

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

**KALP YETMEZLİĞİ TANISI ALAN  
HASTALARDA KARNİTİN PROFİLİNİN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sitem ÖK**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL**

**ŞANLIURFA**  
**2019**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI**

**KALP YETMEZLİĞİ TANISI ALAN  
HASTALARDA KARNİTİN PROFİLİNİN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sitem ÖK**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL**

**Bu çalışma herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.**

**ŞANLIURFA**

**2019**

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Sitem ÖK'ün hazırladığı "Kalp Yetmezliği Tanısı Alan Hastalarda Karnitin Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışması 18/06/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL  
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

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

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Abdullah YIMAZ  
Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi  
Farmasotik Kimya Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27.06/2019 tarih ve 2019/11/27.... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a ,

Yüksek lisans tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm, yüksek lisans tezimin yürütülmesinde bana her koşulda yol gösteren değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL'e bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BEĞENÇ TAŐCANOV'a,

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca beraber çalıştığım tüm değerli arkadaşlarıma, Hasine YEL'e, Derya AKÇIÇEK'e ve Öğr. Gör. Ebru TEMİZ'e,

Ayrıca hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelimize, servisimizin diğer personellerine ve eğitim-öğretim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme sonsuz teşekkürler.

**Sitem ÖK**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	ix
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kalp Yetmezliği .....	2
2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı.....	2
2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Kalp Yetmezliği etyolojisi .....	4
2.1.4. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi .....	4
2.1.5. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi Sınıflandırılması .....	6
2.1.6. Kalp Yetmezliğinde Klinik .....	10
2.1.7. Non-invazsv Kardiyak Görüntüleme .....	13
2.1.8. Kalp Yetmezliklerinde Tedavi .....	14
2.2. Karnitin Biyosentezi ve Metobozlması .....	19
2.2.1. Karnitin Biyokimyası ve Fizyolojik Etkileri .....	21
2.3. LC-MS/MS (Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi) .....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi.....	27
3.2. Malzemeler ve Reaktifler .....	27
3.3. Örnek Hazırlama .....	28
3.4. İstatistiksel Analiz .....	28
4. BULGULAR ve SONUÇLAR.....	29
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR .....	39
8. EKLER.....	51

- EK-1. Etik Kurul
- EK-2. Orjinallik Beyan Raporu
- EK-3. Turnutin
- EK-4. Tez Veri Giriş

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Şekil 2.1.</b> Yağ Asitlerinin Mitokondiri İçine Taşınımı .....	23
<b>Şekil 2.2.</b> Propionil L-karnitin Metabolik Profili.....	24
<b>Şekil 4.1.</b> İki grup arasındaki C6DC, C5OH, C5:1, C6, C5DC, C14, C8DC, C10:1, C14:2, C14:1 arasındaki parametrelerin ortalama değer grafiği .....	43
<b>Şekil 4.2.</b> İki grup arasındaki C4, C8:1, C16:1 parametrelerin ortalama değer grafiği .....	44



## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1.</b> Enjeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması .....	8
<b>Tablo 2.2.</b> New York Kalp Derneği'nin kalp yetmezliği semptom sınıflaması.....	9
<b>Tablo 2.3.</b> Kalp Yetersizliğinin Evreleri. ....	9
<b>Tablo 2.4.</b> Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterleri .....	11
<b>Tablo 2.5.</b> Kalp Yetmezliğinde Farmakolojik Tedavi.....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Olguların Demografik Verileri.....	32
<b>Tablo 4.2.</b> Olguların Karnitin Profilleri ve Biyokimyasal Belirteçleri.....	33





## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>KY</b>	: Kalp Yetmezliği
<b>AHA</b>	: Amerika Kalp Derneği
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>HT</b>	: Hiper Tansiyon
<b>DEF-KY</b>	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
<b>KEF-KY</b>	: Korunmuş enjeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
<b>NYHA</b>	: New York Kalp Birliği
<b>eGFR</b>	: Tahmini glomerül filtrasyon hızı
<b>ADE</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>HVYAF</b>	: Hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyon
<b>BNP</b>	: B tipi natriüretik peptid
<b>NT-ProBNP</b>	: N-terminal proBNP
<b>NP</b>	: Natribretik peptid
<b>AF</b>	: Atrial Fibrasyon
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>PW</b>	: Nabız
<b>CW</b>	: Sürekli Dalga
<b>TTE</b>	: Transtorasik eko
<b>TEE</b>	: Transözofageal eko
<b>ADEI</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
<b>LVOT</b>	: Sol ventrikül çıkış yolu
<b>LVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>LV</b>	: Sol ventrikül
<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokleri
<b>BB</b>	: Betabloker
<b>MRA</b>	: Mineralokortikoid reseptör antagonistleri
<b>RALES</b>	: The randomized aldactone evaluation study

<b>KRT</b>	: Resenkronizasyon tedavisi
<b>ICD</b>	: Implantable cardioverterdefibrilatör
<b>LVAD</b>	: Sol ventrikül destek cihazlar
<b>CPT-1</b>	: Karnitin palmitoil transferaz -1
<b>CPT-2</b>	: Karnitin palmitoil transferaz -2
<b>UZYA</b>	: Uzun zincirli yağ asitleri
<b>FYA</b>	: Serbest yağ asitleri
<b>CAT</b>	: Karnitin asil transferaz
<b>HAPPY</b>	: HeartFailure prevalence and predictors in turkey
<b>RASS</b>	: Renin anjiyotensin aldosterone sistemi
<b>HFrEF</b>	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
<b>Non-HF</b>	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
<b>PAF</b>	: Paroksizmal atrial fibrilasyon

## ÖZET

### KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA KARNİTİN PROFİLİ

Sitem ÖK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Kalp yetmezliğinin yapısal ve fonksiyonel nedenleri olabildiği gibi kalp metabolizmasındaki bozuklukların da buna sebep olabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bir çok hastalıkta araştırılmış olan metabolomiksinortaya çıkarılması kardiyovasküler hastalıklardaki metabolik değişikliklerin daha iyi anlaşılmasına ve yeni kardiyovasküler hastalık biyobelirteçlerinin tespit edilmesine katkıda bulunabilir. Bunun için rutin laboratuvarlarda da kullanılmaya başlanan LC-MS/MS cihazları metabolizmadaki değişiklikleri tanımlamak için güçlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Bu ileri teknoloji tek enjeksiyonla karnitin ve açıl karnitin profilini yüksek hassasiyetle tespit edebilmektedir. Bu çalışmanın amacı kalp yetersizliği olan hastalarda karnitin profili ilişkisini araştırmaktır.

Kalp yetmezliği tanısı alan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Biyokimya testleri için kan örnekleri jelli tüplere alınarak 5000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar ependorf tüplere alınarak -80 de saklandı. Karnitin ve açilkarnitin için kuru kan örnekleri Whatman filtre kağıdına emdirilerek elde edildi. Kuru kan örneklerinden 27 parametre (C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8, C8:1, C8DC, C10, C10:1, C10DC, C12, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C18:1 OH) karnitin esteri Shimadzu 8040 kütle spektrometre cihazında, rutin biyokimya testleri (total kolesterol, LDL, HDL, üre, kreatinin, sedimentasyon, CRP) Abbott C16000 tam otomatik biyokimya analizöründe ölçülmüştür. Elde edilen veriler SPSS v20 programında analiz edildi. C0, C5, C5:1, C5DC, C6, C8DC, C10:1, C14, C14:2, C16:1 değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Bu araştırma, kalp yetmezliği hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki metabolitlerin farklılıklarını ortaya koymak için LC-MS/MS tabanlı metabolomiği başarıyla uyguladı. Kuru kan örneklerinde anlamlı derecede farklı konsantrasyonda bulunan karnitin esterleri kalp yetmezliğinde tanı ve takipte yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışma karnitin metabolik yollarının tanımlanması ile kalp yetmezliği patogenezinin aydınlatılabileceği ve bu yollara müdahale ile yeni tedavi protokollerinin oluşturulabileceği görüşünü ortaya koyarak, yeni yapılacak çalışmalara öncülük etmiş ve bu tür hastalarda karnitin profili taraması yapılabileceği görüşünü güçlendirmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp yetmezliği, LC-MS/MS, Açilkarnitin, Biyobelirteç

# **ABSTRACT**

## **CARNITINE PROFILE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE**

**Sitem ÖK**

**Medical Biochemistry, Master's Thesis**

Studies have shown that cardiac metabolism disorders can cause heart failure in addition to structural and functional causes. Discovery of metabolomics investigated in many diseases may contribute to the better understanding of metabolic changes in cardiovascular diseases and detection of new cardiovascular disease biomarkers. LC-MS/MS devices started to be used in routine laboratories for this aim became a strong way to define metabolic changes. This advanced technology can detect carnitine and acylcarnitine profile with high sensitivity. The objective of this study was to investigate the carnitine profile relation in heart failure patients.

30 patients diagnosed with heart failure and 30 healthy volunteers were included in the study. For biochemistry tests, blood samples were taken in gel tubes and were centrifuged at 5000 rpm for 10 minutes. Separated serums were taken in Eppendorf tubes and kept at -80. For carnitine and acylcarnitine, dry blood samples were acquired using Whatman filtering paper. Using the dry blood samples, 27 parameters (C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8, C8:1, C8DC, C10, C10:1, C10DC, C12, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C18:1 OH) were measured on carnitine ester Shimadzu 8040 mass spectrometer device and routine biochemistry tests (total cholesterol, LDL, HDL, urea, creatinine, sedimentation, CRP) were measured on Abbott C16000 full-automatic biochemistry analyzer. Acquired data were analyzed on SPSS v20 program. A statistically significant difference was detected in C0, C5, C5:1, C5DC, C6, C8DC, C10:1, C14, C14:2, C16:1 values among the patient and control groups.

LC-MS/MS based metabolomic was successfully applied in this research to present the differences in metabolites in heart failure patients and healthy controls. Carnitine esters with a significantly different concentration in dry blood samples can be used as an auxiliary biomarker for diagnosis and follow-up in heart deficiency. Presenting the view that heart failure pathogenesis can be clarified by defining carnitine metabolic pathways and new treatment protocols can be formed by intervening on these pathways, this study pioneered new studies and strengthened the view that carnitine profile scanning can be done in such patients.

**Keywords:** Heart failure, LC-MS/MS, Acylcarnitine, Biomarker

## 1.GİRİŞ

Kalp yetmezliği, yapısal veya işlevsel kardiyak anormallikler sonucunda dinlenme anında veya egzersiz esnasında azalmış kalp debisi ve/veya artan intrakardiyak basınçlar eşliğinde, nefes almada zorluk, yorgunluk hissi, halsizlik ve pretibial ödem gibi semptomlarla görülen pulmoner raller ve artmış juguler ven dolgunluğu gibi belirtilerle görülen bir hastalıktır. Kalp fonksiyonlarını değerlendirmenin birçok yolu olmasına rağmen, KY için kesin sonuç veren tanısal bir test yoktur.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde günden güne hızla insidans artmaktadır. Kalp yetmezliği hospitalizasyonların en sık sebeplerinden birisidir.

Kalp yetmezliğinin yapısal ve fonksiyonel nedenleri olabildiği gibi biyokimyasal defektlerin de buna sebep olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. En önemli örneklerinden biri karnitin eksikliği veya yapısal bozukluğudur.

