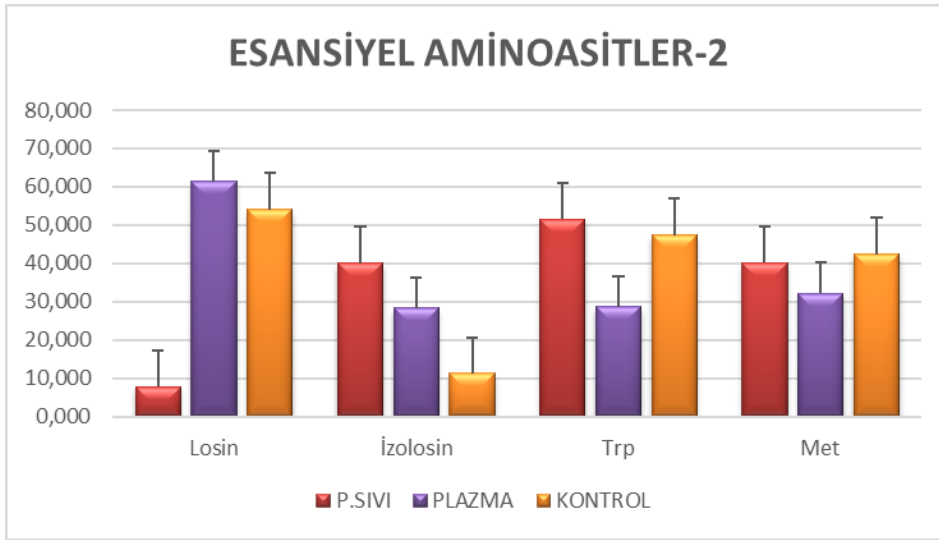
Gaba seviyesi incelendiğinde perikardiyal sıvısının hem plazmaya hemde kontrole göre anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde arttığını gördük. Kontrol plazmaya göre kıyaslandığında artış olduğu ve bu görülen artışın anlamlı olmadığı gözlemlendi. Cystathionine seviyesinin kontrolde perikardiyal sıvısı ve plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) bir azalma gösterdiğini tespit ettik.



Şekil 4.11. Esansiyel aminoasitler-1 analiz grafikleri

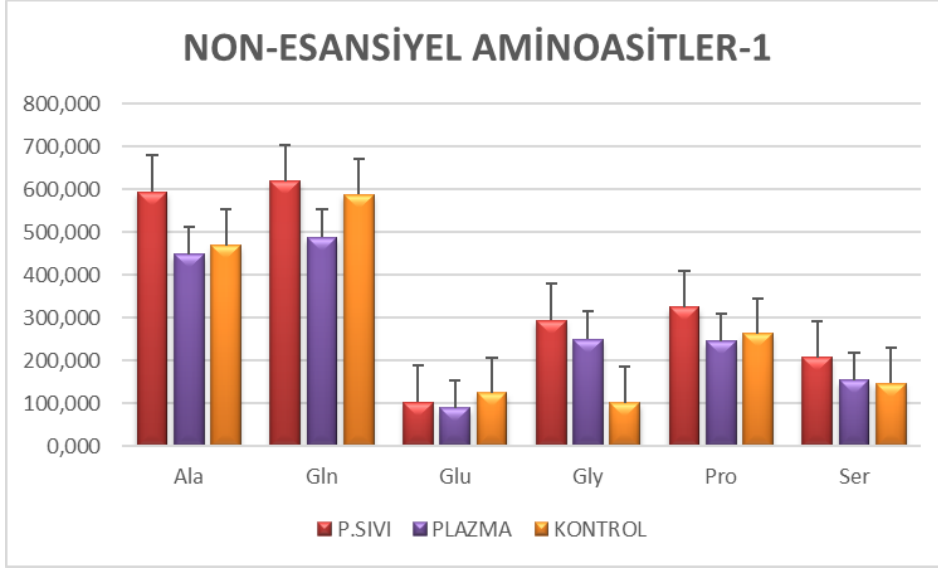
Histidine (His) seviyesinin perikardiyal sıvısında kontrol ve plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) bir artış gösterdiğini gördük. Aynı zamanda kontrolde plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) bir azalma olduğunu tespit ettik. Lysine(Lys) aminoasidine bakıldığında

kontrolün perikardiyal sıvısı ve plazmaya göre anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde azalma gösterdiği görülmektedir. Valinin (Val) de ise gruplar arasında izlenen değişimin anlamlı olmadığını tespit ettik. Phenylalanine (Phe) seviyesinin perikardiyal sıvısında plazmaya göre anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde arttığını belilerken kontrolün de aynı şekilde plazmaya göre anlamlı ($p<0,05$) artış gösterdiğini tespit ettik. Threonine (Thr) aminoasidinin gruplar arasında kıyaslanmasında kontrolün plazma ve perikardiyal sıvıya oranla anlamlı ($p<0,05$) bir artış gösterdiğini gördük.



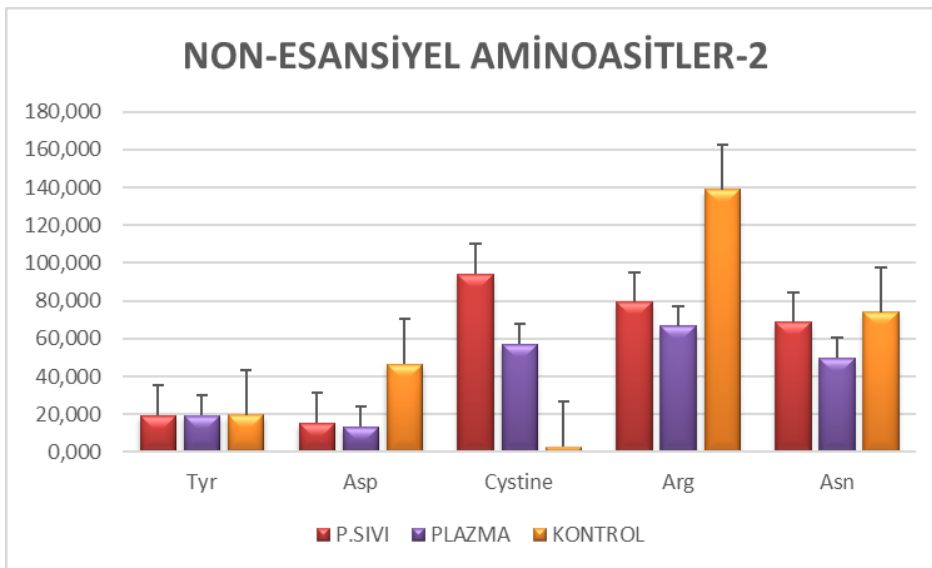
Şekil 4.12. Esansiyel aminoasitler-2 analiz grafikleri