L-Karnitin organizmada farklı dokularda sentezlenen ve sitoplazmadan mitokondri içerisine taşınacak olan uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondrial membrandan transferinde rol oynayan enzimlerinin koordinasyonunda görev alan bir aminoasit uzantısıdır. Karnitin profilindeki herhangi bir yapısal bozukluk veya eksiklik yağ aside zincirlerinin oksidasyona katılımında aksaklıklara neden olacaktır. Yağ asitlerinin mitokondri matriksindeki oksidasyonu enerji üretmede ciddi bir kaynak olmuştur. Kalp kası, yağ asidi oksidasyonundan enerji ihtiyacının %60'ını karşılamaktadır. Karnitin eksikliği veya yapısal bozukluğunda beta oksidasyonu gerçekleşmediğinden enerji elde edemeyen kalp kasında yetmezlik gelişecektir. Bu çalışmada kalp yetmezliği tanısı alan hastaların kanında serbest karnitin dışında ek olarak 26 farklı açillenmiş karnitin düzeyinin normal bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kalp Yetmezliği**

#### **2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı**

Kalp yetmezliği, yapısal veya işlevsel kardiyak anormallikler sonucunda dinlenme anında veya egzersiz esnasında azalmış kalp debisi ve/veya artan intrakardiyak basınçlar eşliğinde, nefes almada zorluk, yorgunluk hissi, halsizlik ve pretibial ödem gibi semptomlarla görülen pulmoner raller ve artmış juguler ven dolgunluğu gibi belirtilerle görülen bir hastalıktır (1).

Kalp fonksiyonlarını değerlendirmenin birçok yöntemi olmasına rağmen, KY hastalığı için kesin sonuç veren tanısal bir markır yoktur. KY tanısı dikkatli bir anemnez ve fizik muayene ile klinik olarak konulabilir (2) . Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde günden güne hızla insidansı artmaktadır ve hospitalizasyonların en sık sebeplerinden birisidir (3).

#### **2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi**

Dünyada 20 milyonun üzerinde kişinin etkilendiği kalp yetmezliği, giderek artan bir problemdir. 2013 Amerika Kalp Derneği (AHA)'nin son güncellemesine göre 2006 yılı itibariyle Amerika Birleşik Devletleri'nde 5,1 milyon KY tanılı kişinin bulunduğu, dünya genelinde de bu sayının 23 milyondan fazla olduğu düşünülmektedir (4,5).

Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin KY yaygınlık oranı, hemen hemen %1-2, 70 yaşın üzerindeki bireylerde ise  $\geq$ %10 civarlarında görülmektedir (1). Sıklığı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu yaşın ilerlemesiyle artmaktadır (6). Kalp yetmezliği erkeklerde daha çok görülse de, kadınlara göre daha uzun bir yaşam beklentisi bulunduğundan, bu hastalığın yarısını kadınlar oluşturmaktadır. Gittikçe gelişen tanı ve tedavi imkanlarına rağmen KY'nin prevalansında bir artış söz konusu olup bunun nedeninin miyokard

infarktüsü (MI), vasküler kalp hastalığı, ritmik bozukluklar ve diğer kardiyojenik patolojiler olduğu düşünülmektedir (7).

Gelişmiş olan ülkelerde son yıllarda kalp yetersizliği nedenleri arasında büyük farklılıklar olmuştur. Koroner arter hastalığı (KAH) erkeklerde ve kadınlarda, %60-75 gibi bir oranından sorumlu olarak en sık nedenlerinden olmuştur. Kalp kapak hastalarında da kalsifik aort darlığı dışında belirgin oranda bir azalma izlenmiştir. Geçmişe oranla birincil neden olarak hipertansiyon (HT) daha az görülmekle beraber major bir faktör olmaya devam etmektedir ve koroner arter hastalarının %75'inde bulunmaktadır (8).

KY hastalarında yaşam kaybının en sık görülen nedenleri ani ölüm ve kardiyovasküler rahatsızlıklardır. Hasta ölümleri, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY)'nde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY)'e göre daha çoktur (9,10). KEF-KY'li hastalarında hospitalizasyon nedenleri başka hastalıklardan kaynaklanmaktadır(11).

Ülkemizde yapılan KY prevalansı ile ilgili bize kaynak olan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) bu çalışmada, Türkiye'de KY hastası olan ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü taşıyan kişilerin 4 milyon kadar olduğu bildirmiştir ve bunların hemen hemen 1,5 milyonunun diyastolik kalp yetmezliği tanısı alan hastalar olduğunu öngörmektedir. Araştırmada, batılı ülkelere göre ülkemizde genç nüfus oranının daha fazla olmasına karşın erişkinlerde KY ve asemptomatik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu prevalansı daha yüksek olarak izlenmiştir. Risk faktörleri, demografik özellikler, cinsiyet ve sağ kalım açısından diğer ülkelerle bazı benzerlikler gözlemlenmiştir. Semptomatik olmayan sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanı ve tedavisi yapılarak bu disfonksiyonun KY'ne kadar ilerlenmesinin engellenmesi sağlanmış ve KY prevalansında azalmanın olacağı sonucuna varılmıştır (12).

### 2.1.3. Kalp Yetmezliği Etyolojisi

EF'nin yarı yarıya düşük olduğu KY hastalarında, Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (DEF-KY), tedavi yöntemleri ve patofizyoloji açısından en iyi anlaşılan KY türüdür ve kılavuzların odak noktalarını oluşturmaktadır. Diyabet ve hipertansiyon birçok tanıda katkı sağlayan faktörler olsa da, KAH (Koroner Arter Hastalığı), sistolik KY hastalarının üçte ikisini oluşturmaktadır. Sistolik KY'nin diğer nedenleri arasında ise; aşırı alkol kullanımı, geçirilmiş olan viral enfeksiyonlar, kardiyomiyopati, kemoterapi ve bunlara benzeyen bir çok neden gösterilir. DEF-KY ve korunmuş EF'li kalp yetmezliği (KEF-KY) birbirine göre etiyolojik ve epidemiyolojik anlamda farklılıklar göstermiştir. DEF-KY hastaları, KEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, kadın oranının fazla olduğu ve obeziteli bireylerin düşük olduğu hastalardan oluşmaktadır (13). Bu gruptaki hastalarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon (AF) daha sık görülmektedir. Prognoz açısından KEF-KY hastaları, DEF-KY hastalarına göre daha iyi seyrededir. Kalp yetmezliğinde etyolojinin belirlenmesi, tedavi yöntemini açısından son derece önemlidir.

### 2.1.4. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

Sol ventrikül (LV) fonksiyonel bozukluğu olan hastaların, miyokard hasarından sonrakalan kalp kası hücrelerinin adaptasyonunda bazı değişiklikler izlenir. Ventrikül dilatasyonu ile patolojik bir şekilde oluşan yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmada azalış, bu tür değişikliklere neden olur. Bu tür hastaların tedavisi yapılmazsa, ilk olarak asemptomatik olsa bile, hastalık seyri gittikçe kötüleşir, sol ventrikül genişler ve EF'leri düşer. Birincisi, ek miyosit kaybına neden olabilecek yeni olayların gelişmesi, ikincisi ise nörohümorale aktivasyon gibi, sistolik işlev kaybının uyardığı yanıt mekanizmalarıdır (14).

Azalan kardiyak output (CO) veya intrakardiyak basınç artışı nedeniyle Kalp Yetmezliği (KY) tablosu oluşur (1). Ventrikül duvarının bütünlüğu, kasılma ve kalp kapağının sağlamliğı gibi faktörler de kardiyak outputu etkilemektedir. CO'un azalmasıyla, ortalama kan basıncı (OKB) düşer ve sonucunda doku perfüzyonunda yetersizlik oluşur. Yeterli derecede vücut dokusunun perfüzyonunu sağlamak için bazı



uyum mekanizmalarını uyarır (15). Mekanizmalardan biri Frank-Starling mekanizması (artan önyüke karşı kontraktilitenin artması) olup, miyokard hipertrofisi, nörohumoral sistemlerin aktivasyonu ve miyosit rejenerasyonu ve ölümlerden oluşur (16). Kalp yetmezliğini hastalığının seyrini kötüleştiren bu mekanizmalar ilk aşamada yararlı olmuştur, fakat uzun bir süreçte kısır döngüye girmiştir (16).

Kalbin yetmezliği durumundatemel olan sistemler, renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemidir. Kalp yetmezliği ilişkili birden fazla durumu aktive eden patolojik kısır bir döngüye neden olan bu yanıt mekanizmalarına sekonder olarak, yeni miyokard hasarıyla birlikte, böbrekler, kan damarları, kemik iliği, kaslar, akciğer ve karaciğeri de hasara uğratar aynı zamanda kardiyak elektriksel stabilizasyonun bozulmasına da neden olur. Nörohormonal sistemin aktive olup, OKB'ı arttırmak için periferik direnci artırma yoluna gider. Birçok nörohormon, sodyum ve su tutulumunu teşvik ederek atım hacmini en üst dereceye çıkarır. Frank-Starling mekanizmasıyla kardiyak outputu artırır. OKB azalmasıyla kalp yetmezliği hastalarında sempatik sinir sistemi uyarılır ve bu nedenle katekolaminler salınır (17). Kalp hızını, kalbin aktivasyonunu arttıran ve periferik damarlarda vazokonstrüksiyona neden olan bu katekolaminlerdir. Katekolaminler  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörleriyle etkilerini gösterir sonucunda ritim bozukluğuna, azalmış ejeksiyon fraksiyonuna (EF), kalp hızının artmasına ve miyokard toksisitesine neden olurlar.  $\beta_1$  ve  $\alpha_1$  reseptörleri aktivasyonu ise damarlarda daralma, Na tutulması, susama hissi oluşturur ve beraberinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktifleştirmiş olur (17). Bu aktivasyonla, norepinefrinin salınmasına ve sodyumun geri emilimine yardımcı olur ve vasopressin salınımını da indükler (16). Vasopressin ise su retansiyonuna ve damarlarda daralmaya neden olur. Kalp yetmezliğinin erken dönemlerinde kompanzasyona katkı sağlayannörohumoral aktivasyon uzun bir süreçte ventriküler remodeling'e neden olarak miyokardın fonksiyon bozukluğunu artırır (16).

Bu iki temel sürecin engellenmesi, kalp yetmezliğinin etkin tedavi yöntemlerinin çoğunun temelini oluşturmaktadır. Bu değişiklikler yaşam kalitesini düşürüp, işlevsel kapasiteyi kötüleştirmekle birlikte hastaneye başvuru gerektiren atak sayısının artmasına sebep olur. Genelde pompa yetersizliği veya ventrikül ritim bozuklukları nedeniyle

erken yaşam kaybına neden olan belirtilerin oluşması ile yakın ilişkilidir. Kardiyak rezervi sınırlı olanbu hastaların ek olarak, atriyumların kasılma rezervine, sol ventrikülün eş zamanlı olarak kasılmasına ve sağ ile sol ventrikül arasında normal bir ilişkinin olmasıyla yakın ilişki içindedir. Akut dekompanzasyona neden olan bu parametrelerden bazılarını etkileyen olaylardır (18, 19).

Kalp yetmezliğinin ilerlemesiyle oluşan tabloda nitrik oksit, prostaglandinler, bradikinin, atriyal natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) gibi endojen vazodilatörlerin etkilerinde azalma gözlenmektedir. Endojen vazodilatörlerin etkilerindeki bu düşüş RAAS ve sempatik sistem aktivasyonu ile aynı zamanda olur ve vazokonstriksiyonu artırarak önyük ve ardyükün artmasına sebep olur. Böylelikle miyokardiyal remodeling, hücrel çoğalma ve anti-natriüreziyi tetikler ve vücuttaki sıvı yükünü artırıp, kalp yetmezliği semptomlarının daha da kötüleşmesine neden olur (20).