Yaptığımız analizlerimiz de lösin aminoasidinin plazma ve kontrole oranla kıyaslandığında bir azalma gösterdiğini gördük bu azalmanın anlamlı olmadığını tespit ettik. Analizlerimiz sonucunda izolosin aminoasidinin seviyesinin perikardiyal sıvısında kontrole ve plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) bir artış gösterdiğini saptadık. Tryptophan (Trp) amino asidinin incelenmesinde perikardiyal sıvıda plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde arttığını aynı şekilde kontrolde de plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) şekilde arttığını saptadık. Methionine(Met) aminoasidinin incelenmesinde perikardiyal sıvıda plazmaya oranla anlamlı bir şekilde arttığını bu artışın aynı şekilde kontrolde de plazmaya oranla anlamlı ($p<0,05$) olduğunu tespit ettik.



Şekil 4.13. Non-Esansiyel aminoasitler-1 analiz grafikleri

Non-esansiyel aminoasitlerden olan alaninin perikardiyal sıvısında plazma ve kontrole oranla anlamlı bir artış gösterdiğini belirledik. Glutamin'in (Gln) perikardiyal sıvısında plazmaya oranla anlamlı ($p < 0,05$) artışını gözlerken aynı şekilde kontrolünde plazmaya göre anlamlı ($p < 0,05$) bir artış gösterdiğini tespit ettik. Glutamic Acid(Glu) amino asidinde kontrolün plazmaya oranla artışının anlamlı ($p < 0,05$) olduğunu gördük. Glycine (Gly) amino asidinin analizlerde kontroldeki azalmanın hem perikardiyal sıvısına hem de plazmaya oranla anlamlı ($p < 0,05$) olduğunu tespit ettik. Proline aminoasidinde perikardiyal sıvısının plazmaya oranla anlamlı artışı gözlemlendi. Aynı şekilde Serin aminoasidinin perikardiyal sıvıda hem plazmaya hem de kontrole oranla anlamlı ($p < 0,05$) bir artış gösterdiğini gözlemledik.



Şekil 4.14. Non-Esansiyel aminoasitler-2 analiz grafikleri

Tyrosine (Tyr) aminoasidi incelendiğinde bütün gruplarda aynı seviyelerde olduğu gözlemlendi. Aspartik asit (Asp) nin kontrol grubundaki seviyesinin diğer iki gruba oranla anlamlı ($p<0,05$) artışı gözlemlendi. Cystine aminoasidinin ise perikardiyal sıvısında hem plazmaya hem de kontrole göre artışının anlamlı ($p<0,05$) olduğu görülürken plazma grubundaki seviyesinde ki artışın kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p<0,05$) olduğu gözlemlendi. Arginine (Arg) amino asidinin kontrol grubundaki seviyesinin perikardiyal sıvısı ve plazmada ki seviyelerine göre anlamlı ($p<0,05$) artışı görüldü. Asparjine (Asn) amino asidinde perikardiyal sıvının plazmaya göre anlamlı bir şekilde artış gösterdiğini ve yine kontrol grubunun hem plazma hem de perikardiyal sıvısına oranla anlamlı ($p<0,05$) artışı görüldü.



5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı (KAH), küresel boyutta insan popülasyonunu etkileyen ana kardiyovasküler hastalıklardan biridir. Bu hastalık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm nedeni olduğu kanıtlanmıştır. Yaşam tarzı, genetik faktörler ve çevresel faktörler, kardiyovasküler hastalığın gelişimi için risk faktörüdür. Sağlıklı bireyler arasında risk faktörlerinin yaygınlığı, yakın gelecekte KAH olasılığını ortaya koymaktadır. KAH risk faktörleri arasında diabetes mellitus, obezite, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon , homosistinüri ve psikososyal stres bulunur. KAH'in ortadan kaldırılması ve yönetimi, kapsamlı çalışmalar ve denemeler yoluyla kurulmuştur (88).

Koroner arter hastalığı (KAH) dünya çapında ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Amerikan popülasyonlarında 2005 yılında KAH nedeniyle yaklaşık 6 milyon ölüm meydana gelmiştir. 2007 yılında, KAH'li 30 hastadan yaklaşık her yıl birinin öldüğü bildirilmiştir. 2009 yılında sunulan Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre, kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle 17,3 milyon ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (88).

Erken tarama testleri ile KAH ayırıcı tanısı konabilir ve bu şekilde hastaya özel optimal tedaviler başlatılabilir. Mevcut klinik tanı semptomlar, elektrokardiyogram (EKG), kalp belirteçleri , stres testi ve koroner anjiyografi gibi tanı testleriyle konulabilmektedir. Bu yöntemler arasında, invaziv koroner anjiyografi “altın standart” tanı markırı olarak kabul edilmektedir, fakat bu tekniğin uzmanlık ve yüksek maliyet gerektirmesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca; invaziv anjiyografi yapılan kişilerin büyük bir bölümünün normal koroner arterlere sahip olduğu ve KAH'li bazı hastalarda, özellikle yaşlı veya diyabetli hastalarda atipik semptomlardan sonra miyokard iskemisi veya enfarktüsü atakları geçirmesinin mümkün olmasında bu yöntemi sınırlandıran diğer faktörlerdir. Bu nedenle KAH tanısı ortaya koyacak yeni tarama teslerinin geliştirilmesi büyük önem kazanmaktadır (89).

Günümüzde hastalıklara yönelik patogenezi ve tanısal biyobelirteçler, insan sıvılarının metabolik profili ile keşfedilebilmektedir. Eğer çeşitli koroner arter hastalığı KAH metabolomikleri ile doğru bir şekilde karakterize edilebilirse, gereksiz tedaviler ve kaynaklar kullanılmadan etkili tedavi hedeflenebilir. Bu nednele bu çalışmada koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarının perikardiyal sıvı ve plazmadaki serbest aminoasit profillerinin LC-MS/MS yöntemiyle incelenerek kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni markırların tespit edilmesi hedeflenmiştir (89).

Kalpdeki metabolik değişiklikler biyo akışkanların metabolomunda değişikliklere neden olur. Metabolitler, potansiyel terapötik hedefler için patogenezi netleştirebilir. Çok sayıda küçük moleküllu metabolitlerin bir kombinasyonu, iyi teşhis değerleri sunabilir. Sistem biyolojisinde hızla genişleyen bir alan olan metabolik, hastalığın ilerlemesine cevap olarak metabolik değişiklikleri ölçer. Sıklıkla kabul edilen bir metabolit havuzu olan plazma ve perikardiyal sıvı, metabolik profil oluşturmada önemli bir kaynak olmuştur. Sıvı kromatografi kütle spektrometresi sağlam güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik ile küçük moleküllu metabolitlerinin hassas tespiti için en uyumlu tekniği sağlamaktadır (88,89).

Birçok araştırma gösteriyorki plazma amino asitlerindeki spesifik anormallikler, karaciğer fibrozu, akciğer kanseri, meme kanseri, baş ve boyun kanseri, özofagus kanserine neden olmaktadır (90,91). Birçok çalışmada akciğer kanserli hastalarda serbest triptofanda anlamlı bir artış görüldüğü bildirilmiştir. Buna bağlı olarak amino asit profillerinde belirlenen metabolik değişiklikler, kanser taramasını ve teşhisini iyileştirmek ve hastalık patogenezi anlamak için önemli potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir (92).

Japon hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada birçok kanser türünün amino asit profili incelenmiştir. İncelenen kanser türlerinde ortak aminoasitlerde görülen değişikliklerin yanısıra PFAA profillerinde her kanser türüne has değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir. Genel olarak, birçok amino asidin konsantrasyonları, GC (gastrik kanseri) ve CRC (kolorektal kanser) hastalarında azalma gösterirken; akciğer kanseri (LC), meme kanseri (BC) ve prostat kanseri (PC) gruplarında amino asit konsantrasyonlarında değişiklikler gözlenmemiştir. Ayrıca, amino asitlerin bazıları farklı

kanser türlerinde zıt eğilimler gösterdiği görülmüştür. Örneğin, GC ve CRC hastalarında Thr konsantrasyonları azalırken, BC hastalarında Thr konsantrasyonunun artmış olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada görüldüğü üzere PFAA profillerindeki bu değişikliklerin birçok kanser türünde ortak olabileceği gibi her bir kanser için spesifik olabileceğide gözlemlenmiştir (93).

Maeda ve ark'nın yaptıkları araştırmalarında KHDAK'li (Küçük hücreli dışı akciğer kanseri) hastalarda plazma içermeyen amino asit (PFAA) konsantrasyonları, sigara içip içmeme durumu, aynı yaş ve cinsiyette olma durumlarına göre eşleştirilmiş kontrol grubu üzerinde kıyaslama yapmışlardır. Bu hastaların yarısından fazlasının kanserin ilk safhasında olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları tespitlere göre, prolin (Pro), serin (Ser), glisin (Gly), metiyonin (Met), izolösin (Ile), alanin (Ala), lösin (Leu), Tirosin (Tyr), fenilalanin (Phe), ornitin (Orn), lisin (Lys), KHDAK'lı hastaları sağlıklı kontrol gurubuyla kıyasladıklarında önemli derecede artış olduğunu gözlemlemişlerdir (94).

Kim ve ark'nın yapmış oldukları çalışmaya göre de Akciğer kanseri olan hastalarda His, Trp, Cit, Gln, Asn ve Pro, Ile, Phe, Orn artışında önemli bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Plazma serbest amino asit profilleri üzerine bağımsız olarak yürütülen bu çalışmalar uyumlu sonuçlar göstermiştir. Erken dönem (1. ve 2. evre) kanser hastalarının araştırıldığı bu çalışmalarda hastaların büyük bir kısmında ve belirti vermeyen hastalık durumlarında PFAA farklılıkları olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak PFAA profilinin akciğer kanserinin erken teşhisinde kullanılabileceğini tespit etmişlerdir (95).

Leichtle ve ark'nın yaptıkları çalışmalarında Kolon kanseri hastaları ve sağlıklı kontroller üzerinden bir eşleştirme yaparak araştırma yapmışlardır. Çalışmalarında hastaların yarısına yakın kısmı kanserin 1. veya 2. evresinde olan hastalardır. Sağlıklı ve kanserli hastalar kıyaslandığında, 26 amino asitten 11 tanesinin kayda değer ölçüde azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalarında, kolorektal kanserli hastalarda Lys, Ala, Asp, Gly, His, Leu / Ile, Met, Sarc, Thr, Tyr, Val seviyelerinin gözle görülür ölçüde düşük çıktığını belirtmişlerdir. En çok göze çarpan değişikliğin glisin amino asitinde olduğunu tespit etmişlerdir. Glisin, suda çözünen önemli bir B-vitamini olan folat metabolizmasında önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, folat

vitamin deęerinin dūşüklüęünü kolorektal kanser risk faktörlerinden biri olduęunu dūşündüklerini belirtmişlerdir (96).