#### **2.1.5. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi Sınıflandırılması**

Kalp yetmezliğine, anatomik olarak bakıldığında sağ ve sol kalp yetersizliği, atım hacmine göre düşük ve yüksek debili kalp yetersizliği, klinik durumun oluş hızına göre akut ve kronik kalpyetersizliği diye sınıflandırılabilir. Ek olarak KY fonksiyonel olarak da sınıflandırılır. Sistolik kalp yetersizliği aynı zamanda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEFKY) olarak ve diyastolik kalp yetersizliği eş zamanlı korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) şeklinde tanımlanmaktadır. Kalp yetmezliği belirti ve bulguları en az 1 aydır kontrol altında olan hastalar için stabil (kompanse) KY ifadesi kullanılırken, bu koşulu sağlamayan hasta grubu için de unstabil (dekompanse) KY ifadesi kullanılmaktadır (21,22). Dekompanse KY tablosu aniden gelişebileceği gibi yavaş olarak da başlayabilir. Dekompanse KY genellikle hastanede takip gerektirir ve önemli bir prognostik durumdur.

Kalbin performansı değerlendirilirken genelde sol ventrikül sistolik fonksiyonu esas olarak alınır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, diyastolik disfonksiyonun da mortalite ve morbidite üzerinde önemli rol oynadığı, önyük ve ardyük üzerine etki ettiği

saptanmıştır. Kalbin diyastolik fonksiyonu, ventrikülün morfolojisinden ve bileşiminden belirgin derecede etkilenir (23,24).

Diyastolik kalp yetmezliği, pulmoner veya sistemik venöz konjesyon olarak da düşünülebilir ve normal sistolik fonksiyonlarla beraber izlenen bir tablodur (24). Sağ ve sol kalp yetmezliğinin ikisi de sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyon, pretibial ödem, hepatik konjesyon ve pulmoner ödem bulgularıyla karakterizedir. Sağ ventrikül yetmezliğinin en sık görülen nedeni, sol ventrikül yetmezliğidir. Sağ kalp yetmezliği, sol kalp yetmezliği kadar sık olup eş zamanlı bulunma olasılığı yüksektir. Sağ kalp yetmezliği izole olarak da bulunabilir ve bunun prognozu izole sol kalp yetmezliğinden daha kötü seyirdedir (25). Düşük debili kalp yetmezliğinin ileri formlarında, kardiyak debideki azalma kendini nabız basıncının daralması ile gösterir. Yüksek debili kalp yetmezliğinde ise genellikle nabız basıncı genişlemiştir, arteriyovenöz oksijen satürasyon farkı normal ve ekstremiteler sıcak olarak tespit edilir. Temel olarak tirotoksikoz, anemi, arteriyovenöz fistüller, kemiğin Paget hastalığı, beriberi, fibröz displazi, karsinoid sendrom, multiplmyelom, polistemia vera, gebelik ve akromegali gibi hiperdinamik durumlar yüksek debili kalp yetmezliğine sebebiyet verir (26).

#### ✓ Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre:

EF'ye göre kalp yetmezliği hastaları üçe ayrılır. %40'ın altındaejeksiyon fraksiyonunasahip olan grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY), %50 ve üzeri olan grup ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) şeklinde adlandırılmaktadır. %40–49 arası grup ise sınırda (mid-range veya gri zon) ejeksiyon fraksiyonlu KY (SEF-KY) şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Kalp yetmezliği hastalarında KEF-KY tanısı koymak, DEF-KY tanısı koymaktan daha zor ve karmaşıktır. Sol ventrikül dilatasyonu KEF-KY hastalarında genellikle görülmez ama artmış dolum basıncının göstergesi olarak sol atrium boyutlarında ve/veya sol ventrikül duvar kalınlığında artış izlenmektedir. Bu anormal fonksiyona bağlı olarak bu durum diyastolik kalp yetmezliği ile ifade edilir (6).

**Tablo 2.1.** Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması

<b>Düşük EF'li KY</b>	<b>Düşük EF'li KY</b>	<b>Düşük EF'li KY</b>
<b>KY belirti ± bulguları</b>	<b>KY belirti ± bulguları</b>	<b>KY belirti ± bulguları</b>
EF < %40	EF %40-%49	EF > %50
	1.Natriüretik Peptid Yüksekliği 2.En az bir ek kriter: a.Yapısal kalp hastalığı b.Diyastolik disfonksiyon	1.Natriüretik Peptid Yüksekliği 2.En az bir ek kriter: a.Yapısalkalp hastalığı b.Diyastolik disfonksiyon

✓ **New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği Fonksiyonel Sınıflaması:**

New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıflandırması kalp yetersizliğinin düzeyini belirlemedekullanılır (Tablo 2). Bu tanım ilk defa 1928 yılında yapılmış olup en son 1994 yılında yeniden düzenlenmiştir (27). Semptomlar ve egzersiz kapasiteleri sınıflandırmada esas alınan noktalardır. Değerlendirilirken hastanın kendi algısı çoğu zaman ön plandadır. Öznel bir veri olmasına karşın son derece önemli bir mortalite belirleyicisidir. Kalp yetersizliği hastaları fonksiyonel kapasiteleri esas alınarak bu sınıflandırmaya göre temelde dört grup şeklinde incelenir. Bugruplama iyi bir prognoz göstergesidir ve aynı zamanda risk belirleyicisidir. Daha çok egzersiz intoleransı ve semptomların şiddetini tanımlamada kullanılır. Semptomların şiddeti ve sol ventrikül fonksiyonu arasında ciddi bir ilişki olmamakla beraber semptomların şiddetiyle hayatta kalma arasında son derece kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (11,18).

**Tablo 2.2.** New York Kalp Derneği'nin kalp yetmezliği semptom sınıflaması (29)

<b>NYHA 1</b>	Fiziksel harekette kısıtlanma yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
<b>NYHA 2</b>	Hafif harekette kısıtlanma var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
<b>NYHA 3</b>	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
<b>NYHA 4</b>	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır.

✓ **ACC / AHA kalp Yetersizliği Evrelemesi**

ACC/AHA kalp yetersizliği kılavuzunda kalp yetersizliğinin ilerleyen sürecini tedaviye yansıtmak amacı ile yeni bir tablo öne sürüp sınıflama yapmıştır (30). (Tablo 3). Bu sınıflamayla kalp yetersizliğinin oluşması miyokart hasarıyla başlayıp bazı risk faktörleriyle yakın ilişki içerisinde. Bu sınıflamaya göre kalp yetersizliği hastaları dört farklı şekilde incelenmektedir.

**Tablo 2.3.** Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)

<b>Evre A:</b> Kalp yetersizliğinin gelişimi ile ilgili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar bu grup hastalardır. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve hiç olmamıştır.
<b>Evre B:</b> Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar bu grup içinde yer alırlar.
<b>Evre C:</b> Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalardır.
<b>Evre D:</b> Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalardır.

## 2.1.6. Kalp Yetmezliğinde Klinik

### ✓ Belirti ve Bulgular:

Kalp Yetmezliği (KY) erken evrelerde daha net olmak üzere, tanısı zor konulan bir hastalıktır. KY'nin bulguları, Na ve su tutulmasından kaynaklı olup özgünlüğü düşüktür ve bu nedenle belirleyici tanıyı koymak zordur. KY için nispeten özgünlüğü daha çok olan belirtiler (paroksizmal noktürnal dispne, ortopne) daha az görülmektedir ve bu yüzden duyarlılığı düşük derecededir (31-39).

Obez olan bireylerde, kronik akciğer hastalığı olanlarda ve yaşlılarda belirti ve bulguların belirlenmesi ve yorumlanması özellikle güç olabilir (35-37). İleri KY hastalarında CO'daki ciddi düşüşe sekonder dokularda hipoperfüzyon bulgularının görülmesi olasıdır. Bu hastalarda nabız basıncının daralması, sinütaşikardisi, terleme ve periferik vazokonstriksiyon kardiyak disfonksiyonun derecesi hakkında ipuçları sunar. Bu hastalarda doku perfüzyonunun azalması ile birlikte soğuk, soluk ve bazen de siyanotik ekstremiteler gözlemlenebilir (2).

Framingham çalışmasından çıkarılmış olan KY tanı kriterleri, KY'nin klinik birtanı olduğunu net olarak göstermektedir. Bu çalışmada iki major veya bir major ve ikiminör kriterin aynı anda bulunması KY tanısı koymada kriter olarak kabul edilmiştir. Minör kriterler ise sadece başka bir tıbbi rahatsızlık ile açıklanamadıkları zaman kriter olarak alınmıştır (38). KY için Framingham kriterleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

**Tablo 2.4.** Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterleri (22)

<b>Major Kriterler</b>	<b>Minör Kriterler</b>
Paroksizmal noktürnal dispne ya da ortopne	Ayak bileği ödemi
Boyun ven distansiyonu	Gece öksürüğü
Raller	Eforla gelen dispne
Kardiyomegali	Hepatomegali
Akut pulmoner ödem	Plevral effüzyon
S3 gallop (üçlü ritim)	Maksimal değerin üçte biri oranında vital kapasiteazalması
Artmış santral venöz basınç > 16 cm H <sub>2</sub> O	Taşikardi (atım hızı > 120/dakika)
Hepatojuguler reflü	

✓ **Temel Başlangıç İncelemeleri: Biyokimyasal Tetkikler, Natriüretik Peptidler, Elektrokardiyogram, Ekokardiyogram:**

Kalp yetmezliği hastalarının tanısında tam kan sayımı, serum kreatinin, tahmini glomerülfiltrasyon hızı (eGFR), serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, tiroidfonsiyon testleri ve idrar incelemesi pratikte rutin olarak yapılması gereken testlerarasındadır. (39). KY hastalarında anemi görülmesi KY atağının şiddetini artırmaktadır. KY’de diüretik dozunun uygun olmaması, ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri ve potasyumtutucu diüretikler renal fonksiyonları bozabilmektedir. Kalp yetmezliğinde hiponatremi verenal fonksiyon bozukluğu kötü prognozu gösteren parametrelerdendir. Karaciğerenzimlerinde saptanan yükselme artmış hepatik konjesyonu gösterebilir. Tirotoksikozuntetiklediği kalp yetmezliğinin hızlı ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyon (HVYAF) ile ilişkisinigöstermiştir (40).

B tipi natriüretik peptid (BNP) özellikle ventrikül başta olmak üzere primer olarak kalpten salınan bir hormondur. Aktif BNP hormonu bir prohormon olan proBNP’nin Cterminalucundan ayrılır, N-terminal proBNP (NT-proBNP) oluşur ve sonrasında dolaşımakatılır. Sol ventrikül disfonksiyonuna sahip KY hastalarında plazma

BNP ve NT-proBNP değerleri yüksektir (2). BNP veya NT-proBNP düzeylerine bakılmasının KY hastalarında, öykü, fizik muayene ve diğer ilk basamak testlerine (elektrokardiyogram, göğüs röntgeni gibi) kıyasla, tanı koymada daha önemli olduğunu gösteren bazı çalışmalar gösterilmiştir (32).