Youlden ve ark'nınyapmış oldukları araştırmalarında kadın ölümlerinin çoğu meme kanserinden öldüğünü bildirmişlerdir. Yüksek mortalite ve kötü prognoz, geğ tanının bir sonucu olduğunu bildirmişlerdir. Bu doğrultuda meme kanserinin tarama ve erken teşhisi için yeni iyileştirme yolarını araştırmışlardır. Bu araştırma doğrultusunda amino asit profillinin, kanser erken tanısı için biyolojik belirteç olabileceğini vurgulamışlar (97).

Lai ve ark'nın yaptıkları çalışmalarında çoğunluğu meme kanserinin erken evrelerinden olan hastalar ile sağlıklı klontrol grupları üzerinde plazma amino asit profili kıyaslamasını yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçlarda erken evre meme kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında plazma amino asit profillerinde önemli farklılıklar tespit etmişlerdir. Yüksek konsantrasyonlu, Thr, Pro, Ser, Gly, Ala ve Orn gibi amino asitlerin olduğunu,kontrollere kıyasla anlamsız şekilde dūřük Gln, Trp, His, Phe ve Tyr gibi amino asitlerin olduğunu gözlemlemişlerdir (98).

Yapılan çalışmaların genelinde metabolomik olarak adlandırılan kapsamlı metabolik profillerin dahil edilmesiyle, ayrı veya küme şeklindeki amino asitlerin, yeni kardiyovasküler bozukluklarla ilişkili olan ve patogenezinde önemli rol oynadıklarını gösteren yeni biyobelirteçler tanımlanmıştır. Amino asitlerin hastalıklar üzerindeki biyolojik etkilerine bağlı çalışmalarda KVH ve risk faktörlerini etkilediği görülmüştür. Örneğin, glutamat ve glutamin, ateroskleroz gelişimi ve KVH riski ile bağlantılı kardiyometabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Kalp kateterizasyonu olan hastalarda, KVH'li ve KAH'li olmayan hastalar arasında glutamat ve glutamin seviyeleri en önemli metabolit biyobelirteçi olarak tesbit edilmiştir (84,85).

Shah ve ark. yapmış oldukları çalışmada BCAA'ların pozitif ve bağımsız bir şekilde koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu tespit etmişler. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar KAH şüphesi nedeniyle kalp kateterizasyonu yapılan hastalardır.Yapılan bu çalışma sonucunda yüksek BCAA seviyesine sahip bireylerin KAH riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (85).

Lösin, izölösün ve valin, insanlarda esansiyel amino asitlerin bir alt grubu olan dallı zincirli amino asitler (BCAA) Son zamanlarda bazı metabolomik çalışmalarda insülin direncinin hem belirteçleri hem de efektörleri olabileceği ve buda KAH risk faktörlerinden biri olan diyabetin gelecekteki gelişimini tahmin etmek için kullanılabilceği gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, artmış dolaşımdaki BCAA seviyelerinin, bozulmuş glikoz toleransının yanı sıra, çeşitli KAH risk faktörleriyle bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte PFAA'ların ateroskleroz ve KAH gelişimi ile olan ilişkileri hakkında az sayıda araştırma yapılmıştır. McCormack ve ark. yapmış olduğu çalışmada KAH risk faktörlerinden sadece bir kaç olan obezite, ve insülin direncinin, diyetle alınan BCAA seviyeleriyle ilişkili olduğu bildirmişler (99).

Son zamanlarda, metabolik homeostazdaki temel rolleri göz önüne alındığında, BCAA'nın etkilerinin büyük ölçüde organizmaların katabolik ve anabolik durumlarına bağlı olduğu öne sürülmüştür. BCAA ile kardiyometabolik hastalık arasında bir korelasyon yaşa bağlı bulunmuştur ve genç erişkinlerde yaşlılardan daha belirgin olduğu saptanmıştır. Düşük enerjili durumda veya homeostaz koşulları altında BCAA'nın glukoz alımını ve insülin duyarlılığını artırabileceğini buna bağlı olarak, fazla enerji koşulları altında, BCAA katabolizmasının bozulduğunu ve buda hücre içi ve dolaşımda BCAA ilintili metabolitlerin birikimine neden olduğu gözlemlenmiştir. Buda dolaşımdaki yüksek BCAA değerleri ve KVH arasında ilişki olduğunu açıklamaktadır. Son dönemlerde elde edilen bulgulara bakıldığında, varılan sonuçlarla birlikte spesifik amino asitlerin, özellikle BCAA'nın ve özellikle lösin'in aterogenez korumasında önemli bir rol oynadığı açıkça gösterilmiştir (87).

Yapılan çalışmalarda, serin, sitrat, histidin, glisin, ornitin içeriği, hidroksiprolin, prolin ve sarkosin, akut Aort Diseksiyonu (AD) hastalarında KKH hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklılık gösterdiği görülmüştür. Aynı zamanda Sitrat, GABA, glutamat ve sistein düzeylerinin KKH hastalarıyla karşılaştırıldığında kronik AD hastalarıyla anlamlı olarak farklılık olduğu görülmüştür. Glutamat ve fenilalaninin içeriği, kronik AD hastalarına kıyasla akut AD hastalarında anlamlı olarak değişiklik gösterildiği bildirilmektedir (100).

Son araştırmalarda, PFAA (plazma serbest aminoasit) profillerinin yaşam tarzıyla önemli derecede ilişkili olduğu gözlenmiştir (100). Örneğin, BCAA'lar (dallanmış zincirli aminoasit; val, leu, ile) özellikle val ve leu, BMI (vücut kitle indeksi) kategorisinden kardiyometabolik risk markırı olarak öngörölmüştür (90). Ayrıca, BCAA'lar metabolik sendrom, insülin direnci veya tip 2 DM (şeker hastalığı) ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu konularda yapılan çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, artmış serum arginin seviyeleri büyük bir yetişkin kohortunda aterosklerotik plakların varlığı ile pozitif olarak bağlantılı olduğu, lösin, izolösin ve valin olmak üzere plazma dallı zincirli amino asitlerinde (BCAA) seviyeleri ile metabolik hastalıklar arasındaki güçlü bir pozitif korelasyonun tanımlandığı ve bunların KVH riski için biyobelirteç olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise hasta perikardiyal sıvı ve plazmasında yalnızca izolösin aminoasidinin anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir (87).