Kalp yetmezliği tanısında natriüretik peptid (NP) değerleri tek başına yeterli değildir diğer klinik bilgiler ile beraber yorumlanmalıdır (42). NP, KY tanısında ekokardiyografiye ulaşamadığı durumlarda başlangıç testi olarak kullanılması düşünülebilir. Plazma NP konsantrasyonu normal olan hastalardaki kalp yetmezliği genellikle görülmez. Yüksek NP değerleri ise, KY şüphesi uyandırıp dahileri kardiyak araştırma gerektiren bireyleri belirlemede yardımcı olur. Eşik değerinin altında NP değerleri olan hastalarda, yüksek olasılıkla KY olmayacağı için rutin ekokardiyografi gerekli değildir. Kalp yetmezliği dışındaki durumlarda, eğer BNP <35 pg/mL ve NT-proBNP <125 pg/mL ise büyük olasılıkla KY dışlanabilir. Kalp yetmezliği tablosu bulunmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY için duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşük izlenmiştir (43, 44).

Akut kalp yetmezliği tablosu bulunan hastalarda ise dışlama için daha yüksek değerler kullanılmaktadır (BNP <100 pg/mL ve NT-proBNP <300 pg/mL) (45). Natriüretik peptitler AF, böbrek yetersizliği ve pulmoner emboli gibi bazı kalp dışı durumlarında yüksek derecede salgılanırlar. Yaşla beraber düzeylerinde artış beklenmekte olup obez kişilerde ise obez olmayanlara göre düşük olması beklenir (46).

Standart 12 derivasyonlu EKG'ye kardioloji pratiğinde genellikle her hasta için başvurulmaktadır. KY tanısında anormal bir EKG tanı koyma olasılığını arttırmakla birlikte özgüllüğü düşüktür (6). Ancak EKG'si tamamen normal olan hastalarda KY pek olası değildir (sensitivite % 89) (46). KY akut olarak gelişmişse EKG'nin tamamen normal olması çok nadirdir (yaklaşık < %2), KY akut olarak gelişmediği durumda ise EKG'nin tamamen normal olmasının negatif öngördürücü değeri göreceli olarak düşüktür (yaklaşık < %10-14) (47,48).



Ekokardiyografi (EKO) terimi, tüm kardiyak ultrason görüntülemelerini(iki/üç boyutlu EKO, nabız (PW) ve sürekli dalga (CW) doppler, renkli akım doppler, dokudoppler görüntüleme ve kontrast EKO) kapsayan bir terimdir (1). Transtorasik EKO(TTE), en sık olarak kullanılan yöntemdir.Transfözofageal EKO (TÖE), KY'nin rutin tanısı için gerekli olmayıp, kapakhastalığı, şüpheli aort disseksiyonu, endokardit, konjenital kalp hastalığında vekardiyoversiyon ihtiyacı olan AF hastalarında intrakaviter trombüs varlığını görmek içinsıklıkla başvurduğumuz bir yöntemdir (1,49,50).

EKO, ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kapak işlevleri, duvarkalınlıkları ve kalp boşluklarının hacimleri ile ilgili ayrıntılı ve hızlı bilgiler veren yararlı bir testtir. Sunulan bu bilgiler hasta yönetiminde, tedavi kararını şekillendirmede veyabazen tedavi tekniğinde değişiklikler yapmada önemli ve hayati bilgiler sunar (Sistolikişlev bozukluğu için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve beta-blokertedavisi başlama veya aort darlığı için cerrahi girişim kararı gibi) (29). Ek olarak EKO hemodinamik durumun noninvaziv olarak değerlendirilmesinde bize önemli katkılar sunar. PW doppler ile sol ventrikül çıkış yolundan (LVOT) noninvaziv ve pratik olarak CO hesaplanabilir (51).

### **2.1.7. Non-invaziv Kardiyak Görüntüleme**

Akciğer radyogramı, kalp yetmezliği semptomları olan hastalarda, kardiyomegali ve pulmoner konjesyonu değerlendirmede yararsağlarken aynı zamanda belirleyici tanı açısından diğer nedenlerin değerlendirilmesi için ekolarak bilgi sağlar (52) Yapılan araştırmalarda, akciğer radyogramının akut kalp yetmezliğidurumlarında daha faydalı olduğu tespit edilmiştir (53,54)

Kalp yetmezliği tanısında ayrıntılı anamnez, fizik muayene ilk basamakları oluşturmaktadır. Fakat teknolojideki gelişmelerle beraber hizmete sunulan ekokardiyografi de pratikte çok kıymetli testlerden birini oluşturmaktadır. Kalp yetmezliği şüphesi taşıyan hastalarda EKO hem tanıyı kolaylaştırır hem de tedavi için yol çizilmesine katkı sağlar. EKO, subklinik kalp yetmezliğini bize gösterir. Ekokardiyografik değerlendirmede LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)'nin

düşük olup olmadığı, LV boyutları, duvarkalınlığı, ventrikül hacimleri ve duvar hareketleri nicel olarak raporda belirtilmelidir. Sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarına ilaveten atriyal boyut/hacim ölçümleri de yapılmalıdır. Kalbin her dört kapağı anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmelidir. Kapaklarda saptanan yetmezlik ve darlıkların derecesi kalitatif ve kantitatif yöntemlerde belirtilmelidir. Klinik durumda veya tedavi rejiminde değişiklik olmadığı sürece rutin EKO kontrendikedir. (52).

### **2.1.8. Kalp Yetmezliklerinde Tedavi**

Kalp yetmezliği hastalarında tedavinin amacı; hastaların klinik durumlarını, fonksiyonel kapasitelerini ve yaşam kalitelerini iyileştirmek, aynı zamanda hospitalizasyon oranlarını azaltmak ve mortalitede azalmayı sağlamaktır (1). DEF-KY hastalarında tedavi yöntemi, ilişkili durumların ve presipite eden faktörlerin düzeltilmesi, yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik ajanlarla tedavi, gerekli durumlarda cihaz tedavisi, kardiyak rehabilitasyon ve koruyucu bakım komponentlerinden oluşmaktadır. Hastanede takibi gerekli olan hastalarda multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Yapılan bir metaanalizde kalp yetmezliği hastalarında multidisipliner yaklaşımın hastaneye tekrar başvuru oranını % 30 oranında azalttığı gösterilmiştir. (55,56) Multidisipliner yaklaşım kalp yetmezliği hastalarında gerekli olup, kılavuzlar eşliğinde medikal tedavinin uygulanmasını, özbakıma yönelik hasta eğitimini ve psikososyal desteği içinde barındırır (57)

#### **✓ Medikal Tedavi:**

Kronik kalp yetersizliğinin (KKY) tedavisinde mortaliteyi azaltan ilaçlar, ADE inhibitörleri (ADEI), beta blokerler ve aldosteron antagonistleri olarak belirtilmektedir. Dolayısıyla endike ise ve hasta tolere edebiliyorsa her DEF-KY hastasının tedavisinde bu ajanlar olmalıdır. Yapılan bir çalışmada anjiyotensin reseptör blokleri (ARB)(valsartan) ve neprilysin inhibitörünün (sakubitril) birleşiminden oluşan ve yeni bir birleşik olan bu ajanın (LCZ696), ADEI'ne (enalapril) göre kalp yetmezliğine bağlı ölümü ve hospitalizasyon riskini düşürmede faydalı olduğu gösterilmiştir (58).

Bunların dışında kullanılan diüretikler, vazodilatörler, pozitif inotropolar gibi diğer ilaçlar da genelde semptomatik olan bu tedavide yararlıdır. Bu ilaçların bazıları kalbin fonksiyonunu arttırırken, milrinonun ise mortaliteyi arttırdığı bilinmekte ve bu sebeple kontrendikedir (59). Kalpyetmezliği tedavisinde kullanılan temel ilaçlar ve bu ilaçların prognoz ve semptomlar üzerindeki etkileri aşağıda liste şeklinde verilmiştir (Tablo 5) (60).

**Tablo 2.5.** Kalp yetmezliğinde farmakolojik tedavi

İlaçlar	Semptomlar iyileşme	Prognozda iyileşme
<b>Diüretikler</b>		
Kıvrım diüretikleri ve tiazidler	+	-
Spiranolakton	+	+
Eplerenon	+	+
<b>Renin anjiotensin sistemi</b>		
ACE inhibitörleri	+	+
ARB blokerleri	+	+
<b>İnotroplar</b>		
Dijoksin	+	-
Dobutamin	+	-
B blokerler	+	+

- **Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri:**

ADEI'ler sistolik kalp yetersizliği olan ve kan basıncı uygun olan hastalarda semptomların şiddeti ve hipertansiyona bakmadan önerilebilir. ADEI tedavisi başlandıktan 1-2 haftasonra böbrek fonksiyon testlerine ek olarak potasyum düzeyinde bakılmalı ve düzenli olarak takip edilmelidir (61). ADEI mortalite ve ventriküler hipertrofiyi azaltırken, semptomları da düzeltebilir. ADEI'ler tolere edilebilen genel anlamda iyi olan ilaçlardır. Fakat renal fonksiyonlarda bozulma, hipotansiyon ve öksürük gibi yan etkileri de olabilir. Bilateral renal arter stenozu, anjiyoödem öyküsü,

serum kreatininin  $> 2.5$  mg/ dL, serum potasyumunun  $>5.0$  mmol/L ve ağır aort stenozu olması ADEI' ler için kontrendike durumları oluşturabilmektedir. ADEI ve ARB'ler anjiyotensinin vasopressör etkisini antagonize ederek, kalbin ardyükünü azaltır ve böylece iş yükünü de düşürmüş olurlar. Ek olarak, anjiyotensinin kardiyakremodeling ve kardiyak işlev kötüleşmesini de durdurma etkisi bulunmaktadır (62, 63).

- **Beta Blokerler:**

Beta blokerler (BB), semptomatik DEF-KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlardan birisidir. BB'lerin negatif inotropik etkisi zaman zaman kalp yetersizliğinin kötüleşmesine neden olmaktadır. Ama ADEI ve diüretiklerle kalp yetmezliği semptomları stabil duruma getirildikten sonra sistolik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilirler. BB'lerin yararı doza bağımlı olduğundan dolayı hedef doza ulaşmak gerekmektedir, fakat düşük dozların bile yararı gösterilmiş olduğundan hasta hedef dozları tolere edemiyorsa daha düşük dozlar da kullanılabilir. BB'lerden olan bisoprolol, carvedilol, nebivolol ve metoprolol  $\beta_1$  selektif olup özel olarak kalp yetmezliğinde kullanılırlar. Bu  $\beta_1$  selektif ajanların NYHA sınıf II ile III KY ve olasılıkla sınıf IV KY olan hastalarda sağ kalımı iyi yönde etkiledikleri gösterilmiştir (58,64).

BB'ler inotropik ve kronotropik antagonizm etkileriyle kalbin iş yükünü azaltırlar. Ek olarak katekolaminler ve diğer semptomimetiklerin kardiyak biçimlendirme yaparak kalbin fonksiyonlarını kötüleştirme etkisini azaltırlar (65,66).

- **Aldosteron Reseptör Antagonistleri**

Aldosteron reseptör antagonistleri, diüretik etkilerinin yanısıra KY'de mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlar olarak da görev almaktadır (67). Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) olan spironolakton ve eplerenon, aldosteron ve diğer steroid hormon (kortikosteroidler ve androjenler gibi) reseptörlerine farklı düzeylerde etki göstererek bloke ederler (1). MRA, BB ve ADEI tedavisi altında hala semptomatik olan ve LVEF  $\leq 35$  olan kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi ve KY'ne bağlı hastaneye yatışlarını azaltmak için önerilmektedir (68,69). RALES (The Randomized

Aldactone Evaluation Study) çalışmasında, özellikle ağır kardiyomiyopati (ejeksiyon fraksiyonu % 25) olan hastagruplarında tedaviye spiranolakton eklenmesinin mortaliteyi düşürdüğü saptanmıştır (68).

EPHESUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) çalışmasında da eplerenon ile benzer bir etki ortaya çıkmış ve akut miyokardinfarktüsü sonrası dekompanse kalp yetmezliği gelişen hastalarda kullanımı tavsiye edilmiştir (70). Aldosteron antagonizması yapan bu ajanlar sodyum ve su birikimini engelleyerek kardiyak biçimlendirmeyi de etkilemiştir (71).

- **Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)**

DEF-KY hastalarında eğer ADEI tolere edilemiyorsa ve beraberinde eşlik eden hiperkalemi veya böbrek yetmezliği bulunmuyorsa bu hastalarda alternatif olarak ARB önerilmektedir (72). Rutin olarak bir ARB ve ADEI'nin kombinasyonundan kaçınmak gerekmektedir.

- **Diüretikler**

Diüretikler DEF-KY hastalarında konjesyonun neden olduğu semptom ve belirtilerini azaltılması için semptomatik tedavi amacıyla önerilirken, diüretiklerin mortalite ve morbiditeye faydalı olduğu henüz kontrollü çalışmalarla gösterilememiştir. Yüklenme bulguları olan hastalarda diüretiklerin kullanımı dispne ve efor toleransında etkili ve hızlı bir şekilde düzelme sağlar (73). Kalp yetmezliğinde semptom ve bulgular görülmezken diüretik tedavinin yeri yoktur. Bu hastalarda diürezin fazla yapılması hastaya yetersiz diürez yapmaktan daha kötü sonuçlar doğurabilir (74). Kıvrım diüretikleri (furosemid, bumetanid) KY hastalarında sık kullanılır. Tiyazid diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, klorotiyazid) ciddi olmayan kronik kalp yetersizliğinde fayda sağlayıp, ciddi kalp yetersizliğinde sinerjistiklerinden dolayı kıvrım diüretikleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Kalp yetmezliği bulunan hasta yukarıda bahsedilen diüretik ajanlara yanıt vermiyorsa ultrafiltrasyon veya aquaferezis yapılarak sıvı birikimi ve konjesyon azaltılması yoluna gidilebilir. Bu tür mekanik sıvı çıkarma metodları, özellikle diüretik direnci olan olgularda yeterince faydalıdır.

- **Pozitif İnotroplar**

Eskiden birinci basamak tedavi olarak kullanılan digoksin (hafif pozitif inotrop ve negatifkronotrop), günümüzde ise daha çok atriyal fibrilasyonlu hastalarda hız kontrolü amacıyla veya ADE inhibitör, beta bloker ve loop diüretiklerle yapılan tedaviye yeterli cevaplanamayan semptomatik hastalarda kullanılmaktadır. KKY hastalarında digoksin hastaneye yatışları azaltır, ancak mortaliteyi azalttığına dair herhangi bir verisi yoktur (60). Dobutaminin ise inotropik etkisinden faydalanılarak, sadece akut dekompanse kalpyetersizliğinde kısa süreli kullanımı düşünülebilir. Fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinone ise ağır kardiyomiyopatide kullanımı önerilmektedir (75).

- **Diğer Vazodilatörler**

KKY hastalarında, İsosorbid dinitrat, hidralazin ve ADEI'ler veya ARB'ler tek başına veya kombine tedavi şeklinde yarar sağlayabilirler (76).

- **Vazopressin Reseptör Antagonistleri**

Tolvaptan ve conivaptan bilinen antidüretik hormon (vasopressin) antagonistleridir. EVEREST çalışmasında, tolvaptanın klasik kalp yetmezliği tedavisine eklenmesi ile akut dekompanse kalp yetersizliği semptomlarını düzelttiği ancak mortalite ve morbidite sonuçlarını değiştirmediği saptanmıştır (77- 79).

- ✓ **Kardiyak Cihazlar:**

LVEF  $\leq$  %35 ve QRS aralığı  $\geq$  120 ms olan NYHA III ve IV hastalarda kardiyak resen kronizasyon tedavisi (KRT) ve biventriküler pacemaker implantasyonu tedavilerinden yarar görebilirler. Bu tedavilerin semptomatik iyileşme, yaşam kalitesinde artış ve bazı çalışmalarda mortalite üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir. NYHA II, III, IV ve LVEF  $\leq$  %35 olan hastalar ICD (implantable-cardioverter defibrilator)'den fayda görürler. Ağır KY hastalarında malign aritmiler sebebiyle ani ölüm riski olup, bu hastalarda ICD endikasyonu vardır. Diğer bir tedavi modeli olarak "yapay kalp" olarak adlandırılan sol ventrülle pil destekli mekanik pompa türü cihaz [LVAD (sol ventrikül

destek cihazları)] cerrahi implante edilebilir. Bu cihazlartransplantasyona gidecek hastalarda sıklıkla köprü tedavisi olarak kullanılmaktadır (80-82).

✓ **Cerrahi Tedavi:**

Diğer tedavi seçeneklerinin yeterli olmadığı durumlarda bir tedavi seçeneği olarak kardiyaktransplantasyon yapılabilir veya sol ventrikül destek cihazları kullanılabilir (83).

✓ **Kök Hücre Tedavisi:**

Medikal ve cerrahiye yanıtız kalıcı ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalardaventrikülün yeniden şekillenmesi, miyokardın hasar görmüş bölgesine kardiyak miyositlerefarklılaşma özelliği olan progenitör hücrelerin harekete geçirilmesi veyaneovaskülarizasyonun uyarılması, miyokardın başarılı olarak tamiriyle olabilir. Butedavide hücrelerin verilme şekilleri, tipi, veriliş zamanı ve burada işlev görenmekanizmalar henüz net bir şekilde belli değildir (84).

✓ **Nonfarmakolojik Tedavi (Diyet ve Yaşam Biçimi Değişimi):**

Aşırı sodyum alımı kalp yetmezliğini kötüleştirir ve hastanın kliniğini bozar. O nedenle kalpyetmezliği hastalarına sürekli olarak tuzsuz diyet (60-100 mg/gün) tavsiye edilmektedir. Hiponatreminin derinliği ile mortalite arasında doğru orantılı bir ilişki olduğundanhiponatremiden de kaçınılmalıdır. O nedenle KY hastasında, genellikle su azaltılmalı (günlük 1,5 litre ile) ve mümkün olduğunca hasta hiponatremik tutulmamalıdır (85).

## **2.2. Karnitin Biyosentezi ve Metabolizması**

L-Karnitin (3-hydroxy-4-N-trimethyl ammonio butaonate) organizmamızda farklı dokularda fizyolojik olarak sentezlenen ve sitoplazmadan mitokondri matriksine taşınacak uzun zincirli yağ asitlerinin (UZYA) iç mitokondriyal membrandan geçişinde rol oynayan amino asit türevi maddedir (86,87,88).

ATP sentezi için mitokondri membranının geçiş kısmında rol oynayan L-Karnitin özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin, oksidasyonu ile oksidatif fosforilasyon aşamalarını takip eder (89). Enerji gereksinimleri için yağ asitlerini kullanan dokular açısından önemli bir metabolittir (90). Organizmaya endojen sentezle ve besinlerle giren karnitin, toplamda beş basamaktan oluşan biyosentez, lizin aminoasitinin metilasyonu ile başlar ve deoksikarnitin hidrosilaz katalizörlüğü eşliğinde deoksikarnitin karnitine dönüşmesiyle sona erer. Enzim aktivasyonu yönüyle de karaciğere ilaveten böbreklerde son aşama reaksiyonu aktifleşip karnitin sentezi yapılırken, enzim aktivitesi gerçekleşmediğinden, karnitin kas ve kalp dokularında sentezlenemez (91). Karnitinin %80 oranında absorbe edilerek asetile olması, ince barsaklardan aktif transport ya da pasif difüzyon ile olur. İnsan vücudundaki toplam karnitin oranının %75'i besinsel, %25'i ise endojen kaynaklı olup, kanda bulunan karnitinin %80'i serbest halde, %20'si de ester (açıl karnitin) halinde mevcuttur (92). Metabolik düzenleme ile uyumlu doku karnitin düzeylerinin kan düzeylerinden 100-500 kat daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda izlenmiştir (93,94). Organizma içerisine besinler aracılığıyla giren ve endojen sentezlenen toplam karnitin primer filtrata geçerek %95'i reabsorbe edilir. Bu geri emilim mekanizmasında herhangi bir aksaklık olmadığı sürece, normal beslenme şartlarında karnitin yetersizliği canlılarda görülmez (95,96). Bu geri emilim mekanizma situbuluslarda şekillenir, besinlerle alınan karnitin yüzdesine, organizmanın karnitin gereksinimine ve plazma karnitin seviyesine göre düzenlenir (97). Organizma karnitininin %98'ini iskelet ve kalp kası depo eder. Bu dokular karnitine bağımlı dokulardan oluşur (98). Kalan %2'lik kısmını da böbrek, beyin ve karaciğer gibi organlar depo etmektedir. Eritrositlerde ve plazmada ise bu kısım %1'in altındadır (%0,6). Başka bir şekilde ifade edilecek olunursa, böbrek ve karaciğer gibi öncelikli sentez bölgelerinden karşılanan ve absorpsiyon ile elde edilen karnitin, iskelet ve kalp kaslarına yönlendirilip depo edilir (99,100). Plazma karnitin seviyeleri doku düzeylerini yansıtmamaktadır. Çünkü L-karnitin karaciğerden kana geçişi kolaydır, fakat kas dokusundan plazmaya geçişi oldukça zordur. (101).



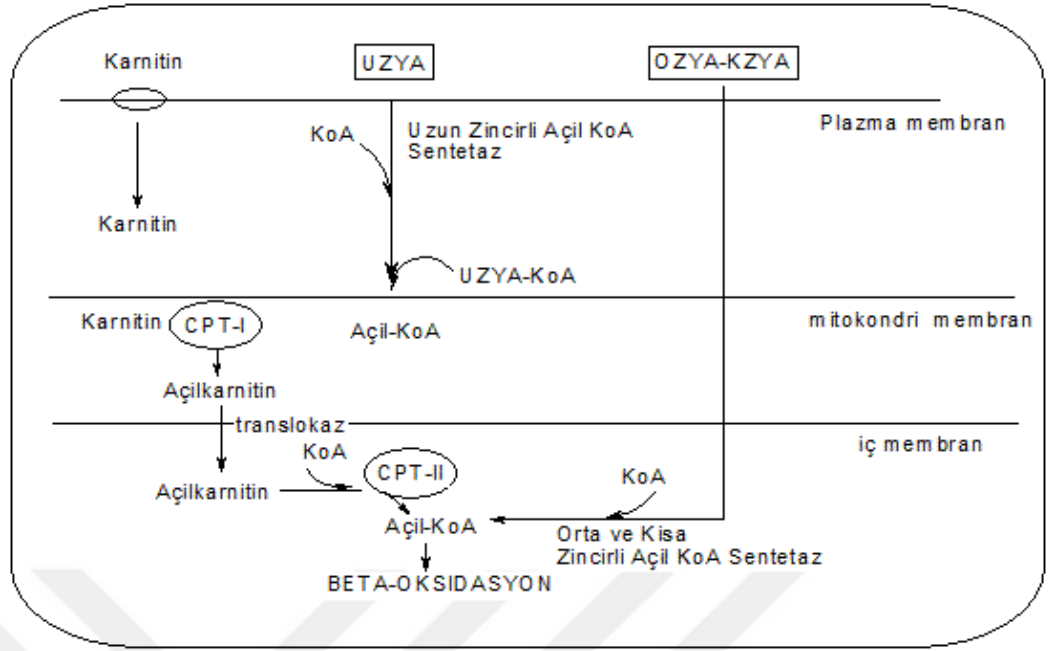
### 2.2.1. Karnitin Biyokimyası ve Fizyolojik Etkileri

Karnitin, "Gama-Trimetil amino beta hidroksi bütirik asit" yapısındadır ve  $(CH_3)_3N-CH_2CH(OH)CH_2-COOH$  formülü ile gösterilir. 161 Dalton moleküler ağırlıklı bir bileşik olupuda iyi çözünür (102). Asimetrik bir karbon atomuna sahip olması nedeniyle D ve L formlarını barındırır. L formu sentezlenir ve sadece bu formu metabolik halde aktiftir (102). Metabolik olarak D formu, L formu kadar bir aktiviteye sahip olmadığı için yüksek dozlarda toksik etkisinin görüldüğü izlenmiştir (103).