Literatürde değerlendirebildiğimiz kadarıyla başta kanser araştırmaları olmak üzere birçok başlık altında amino asit profillemelerinin incelendiği birçok çalışmayla karşılaştığık. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların rutin pratikte uygulanması için farklı etnik gruplarda daha geniş örneklemlerde incelenmesi kanısındayız. Bizde alışmamızda koroner arter hastalığı sonrası bypass olan hastaların perikardiyal sıvısı ve plazmasındaki amino asit profillemesini inceleyerek bu alandaki ilk pilot çalışmayı yapmış olmayı hedefledik. Aynı kanser çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızın da farklı etnik gruplarda ve daha geniş örneklemlerde araştırılması sonucu rutin pratiğe yansıtılabilecek veriler elde edilebileceği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A. On yıllık Tekharf Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm Ve Olayların Plevansısı. Türk Kardiyoloji Derneği Arş.2001;29:8-19.
2. Zipes Douglas P, Libby P, Robert Bonow O, Eugene B. Braunwald's Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine. 2012;1243-1281.
3. Özkan Arat A, Akut Koroner Sendromlar: Epidemiyoloji. Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk Soc Cardiology.2013;41.
4. Kalozoumi G, Yacoub M, Sanoudou D. MicroRNAs in Heart Failure.Small Molecules With Major Impact.2014;30.
5. Guo-Hua D, Pei-Ze M, Xian-Bo S, Ning L, Tong Z, Bo W. MicroRNA-223-3p Inhibits the Angiogenesis of Ischemic Cardiac Microvascular Endothelial Cells via Affecting RPS6KB1/hif-1a Signal Pathway. Plos One.2014; 10.
6. Wang F, Chen C, Wang D. Circulating microRNAs in cardiovascular Diseases: From Biomarkers to Therapeutic Targets. Front. Med., 2014. 8(4): 404–418.
7. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL33 and ST2 Comprise a Critical Biomechanically Induced and Cardioprotective Signaling System. J Clin Invest.2007;1538–1549.
8. Spodick DH. Microphysiology of the Pericardium: Substrate Forintra Pericardial Therapeutics Herz.Springer. 2000;25:720-723.
9. White PD. Angina Pectoris: Historical Background in: Paul O. Angina Pectoris, Medcom Press. 1974;1-11.
10. ZhouB. LC-MS-Based Metabolomics. Molecular Biosystems. 2012; 8.2: 470-481.
11. <https://www.saglikocagim.net/koroner-arter-hastalg-nedir/> Erişim Tarihi: Mart/2019.
12. Agneta S, Åsa C. Coronary Artery Disease/ Physicalactivity in the Prevention and Treatment of Disease. 2011;06-21.
13. White HD, Chew DP. Acute Myocardial Infarction. Lancet 2008;372:570- 84.
14. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. Circulation 2001;104:365-72.
15. Rosamond W, Flegal K, Furie K. Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update: a Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008; 117:25.

16. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics Update: a Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121:948.
17. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M. Global and Regional Burden of Disease And Risk Factors, 2001: Systematic Analysis of Population Health Data. *Lancet* 2006; 367:1747.
18. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation*. 2001; 104:2746.
19. Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5Yıllık Takibi. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları*. 1996;24(1):8-15.
20. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva World Health Organization. 2011;2-176.
21. <https://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm> -Erişim Tarihi: Mart/2019
22. Türkmen E, Badır A, Ergün A. Koroner Arter Hastalıkları Risk Faktörleri: Primer ve Sekonder Korunmada Hemşirelerin Rolü. 2012;18-27.
23. Birol L, Akdemir N. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004; p: 3-462.
24. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina Pectoris. I. *Am J Med*. 1959, 27:375-388.
25. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> -Son Erişim Tarihi: Ağustos/2018.
26. Pick RA, Glover MU, Vieweg WVR. Myocardial Infarction in a Young Woman With Isolated Coronary Arteritis. *Chest*. 1982;82:378.
27. Harrison DC. Nonatherosclerotic Coronary Disease. In Fuster Atherosclerosis and Coronary Arter Disease. Philadelphia, Lippincot-Raven. 1996;75772.
28. Avrupa Kardiyoloji Derneği ESC Kararlı Koroner Grubu. 2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2014;42(4):73-134.
29. Berkalp B. Aterom Plağı Morfolojisi ve Klinikle İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2004;17:61-71.
30. Javanmard SH, Nematbakhsh M, Sanei MH. Early Prevention by L-Arginine Attenuates Coronary Atherosclerosis in a Model of Hypercholesterolemic Animals; No Positive Results For Treatment. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:13.70756-13.

31. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE. Origin of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1307-1315S.
32. Oto A. Kalp Yetersizliği Akut Koroner Sendromlar Hipertansiyon. Ankara: Farma Tıp Yayıncılık; 2003:51-75.
33. Lanza GA. Cardiac Syndrome X. A Critical Overview and Future Perspectives. *Heart* 2007;93:159-66.
34. <https://studylibr.com/doc/724778/koroner-arter-hastalik-tedavisi-rehberi-Erişim>
Tarihi: Mart/2019
35. Willems IE, Arends JW, Daemen MJ. Tenascin and Fibronectin Expression in Healing Human Myocardial Scars. *J Pathol.* 1996;179:321-5.
36. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent Myocardial İschemia. A Clinical Perspective. *Arch Intern Med* 1991; 151:2373.
37. Libby P, Bonow R, Braunwald E, Zipes D. Pathophysiology of Heart Failure. Amsterdam: Elsevier; 2004; 1-27.
38. Erdil F, Elbaş N. Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. Ankara: Aydoğdu Ofset; 1997; 297313.
39. Barse GB, Smeltzer SG. *Medical Surgical Nursing* . 1999; 630-634.
40. Metcalfe JM, Dargie HJ, Anjina pectoris. London, 1998; 9-91.
41. Çobanoğlu A, İşbir S. Koroner Arter Bypass Cerrahisi. İçinde: Kalp ve Damar Cerrahisi. Eds: Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T, Medikal&Nobel, Ankara, 2004;657-667.
42. Zorlutuna Y. Koroner Revaskularizasyonda Cerrahi Endikasyonlar. İçinde: Kalp ve Damar Cerrahisi Eds: Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T, Medikal&Nobel, Ankara, 2004; 645-655.
43. Duhaylonsod FG. Minimally invasive cardiac surgery defined, *Arch Surg.* 2000; 35(1):296-300.
44. Yılmaz AT, şener E, Kuralay E, Genç O, Günay C. Minimal Invaziv Kalp Cerrahisi. İçinde: Kalp ve Damar Cerrahisi. Medikal&Nobel, Ankara, 2004; 681-713.
45. Sarıbülbül O. Açık Kalp Makinası Ekstrakorporeal Dolaşım. İçinde: Kalp Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 2005; 1047-1068.
46. Gabella G. The pericardium. In *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery.* New York, Churehill- Livingston 1995;1471-2.
47. Vankov v, Owtcharow V. Anatomiya na tchoveka. Sofia: Meditsinsko İzdatelstvo ARSO, 2002:398-416.

48. Spodick D. Macrophysiology, Microphysiology, and Anatomy of the Pericardium: A Synopsis. *Am Heart J* 1992;124:1046-51.
49. Flounders JA. Cardiovascular Emergencies: Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade. *Oncol Nurs Forum*. 2003;30:48-55.
50. Maisch B, Seferovič PM, Ristic AD. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive Summary; the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
51. LeWinter MM, Myhre EESP, Slinker BK. Influence of the Pericardium and Ventricular Interaction on Diastolic Function. In: Gaasch WH, LeWinter MM. *Heart Failure and Left Ventricular Diastolic Function*, Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. 103-17.
52. Lee MC, Fung YC, Shebetai R, LaWinter MM: Biaxial Mechanical Properties of the Human Pericardium and Canine Comparisons. *Am J Physiol*. 1987;22:75.
53. <http://www.flspinalcord.us/layers-of-the-pericardium/layers-of-the-pericardium-heart-anatomy-size-location-coverings-and-layers-anatomy/>Erişim tarihi:Aralık/2017.
54. Mauer FW, Warren MF, Drinker CK. The Composition of Mammalian Pericardial and Peritoneal Fluids. *Am. J. Physiol*. 1940; 129: 635–644.
55. Holt JP. The Normal Pericardium. *Am. J. Cardiol*. 1970; 26, 455–465.
56. Gabella G. The pericardium. In: Standring S, Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed. St. Louis: Elsevier; 2005. p.995-6.
57. Gibson AT, Segal MBA. Study of the Composition of Pericardial Fluid, With Special Reference to the Probable Mechanism of Fluid Formation. *J. Physiol*. 1978a; 277, 367–377.
58. Benhaïem-Sigaux N, Mina E, Sigaux F, Lambre CR, Valensi F, Allegret C, Characterization of Human Pericardial Macrophages. *J. Leukoc. Biol*. 1985; 38, 709–721.
59. Vesely TM, Cahill DR. Cross-Sectional Anatomy of the Pericardial Sinuses, Recesses and Adjacent Structures. *Surg. Radiol. Anat*. 1986;8, 221–227.
60. Ben-Horin S, Shinfeld A, Kachel E, Chetrit A, Livneh A. The Composition of Normal Pericardial Fluid and its Implications for Diagnosing Pericardial Effusions. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118 (6):636–40.

61. Edward PC, Miller JI. Modern Approaches and Use of Surgical Treatment for Pericardial Disease. *Curr Cardiol Reports* 2002;4:41-46.
62. Burgess LJ, Reuter H, Cartens ME. The use of Adenosine Deaminase and Interferon-Gamma as Diagnostic Tools For Tuberculous Pericarditis. *Chest* 2002;122:900.
63. Özkara T. Koroner Arter Baypas Greft Cerrahisi Uygulanan Hastaların Perikardiyal Sıvıda Ve Sistemik Dolaşımlarındaki Scube-1 Seviyelerinin Analizi. T.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Edirne, 2018; 70.
64. <http://humananatomylibrary.com/anatomy-of-pericardium/anatomy-of-pericardium-layers-of-the-heart-muscle-pericardium-wikipedia-human-anatomy/> Erişim Tarihi:Aralık 2017.
65. Başaran E, Aras S, Cansaran-Duman D. Genomik, Proteomik, Metabolomik Kavramlarına Genel Bakış ve Uygulama Alanları. *Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2010; 67.2: 85-96.
66. Fiehn O. *Plant Mol Biol*. 2002; 48:155–171.
67. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. *Xenobiotica*. 1999; 29:1181–1189.
68. Hasim A, Aili A, Maimaiti A, Mamtimin B, Abudula A, Upur H. Plasma-Free Amino Acid Profiling of Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia Patients and its application for Early Detection. *Mol Biol Rep*. 2013;40(10):5853–5859.
69. Hasim A, Ali M, Mamtimin B, Ma JQ, Li QZ, Abudula A. Metabonomic Signature Analysis of Cervical Carcinoma and Precancerous Diseases in Uighur Women By ¹H-NMR Spectroscopy. *Exp Ther Med*. 2012;3:945–951.
70. Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in Metabolomics a Review in Human Disease Diagnosis. *Anal Chim Acta*. 2010; 59:23–33.
71. Çabuk TZ. Bazı Asidik ve Bazik Doping Maddelerinin At İdrarından Analizi İçin Dispersif Sıvı-Sıvı Mikroekstraksiyon ve Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS) Yöntemi Geliştirilmesi ve Validasyonu. *Analitik Kimya Anabilim Dalı*. Ankara. 2018; 45-57.
72. Grob B. Ionization Efficiency of LC-(ESI)MS/MS & LC-MS/MS Determination of Beta-Oxidation Acyl-Coa Intermediates in Cultured Fibroblasts (Master Thesis, University Of Amsterdam. 2015;145-207.
73. Salazar A, Keusgen M, Von HJ. Amino Acids in the Cultivation of Mammalian Cells. *Amino Acids*. 2016; 48.5: 1161-1171.
74. Consortium U. The universal protein resource (UniProt). *Nucl Acids Res*. 2008; 36:190–195.

75. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. Hatipoğlu yayınları. 2000; 622s.
76. Saldamlı İ. Gıda Kimyası. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara. 2007; 398.
77. Young VR. Adult Amino Acid Requirements: The Case For A Major Revision In Current Recommendations. *Journal Of Nutrition*. 1994;1517–1523.
78. Gözükara EM. Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 1258.
79. Bilişli A. Gıda Kimyası. Sidas Medya Ltd. 2009; 355.
80. Delgado-Povedano MM, Calderón-Santiago M, Priego-Capote F, Luque de Castro MD. Study of Sample Preparation for Quantitative Analysis of Amino Acids in Human Sweat By Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Talanta* 2015; 146:310–317.
81. Kim JW, Lee G, Moon SM, Park MJ, Hong SK, Ahn JH, Kim KR, Paik MJ. Metabolomic Screening and Star Pattern Recognition By Urinary Amino Acid Profile Analysis From Bladder Cancer Patient. *Metabolomics*. 2010;6:202–206.
82. Brosnan JT. Interorgan Amino Acid Transport and Its Regulation. *J. Nutr.*2003; 133.
83. Siminska E, Koba M. Amino Acid Profiling as a Method of Discovering Biomarkers for Early Diagnosis of Cancer. *CrossMark*.2016; 48:1339–1345.
84. Grajeda-Iglesias C, Aviram M. Specific Amino Acids Affect Cardiovascular Diseases and Atherogenesis via Protection against Macrophage Foam Cell Formation: Review Article. *Rambam Maimonides Med J*. 2018; 30:9(3).
85. Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ. Association of a Peripheral Blood Metabolic Profile With Coronary Artery Disease and Risk of Subsequent Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:207–14.
86. Vaarhorst AA, Verhoeven A, Weller CM. A Metabolomic Profile is Associated With The Risk of Incident Coronary Heart Disease. *Am Heart J*. 2014; 168:45–52.
87. Harper A, Miller R, Block K. Branched-Chain Amino Acid Metabolism. *Annu Rev Nutr* 1984;4:409–54.
88. Fan Y, Li Y, Chen Y, Zhao Y, Liu L, Li J, Wang S, Raphael N, Yin Y, Wang X, Zhao D, Shen J, Meng F, Zhou X, Xu H, He G, Lai M, Li P, Zhu W, Qi L, ComprehensiveMetabolomicCharacterization of Coronary Artery Diseases. *Journal Of T H E American Col Le Ge Of Card Iology*. 2 0 1 6 ; 1 2 8 1 – 9 3.
89. Malakar KA, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019; 234:16812–16823.

90. Barnes, T. Plasma Amino Acid Profiles of Breast Cancer Patients Early in the Trajectory of the Disease Differ From Healthy Comparison Groups. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39, 740–744.
91. Wang, J. Metabolomic Profiling of Anionic Metabolites in Head and Neck Cancer Cells By Capillary Ion Chromatography with Orbitrap Mass Spectrometry. *Anal Chem.* 2014; 86, 5116–5124.
92. Cascino, A. Plasma Amino Acid Imbalance in Patients With Lung and Breast Cancer. *Anticancer Res.* 1995;15, 507–510.
93. Miyagi Y, Higashiyama M, Gochi A, Akaike M, Ishikawa T, Miura T, Saruki N, Bando E, Kimura H, Imamura F, Moriyama M, Ikeda I, Chiba A, Oshita F, Imaizumi A, Yamamoto H, Miyano H, Horimoto K, Tochikubo O, Mitsushima T, Yamakado M, Okamoto N. Plasma Free Amino Acid Profiling of Five Types of Cancer Patients and Its Application for Early Detection. *PLoS ONE.* 2011; 6:1-12.
94. Maeda J, Higashiyama M, Imaizumi A, Nakayama T, Yamamoto H, Daimon T, Yamakado M, Imamura F, Kodama K .Possibility of Multivariate Function Composed of Plasma Amino Acid Profiles as a Novel Screening Index for Non-Small Cell Lung Cancer: a Case Control Study. *BMC Cancer.* 2010; 10(690):1–8.
95. Kim HJ, Jang SH, Ryu JS, Lee JE, Kim YC, Lee MK, Jang TW, Lee SY, Nakamura H, Nishikata N, Mori M, Noguchi Y, Miyano H, Lee KY. The Performance of a Novel Amino Acid Multivariate Index for Detecting Lung Cancer: a Case Control Study in Korea. *Lung Cancer.* 2015; 4958:1–6.
96. Leichtle AB, Nuoffer JM, Ceglarek U, Kase J, Conrad T, Witzigmann H, Thiery J, Fieldler GM. Serum Amino Acid Profiles and Their Alterations in Colorectal Cancer. *Metabolomics.* 2012; 8(4):634–653.
97. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The Descriptive Epidemiology of Female Breast Cancer: an International Comparison of Screening, Incidence, Survival and Mortality. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36(3):237–248.
98. Lai HS, Lee JC, Lee PH, Wang ST, Chen WJ. Plasma Free Amino Acid Profile in Cancer Patients. *Semin Cancer Biol.* . 2005;15(4):267–276.
99. Rom O, Aviram M. It is Not Just Lipids: Proatherogenic vs. Antiatherogenic Roles For Amino Acids in Macrophage Foam Cell Formation. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:85–7.