Okside edilen UZYA'nin açıl CoA esterleri ancak karnitinle beraber sitoplâzmadan mitokondri içerisine girebilmektedirler. Bu sistemden sorumlu olan enzim karnitin açıl transferazdır ve karnitin açıl transferaz I ve II olarak iki ayrı formdadır. Karnitin, karnitin açıl transferaz I'in (CAT-I) katalizi ile asetil CoA'yla birleşerek açıl karnitini oluşturur. Böylece mitokondri matrisine yerleşen açıl karnitin, karnitin açıl transferaz II (CAT-II) enziminin etkisi ile asetil CoA ve karnitin olarak bileşenlerine ayrılır ve açığa çıkan asetil CoA' lar da  $\beta$ -oksidasyonla enerji sentezinde yer alırlar (104). Karnitin eksikliğinde yağ asitlerinin oksidasyonu azalır, bunun yerine yağ asitlerinden karaciğerde trigliserit sentezi olur. Mitokondride toksik açıl CoA metabolitleri karnitin yetersizliği durumunda sentezlenir ve bu toksik metabolit miktarının artışı üre siklusunun, sitrat siklusunun ve glukoneogenezisin yağ asiti oksidasyonunun yetersiz oluşumuna sebebiyet verir. Karnitin uygulamaları bu olgularla, toksik açıl gruplarının idrarla dışarı atılımını hızlandıran güvenilir bir tedavi yöntemini oluşturabilir. Yağ asitleri yetersiz salgılanırsa vücutta depo edilen yağların  $\beta$ -oksidasyonu artar dolayısıyla karaciğerde ve kaslarda karnitine olan gereksinim de artmış olur. Yağ asitlerinin bir kısmı vücutta birikir, fazlaolan yağ asitlerinin vücuttan dışarı atılması da detoksifikasyonun gerçekleşmesiyle mümkündür. Yağ asitlerinin fazla olmasının karnitine olan gereksinimi artırır (105). Bu ciddi görevinin dışında karnitin ketogenesis, lipolizis, termogenesis, antioksidanların etkisi, azot metabolizmasında da birden fazla reaksiyona katılır (106). Örnek olarak kış uykusundaki canlıların vekahverengi yağ dokusu bulunan memelilerin termogenezisinde rol oynar (107).

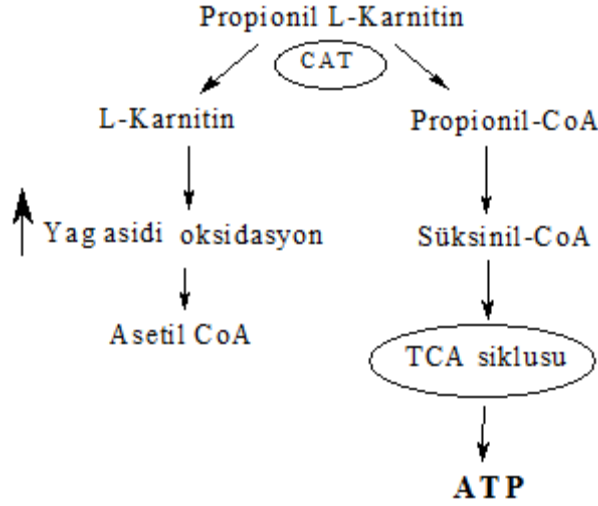
Yağ asidinin mitokondri içine geçişi ve enerji sağlamak amacıyla beta oksidasyonuya yağ asitlerinin katabolizması için ana yoldur (Şekil 1). Hücre içerisine katabolizasyonla serbest haldeki yağ asitlerinin (FYA) öncelikle hücre içinde açıl-KoA'nın şekil almasıyla aktive edilmeleri gerekmektedir. Mitokondrinin iç membranında bulunan "açıl-KoA sentetaz" enzimi orta zincir yağ asitleri (4-10 karbonlu) ve kısa zincir yağ asitlerinin (asetat ve propiyonat) aktivasyonunda görev alır. Uzun zincirli yağ asitleri (22 karbon ve fazlası) sitoplazmadan mitokondriye serbestçe geçemezken kısa zincir yağ asitleri rahat bir şekilde geçebilmektedir. Dış membrandan geçebilmesi için sözü edilen esterin karnitinle birlikte olup açilkarnitine dönüşmesi gerekir. "Karnitin palmitoil transferaz-I (CPT-I)" enziminin katalize edilmesiyle açilkarnitin oluşmaktadır. Bu enzim yağ asitlerinin trigliseridlere dönüşümü sırasında ara basamağı oluşturan uzun zincirli açil-koA'yı lipojenaz yolundan oksidasyon yoluna yönlendirir. Mitokondrinin dış membranında yer alan bu enzim uzun zincir açilkoA' yı açilkarnitine dönüştürmektedir. Mitokondriyal translokaz enzimleri, açilkarnitinin mitokondri iç membranından geçişine aracılık ederler. Bunlar hemesterlerinin hem de serbest karnitinin membranlar transferlerini her iki yöne sağlarlar. Bu enzim iç membran karnitin değişim taşıyıcısıymış gibi ilerler böylece açilkarnitin iç kısma taşınmış olur. İç membranın iç yüzeyinde olan "Karnitin palmitoil transferaz-II (CPT-II)" enzimi, bu yüzeye gelen açil grubunun KoA havuzundan çıkan KoA' ya transferini katalize edip, mitokondri matriksinde tekrar açil-KoA'ya dönüştürüp, karnitini açığa çıkarır (107).

Açil-KoA'nın beta oksidasyona uğramasıyla oluşan açil-KoA sitrik asit ya da krebs döngüsüne girer, reaksiyonlar sonucu enerji açığa çıkar. Sonra plazmaya giren serbest karnitin tekrar uzun zincir açil-KoA ile reaksiyona girebilir. Yağ asidinin oksidasyonu ATP oluşur, bu oksidasyonda başlangıçta yağ asidinin aktifleştirilmesiyle ATP'ye gereksinim duyulurken, yağ asidinin aktifleşip mitokondriye geçişiyle ATP harcanmamış olur (108).



Şekil 2.1. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı.

Karnitin, yağ asitlerini oksidasyona yönlendirerek orada birikmesine engel olur ve trigliseritin sentezini azaltır. Kalp damar hastalıklarındaki koruyucu etkisi bu prensibe dayanır. Böbrek hastalarında hipertrigliserideminin gelişimi özellikle karnitin sentezinin azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Vacha ve ark. (1983) hipertrigliseridemili hemodiyaliz hastalarında i.v. 20 mg/kg L-karnitin uygulamasının kan trigliserit düzeyini etkileyerek düşük HDL düzeyini yükseltmek için yeteri derecede olduğunu, belirtilen dozun 60 mg/kg düzeyine kadar yükseltilebileceğini tespit ederek dozun zamanlahastalarda oluşabilecek aterosklerozisin oluşumunu engelleyebileceğini belirtmişlerdir. Karnitinin tampon görevinden de söz edilebilir. Kısa zincirli yağ asitlerinin (asetat ve propiyonat) karnitin tarafından aktifleşmesine ihtiyaç duyulmasa da, tampon görevi üstlenen karnitin, yağ asitlerini açilkarnitin (ester formu) formuna getirerek depo edilmelerine ve gerektiğinde enerji kaynağı olarak kullanılmalarına olanak sağlamaktadır (Şekil 2) (109).



**Şekil 2.2.** Propionil L-karnitinin metabolik profili.

Benzer şekilde karnitin hücre zarlarını koruyarak bazı bileşikler (özellikle zararlı metabolitler) ile ester kompleksler oluşturarak antitoksikite özelliğini gösterir. Örneğin, oluşabilecek amonyak toksisitesine karşı beyin dokusunu korurlar, endojen ve eksojen bazı bileşiklerin (amonyak, glutamin gibi) birleşiminde görev alırlar (110). Karnitin üremide artan kan, üre ve amonyak düzeylerinin dengelenmesindeki rolü ile aktiftir.

İntramitokondriyal şekilde oluşagelen kısa zincir açıl rezidüleri ve fizyolojik olmayan bazı bileşikler (benzoik, pivalik asitler) elendikten sonrabunların yakalanmasında da görevi olan karnitin, mitokondri matriksinde pirüvatın sitrik aside dönüşmesine yardımcı olan "pirüvat dehidrogenaz" enzimiyle mitokondri içinde ATP/ADP değişimlerini kontrolü altına alan "adenin nükleotid translokaz" enzimlerinin aktivasyonunu düzenler (111). Böylece pirüvatın laktik asite dönüşmesi engellenir, aerobik pirüvat mekanizması uyarılır.

$\beta$ -oksidasyon oranı beyin dokusunda düşüktür, buna rağmen karnitin kan-beyin bariyerini aşarak, sinir hücrelerinde birikir (Shug ve ark., 1982). Bazı araştırmacılar (Nalecz ve Nalecz, 1996; Shug ve ark., 1982) karnitin beyin dokusunda asetil kolinin sentezlenmesi için asetil gruplarının transferini yaparak sinirsel fonksiyonlarda ciddi rolü olduğunu tanımlamıştır. Benzer şekilde gen ekspresyonunda ve sinyal iletiminde de karnitin önemli rolü vardır (112). Karnitin bunların dışında lösin, valin ve izolösin

gibi dallanmış zincire sahip olan aminoasitlerin gerekli durumlarda oksidasyonunda, keton cisimlerinin enerji metabolizmasında kullanımında, eritrosit membran fosfolipid yapılanmasında ve peroksizomal oksidasyonda görev alır.