100.Linlin Wang, Sha Liu, Wengang Yang, Haitao Yu¹, Li Zhang¹, Ping Ma, Peng Wu, Xue Li, Kenka Cho, Song Xue, Baohong Jiang. Plasma Amino Acid Profile inPatients with Aortic Dissection. Scientific Reports . 2017.7:4014.



7. EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 21/02/2019-E.8265

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 11.02.2019
OTURUM	: 02
SAAT	: 13:00

HRÜ/19.02.14	<p>Karar: Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU'nun yürütücüsü olduğu "Koronar Arter Bypass Cerrahisi Geçiren Hastalarının Perikardiyal Sıvı ve Plazma Metabolomiksi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
---------------------	---



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

Numarası : 165302002
Adı, Soyadı : Mehmet ENES.
Anabilim Dalı (Bölümü) : TIBBİ BİYOKİMYA
Programı : Yüksek Lisans Doktora
Tezin Adı: "Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastaların perikardiyal sıvısı ve plazmasında aminoasit profilinin incelenmesi"

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen "Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastaların perikardiyal sıvısı ve plazmasında amino asit profilinin incelenmesi" adlı çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 55 sayfalık kısmına ilişkin, 03/05/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik

oranı
% 5

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 03/05/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı: Mehmet ENES

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 03/05/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU

İmzası:

Turnitin Originality Report

Processed on: 02-May-2019 15:19 +03

ID: 1123498397

Word Count: 6451

Submitted: 1

MEHMET ENEŞ TEZ By Mehmet Enes

Similarity Index

5%

Similarity by Source

Internet Sources: 3%

Publications: 2%

Student Papers: 2%

1% match (publications)

ZARARSIZ, İsmail, KÜS, İlter, ÇOLAKOĞLU, Neriman, PEKMEZ, Hidir, YILMAZ, H. Ramazan and SARSILMAZ, Mustafa. "Formaldehit maruziyeti sonucu çıkan akciğerinde oluşan oksidatif hasara karşı melatonin hormonunun koruyucu etkisi: İyük mikroskobik ve biyokimyasal çalışma", *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi*, 2004.

1% match (student papers from 10-Apr-2019)

Class: aaa

Assignment: aaa

Paper ID: [1109602852](#)

1% match (student papers from 22-Nov-2018)

[Submitted to Gaziantep Üniversitesi on 2018-11-22](#)

< 1% match (Internet from 20-Jul-2016)

<http://docplayer.biz.tr/10177829-Trombotik-trombositopenik-purpura-da-ttp-plazmaferez-uygulamasinin-klirik-ve-biyokimyasal-parametreler-uzerine-etkisi-ve-sonuclari.html>

< 1% match (student papers from 28-Jul-2017)

[Submitted to European University of Lefke on 2017-07-28](#)

< 1% match (publications)

Simińska, Edyta, and Marcin Koba. "Amino acid profiling as a method of discovering biomarkers for early diagnosis of cancer", *Amino Acids*, 2016.

< 1% match (student papers from 13-Mar-2019)

[Submitted to Harran Üniversitesi on 2019-03-13](#)

< 1% match (Internet from 31-Aug-2015)

<http://www.kuram.com.tr/2015/08/31/tez-uzerine-etki-ve-sonuclari.html>

< 1% match (student papers from 14-Jun-2017)

[Submitted to Ege Üniversitesi on 2017-06-14](#)

< 1% match (publications)

İHAN, Ekrem Levent, KIRIHOĞLU, Hüseyin and ÇOKLUK FİLİZOĞLU, Gülşen. "The effect of special physical education and sports program on the quality of life of the children with mental retardation", *Niğde Üniversitesi*, 2013.

< 1% match (Internet from 25-May-2015)

<http://openaccess.inonu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1051/282104.pdf?sequence=1>

< 1% match (Internet from 17-Dec-2018)

<https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/5627?mode=full>

< 1% match (Internet from 15-Apr-2019)

<http://tez.sdu.edu.tr/Tezler/TT00286.pdf>

< 1% match (Internet from 23-Jan-2019)

<http://saqlikbilens.harran.edu.tr/assets/uploads/other/files/saqlikbilens/files/Y%C3%BCksek Lisans Tez Onay Sayfas%C>

< 1% match (Internet from 24-Oct-2017)

<http://www.jgld.ro/wp/y2016/n2/supplement2.pdf>

< 1% match (Internet from 07-Apr-2019)

<http://www.onlinejics.com/details/157>

< 1% match (Internet from 11-Dec-2016)

https://air.unimi.it/cris/rp/08060?etalall=-1&open=all&orderall=desc&rppall=20&sort_byall=1&startall=20

< 1% match (publications)

SARIKAYA, Baran, SİPAHOĞLU, Serkan, BEKİN SARIKAYA, Zeynep, ALTAY, Mehmet Akif and İŞKAN, Uğur Erdem. "Pemberton osteotomisi sonrası erken dönem kalça gelişimi: Radyolojik takip", *Türkiye Ekiem Hastalıkları Tedavi Vakfı*, 2016.

16.07.2019

Ulusal Tez Merkezi | Tez Form Yazdır

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10269768
Yazar Adı / Soyadı	MEHMET ENES
T.C.Kimlik No	48016824340
Telefon	5468585699
E-Posta	mehmetenes2013@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİYLE KORONER BYPASS AMELİYATI OLAN HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISI VE PLAZMASINDA SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF FREE AMINO ACID PROFILE IN PERICARDIAL FLUID AND PLASMA OF PATIENTS WITH CORONARY BYPASS OPERATION FOR CORONARY ARTERY DISEASE
Konu	Biyokimya = Biochemistry ; Tıbbi Biyoloji = Medical Biology
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Biyokimya Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	47
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ İSMAİL KOYUNCU
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

16.07.2019

İmza:.....