### **2.3. LC-MS/MS (Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi)**

Sekonder metabolitlerinnicel ve nitel analizlerinin yapıldığı en fazla kullanılan tekniyüksek performanslı sıvı kromatografisiyle birleşen LC-MS (tekli kuadrupol) ve LC-MS/MS (üçlü kuadrupol) cihaz sistemleridir. Tüm organik bileşiklerde olduğu gibi LC-MS cihazı ile HPLC kolonunda belli bir ayırmadan geçen analitlerin iyonlarını ayırarak bileşenlerin öznel veya nesnel analizlerini yapar. Fakat birçok metabolit aynı molekül ağırlığında olduğu için LC-MS cihazının belirlemiş olduğu m/z oranları da aynı şekilde çıkmaktadır. Safılaştırılmayan bazı moleküllerin tam anlamıyla doğrulanması anlatılan yöntemle mümkün değildir. Tekli kuadrupol LC-MS sistemine göre daha sofistike bir cihaz olan LC-MS/MS sistemleri bu problemi yok ederekromatografik alıkonma zamanı ve molekül ağırlığı aynı olanların bile ayrıntılı analizini yapmıştır (113). Üçlü kuadrupol sistemi üç kuadrupol içerirkentekli kuadrupol sistemi ise yalnız bir kütle kuadrupol filtresi içermektedir. Hibrit LC-MS/MS cihazı Q1 ve Q3 kuadrupolleri kütle filtresi görevini yerine getirirken Q2 çarpışma hücresi görevini yapar. Kuadrupoller farklı modlarda kullanılabilirler (taramalı veya filtreli ). Kütle taramaları yapılırken DC ve RF voltajları kullanılarak tam taramalı kütle spektrumları oluşur. Tipik olarak kalitatif data analizi için de bu tür spektrumlar kullanılmaktadır. Halbuki kuadrupol taramasında hassasiyet düşük bir hızdadır. Bu nedenle, kantitatif çalışmalar için kuadrupoller filtreli modda çalıştırılmalıdır. Tekli kuadrupol MS cihazı İyon Görüntüleme (Selected Ion Monitoring (SIM)) modunda kullanılır. Bu modda kuadropole sabit DC ve RF voltajları uygulanarak sadece bir iyonun geçmesine izin verilir ve farklı m/z oranında olan iyonlar atılır. Üçlü kuadrupol (MS/MS) cihazının tekli kuadropole göre önemli bir üstünlüğü Çoklu Reaksiyon Görüntüleme (Multiple Reaction Monitoring (MRM)) modunda ölçüm alınabiliyor olmasıdır. Bu mod kantitatif analizlerde sinyal/gürültü oranını önemli derecede düşürerek yüksek duyarlılık ve seçicilik sağlar. MRM modunda ilk kuadrupol (Q1) ilgili moleküler iyonu (parent ion) filtrelemekle, iyon kaynağında oluşan ve farklı m/z değerine sahip iyonlar Q1'i geçemezler. Çarpışma hücresi olan ikinci kuadrupol (Q2), Q1'den gelen moleküler

iyonun inert bir gaz olan argon ile çarpıştırılarak parçalanma sonucu oluşan ürünler iyonları oluşturabilmesi nedeni ile optimize edilir. Olaya çarpışmaya bağlı ayrılmamasında Collision Induced Dissociation (CID) denilir. Oluşan ürün iyonları (product ions), yalnızca belirlenen iyonların transferine izin verildiği üçüncü kuadrupole (Q3) geçebilirler. Q2'de oluşan diğer tüm ürün iyonları da dahadetektöre kavuşmadan filtrasyona uğrayıp atılırlar. Bu nedenle, LC-MS/MS cihazındaki MRM modu çifte kütle filtresiyle aynı şekilde çalışır gürültüyü olabildiğince azaltıp hassasiyeti artırır (114).



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi**

Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine kalp yetmezliği tanısı ile başvuran 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dâhil edildi ve bu katılımcıların verileri kullanıldı. 18 yaş altı hastalar, gebeler, karaciğer hastaları, aktif malignitesi olanlar, inme öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır. Kan örnekleri jelli tüplere alınarak 5000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar endorf tüplere alınarak -80 de saklandı. Katılımcıların demografik verileri ve biyokimyasal belirteçleri Tablo 6'da verilmiştir. Örnek toplama işleminden önce tüm katılımcılardan onay belgesi alınmıştır. Kuru kan örneklerinden 27 parametre (C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8, C8:1, C8DC, C10, C10:1, C10DC, C12, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C18:1 OH ) karnitin esteri ölçülmüştür.

Rutin biyokimya testleri (total kolesterol, LDL, HDL, üre, kreatinin, sedimentasyon, CRP) ABBOTT C16000 tam otomatik biyokimya analizöründe spektrofotometrik olarak, karnitin esterleri ise Shimadzu Nexera X2 ultra high performance liquid chromatograph (UHPLC) coupled with a Shimadzu 8040 triple quadrupole mass spectrometer (MS/MS) (Shimadzu North America, Columbia, MD) cihazında ölçülmüştür.

#### **3.2. Malzemeler ve Reaktifler**

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

### **3.3. Örnek Hazırlama**

Carnitin profili LaMarca ve Azzari tarafından geliştirilen yeni doğan tarama metodu modifiye edilerek çalışıldı (19, 20). 3,2 mm'lik diskler halinde kesilen filtre kağıtları (Whatman filtre kağıdı 10538018) 96 'lık pleytlere yerleştirildi. Üzerine 5µl plazma örneği eklenerek gece boyunca oda ısısında kurutuldu.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 20 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Hastaların verileri dokümanite edildikten sonra değişkenlerin normality analizi yapıldı. Grup karşılaştırmalarında normal dağılımlı değişkenler için independent sample t testi, normal dağılımlı olmayan değişkenler için non-parametrik test Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.



#### 4. BULGULAR ve SONUÇLAR

Hasta grubu 18 erkek (%60) 12 bayan (%40) olgudan oluşmaktaydı, Kontrol grubu da 18 (%60) erkek ve 12 (%40) bayan sağlıklı gönüllüden oluşmakta olup çalışmaya toplam 60 olgu dâhil edildi. Bu iki grup arasında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,273$ ).

Hasta grubunun yaş ortalaması  $64,96\pm 11,87$  idi kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $57,10\pm 12,06$  olup hasta grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ) (Tablo 6).

**Tablo 4.1.** Olguların Demografik Verileri

Grup	Cinsiyet		Yaş
	Bayan	Erkek	
Hasta	12	18	$64,96\pm 11,87$
Kontrol	12	18	$57,10\pm 12,06$

#### ✓ Olguların Biyokimyasal Belirteçlerine Bakıldığında;

Hasta grubunda Total kolessterol ortalama  $154,53\pm 49,74$  mg/dL idi. Kontrol grubunda ise  $170,42\pm 43,59$  mg/dL olup hasta grubuna göre daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,200$ ).

HDL değeri de kontrol grubunda ( $54,06\pm 40,71$  mg/dL) hasta grubuna göre ( $43,46 \pm 21,02$  mg/dL) daha yüksekti ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,225$ ).

Hemoglobin (HGB) değerleri karşılaştırıldığında hasta grubu ( $13,29\pm 2,23$  mg/dL) ile kontrol grubu ( $13,31\pm 2,47$  mg/dL) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,974$ ).

Ayrıca kreatinin, Glukoz ve potasyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0,699$ ,  $p=0,848$  ve  $p=0,252$ ).

Na değeri karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı( $p=0,002$ ).

✓ **Karnitin Profillerine Bakıldığında ise;**

Kontrol grubunun C4 değeri  $0,19\pm 0,65$ mg/dl idi, hasta grubunun ise  $0,31\pm 0,13$  mg/dl olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ).

Hasta grubunun C6DC ve C8:1 değerleri de (sırasıyla  $0,08\pm 0,03$  -  $0,37\pm 0,23$ mg/dl) kontrol grubuna (sırasıyla  $0,04\pm 0,01$  -  $0,15\pm 0,08$ mg/dl) göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ).

Kontrol grubunun C5OH değeri  $0,22\pm 0,13$ mg/dl idi, hasta grubunun ise  $0,14\pm 0,04$ mg/dl olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,006$ ).

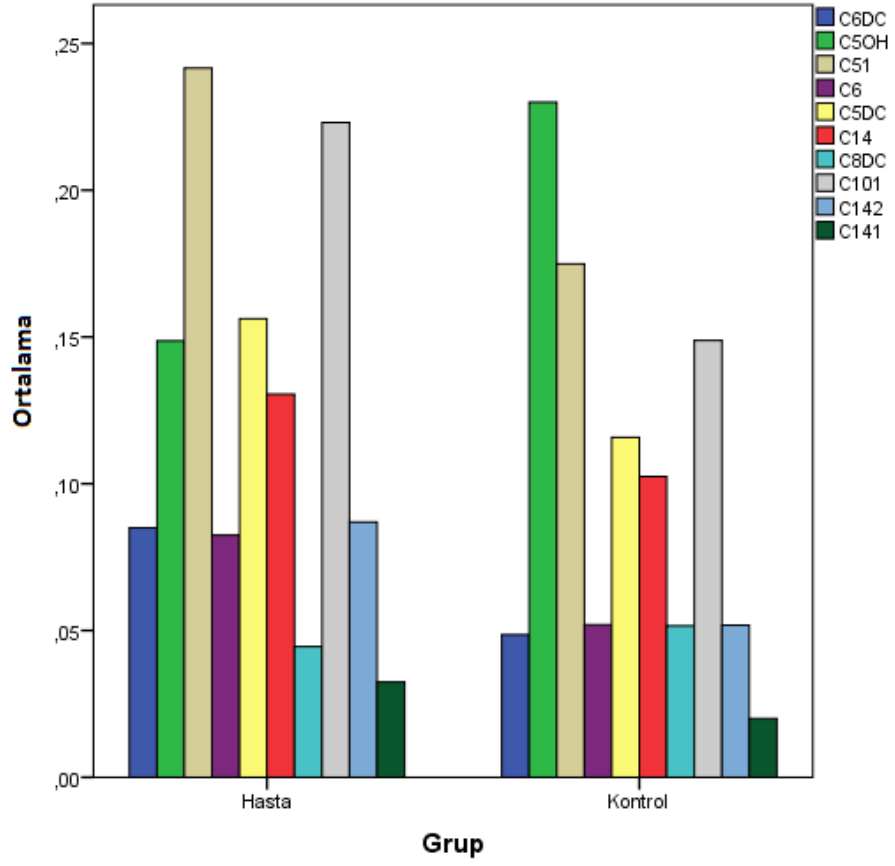
C0, C5, C5:1, C5DC, C6, C8DC, C10:1, C14, C14:2, C16:1 değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ).

Diğer karnitin profili parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

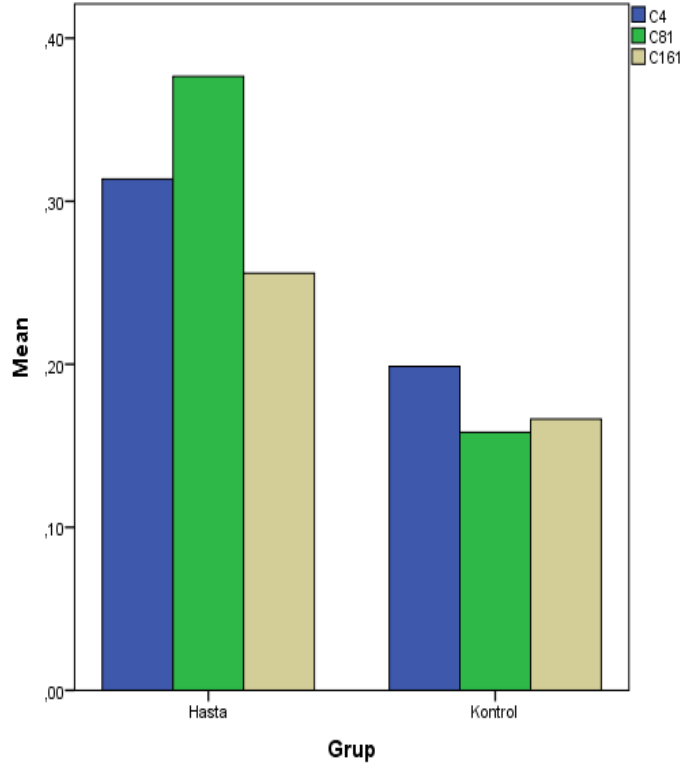
Ameliyat öncesi (1) ve sırasında (2) alınan örnek gruplarında TNF-a ekspresyonu kıyaslandığında, ameliyat sırasında TNF-a ekspresyonunda anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ( $p<0,05^*$ ).

**Tablo 4.2.** Olguların Karnitin Profilleri ve Biyokimyasal Belirteçleri

Test	Birim	Kontrol	Hasta	p değeri
C0(serbest karnitin)	umol/L	24,43 ± 7,02	46,37 ± 27,49	0,001
C2(asetil karnitin)	umol/L	15,59 ± 6,52	17,65 ± 8,58	0,686
C4(bütiril karnitin)	umol/L	0,19±0,65	0,31±0,13	0,001
C4DC(metil malonil karnitin)	umol/L	0,01±0,01	0,01±0,01	0,053
C5(isoyaleril karnitin)	umol/L	0,17±0,08	0,24±0,14	0,001
C5:1(tigilil karnitin)	umol/L	0,07±0,01	0,10±0,02	0,001
C5OH(isoyaleril karnitin)	umol/L	0,22±0,13	0,14±0,04	0,006
C5DC(glutaril karnitin)	umol/L	0,12±0,07	0,16±0,07	0,003
C6(hekzanoil karnitin)	umol/L	0,05±0,01	0,08±0,02	0,002
C6DC(adipil karnitin)	umol/L	0,04±0,01	0,08±0,03	0,001
C8(oktanoil karnitin)	umol/L	0,07±0,02	0,09±0,03	0,139
C8:1(oktenoil karnitin)	umol/L	0,15±0,08	0,37±0,23	0,001
C8DC(suberil karnitin)	umol/L	0,05±0,01	0,04±0,01	0,002
C10(dekanoil karnitin)	umol/L	0,06±0,02	0,08±0,02	0,674
C10:1(dekenoil karnitin)	umol/L	0,15±0,07	0,22±0,10	0,001
C10DC(sebasil karnitin)	umol/L	0,02±0,01	0,02±0,01	0,779
C12(dodecanoil karnitin)	umol/L	0,07±0,02	0,09±0,02	0,484
C14(miyristoil karnitin)	umol/L	0,10±0,04	0,13±0,06	0,036
C14:1	umol/L	0,02±0,01	0,03±0,01	0,186
C14:2	umol/L	0,05±0,01	0,09±0,01	0,003
C16(palmitoil karnitin)	umol/L	1,20±0,88	1,12±0,76	0,803
C16:1(palmitoleil karnitin)	umol/L	0,17±0,07	0,26±0,06	0,018
C18(steraoil karnitin)	umol/L	0,66±0,23	0,52±0,10	0,276
C18:1(oleil karnitin)	umol/L	1,26±0,71	1,41±0,65	0,396
C18:2(linoleil karnitin)	umol/L	0,49±0,17	0,62±0,12	0,084
C18:1 OH(hidroksiOleil karnitin)	umol/L	0,01±0,01	0,01±0,01	0,157
Total Kolesterol	mg/dl	170,42±43,59	154,53±49,74	0,200
HDL	mg/dl	54,06±40,71	43,46±21,02	0,225
Hemoglobin	g/dl	13,31±2,47	13,29±2,23	0,974
Kreatinin	mg/dl	1,1±0,42	1,32±0,63	0,699
Glukoz	mg/dl	98,57±48,56	102,88±62,54	0,848
sodyum	mEq/L	136,52±96,42	118,46±66,52	0,002
Potasyum	mEq/L	4,36±1,12	4,48±1,72	0,252



**Şekil 4.1.** İki grup arasındaki C6DC, C5OH, C5:1, C6, C5DC, C14, C8DC, C10:1, C14:2, C14:1 parametrelerinin ortalama değeri grafiği



**Şekil 4.2.** İki grup arasındaki C4, C8:1, C16:1 parametrelerinin ortalama değeri grafiği

## 5. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği (KY), kalbin dokulara metabolik ihtiyaçlarına yetecek miktarda kanı pompalayamaması ya da bu kanı ancak yüksek dolum basıncı altında pompalayabilmesidir. Kalp yetmezliği çok sık görülen ve önemli derecede mortalite ve morbiditeye sebep olan bir sendromdur. KY ile ilgili birçok araştırma yapılmasına rağmen etyopatogenezi ile ilgili belirsizlikler hala tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Kalp yetmezliğinin alttaki nedeni bulunup tedavi edilmez ise, semptomatik antikonjestif tedavi ile iki yıllık sağ kalım oranı %50-60'dır (115). Bu nedenle alttaki nedene yani etiyoolojiye yönelik tanısal çalışmalar çok önemlidir.

Kalp yetersizliği (KY) patogenezinde hacim ve basınç yüklenmesi, iskemik hasar gibi faktörlerin yanında biyokimyasal defektlerin de rol oynadığı öne sürülmüş ve kalbin majör enerji kaynağı olan yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonu veya defektinde miyokard fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir (116).

Yağ asidlerinin mitokondri içinde oksidasyonu enerji üretiminde önemli bir kaynaktır. Normal kalp kası toplam enerji gereksiniminin %60'ını yağ asidi oksidasyonundan sağlamaktadır (117). L-karnitin uzun zincirli yağ asidlerinin  $\beta$  oksidasyonu için mitokondriye transportunda esansiyel bir bileşiktir. Bu transportta yapısında karnitinin yer aldığı üç enzim görev yapmaktadır. Bu önemli görevi nedeni ile karnitin eksikliğinin kardiyomiyopatiye neden olabileceği bildirilmiş olup, miyokardın normal enerji metabolizması ve kontraktil fonksiyonunun devamı için elzem olduğu düşünölmektedir.

Karnitininkalp üzerindeki metabolik değişim etkileri çok önceden beri bilinmektedir. Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilaminobütirik asit) UZYA'nın hücre sitoplâzmasından mitokondri matriksine geçişinde önemli görevi olan bir moleküldür. Karnitinin eksikliğinde fazla açıl-KoA esterlerinin birikmesi ve ara metabolizmanın bozulmasıyla ilişki içerisindedir (118, 119). Karnitin kantifikasyonu, yağ asidi yıkım bozuklukları da dâhil olmak üzere olağandışı metabolik hastalıkların teşhisi için tamamlayıcı bir test olarak önemlidir (120). Bunun yanında birtakım deneysel

modellerde karnitin kullanımı ile iskemi veya miyokarddaki reperfüzyona bağlı ortaya çıkan hasarın azaldığı gösterilmiştir (118, 121). Mondillo ve arkadaşları karnitin ventriküler ekstrasistol tedavisinde antiaritmik ilaçların potensini arttırdığını göstermiştir (122). Martina ve arkadaşları akut miyokard infarktüsünde oluşan aritmilerde L-karnitin kullanımının antiaritmik etkisinin olduğunu tespit etmiştir (123). Broderick ve arkadaşları tarafından diabetik fare kalbi üzerinde yapılan çalışmada karnitin ve türevlerinin kalp fonksiyonlarını düzenlediği ve iskemiye olan toleransın arttığı bildirilmiştir (124). Zhansheng ve arkadaşları çalışmamızdakine benzer kuru kandan ölçüm metodu ile karnitin ve esterlerinin hemorajik ve iskemik stroke ayırımında kullanılabileceğini kısmen gösterdi (125). Jeganathan ve arkadaşları postoperatif atrial fibrilasyonda mitokondrial disfonksiyonun rol oynayabileceğini bildirmiştir (126). Karnitinin kandaki belli seviyesi kardiyak kontraktilite üzerine pozitif etkisi gösterilmiştir (127).

Karnitin eksikliği primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer karnitin eksikliğinde plazma ve kas karnitin düzeyleri ileri derecede düşük olup, normalin %10'u kadardır. Sekonder karnitin eksikliği açıl koenzim-A metabolizması ile ilgili defektlerin bulunduğu çok sayıda genetik hastalığın sonucunda, kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarında, malabsorbsiyon sendromlarında meydana gelebilmektedir (118). Burada plazma ve dokudaki karnitin konsantrasyonu normalin %10- 50'si kadar olup, her zaman ciddi kardiyomiyopati ile sonuçlanmamaktadır. Karnitin eksikliğinin diğer nedenleri, genetik metabolik bozukluklar (beta-oksidasyon yağ asidi defektleri, solunum zinciri fonksiyonundaki bozukluklar) veya kazanılmış eksiklik (hemodiyaliz veya epilepsi tedavisinde valproik asit etkisi) ile ilişkilidir.

Regitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KY bulunan hastaların transplantasyon sırasında çıkarılan kalplerinde, miyokard karnitinkonsantrasyonlarında kontrol grubuna göre %5 oranında düşme olduğu gösterilmiştir (129). Bu da gelişen kalp yetmezliğinde karnitin rolünü göstermektedir.

Koyuncu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 41 paroksizmal atrial fibrilasyon tanılı hastanın kanında 27 adet karnitin ester profili LC-MS/MS tekniği ile incelenmiş

ve PAF hastalarının serum karnitin ester düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (130).

Wynn G. Hunter ve arkadaşlarının düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı (HFrEF) 279 hasta, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği tanılı (HFpEF) 282 hasta ve ejeksiyon fraksiyonu normal kalp yetmezliği tanısı olmayan sağlıklı (non-HF) 191 birey üzerinde yaptığı çalışmada katılımcılardan alınan kanlarda 45 açıl karnitin ve 15 aminoasit profiline bakılmıştır. Bu çalışmada HFrEF ve HFpEF tanılı hastalar ile non-HF sağlıklı bireylerin karnitin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bununla beraber HFrEF ve HFpEF tanılı hastalar arasında karnitin düzeyleri arasındaki farkı anlamlı bulunmamıştır (131).

Shu-shui Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ocak 2012 ile aralık 2013 arasında 6 hastaya, otozomal ressesif geçen primer karnitin eksikliğine bağlı kardiyomiyopati tanısı konmuş. 6 hastada yapılan araştırmalarda miyokardiyal kalınlaşmanın yanısıra sol ventrikül hipertrofisi, EKG'de sivri T dalgaları , ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı tespit edilmiş. Ayrıca 6 hastanın serum karnitin düzeyinin ortalama değeri  $1.37 \pm 0.66 \mu\text{mol} / \text{L}$  (referans aralığı  $10\text{--}60 \mu\text{mol} / \text{L}$ ) tespit edilmiş. Teşhisin onaylanmasından sonra, tüm hastalara L-karnitin takviyesi uygulanmış (200–300 mg / gün, p.o.). Bu tedaviden aylar sonar 6 hastada da semptomların gerilediği, kalp ölçülerinin normale geldiği sol ventriküldeki hipertrofinin de gerilediği tespit edilmiş (132).

Cevdet Furat ve arkadaşlarının 2006 yılındaki yaptığı çalışmada, koroner arter bypass cerrahi olacak hastalarda, karnitinden zenginleştirilmiş kan kardiyoplejisinin miyokarttaki etkisi ve postiskemik reperfüzyon hasarından myokardı korumadaki etkinlik derecesinin araştırılması hedeflenmiştir. Nisan 2005 ve Haziran 2005 tarihinde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, koroner by-pass cerrahisi olan 20 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu (Grup I) ve çalışma grubu (Grup II) şeklinde 10 kişiden oluşmaktaydı. Grup I de standart soğuk kan kardiyoplejisi, Grup II de ise karnitin olan kan kardiyoplejiler kullanıldı. Hastaların ameliyattan önce ve ameliyattan sonra



kardiyak veri ölçümleri kaydedildi. Kardiyak output (CO), ameliyattan sonra Grup II'de ilk saatte anlamlı düzeyde yüksekti (Grup I;  $4,94 \pm 0,09$  L/dk ve Grup II  $5,32 \pm 0,43$  L/dk;  $p < 0,05$ ). Bu çalışmada L-Karnitin bulunduran kan kardiyoplejisinin normal derecede sol ventrikül fonksiyonlarına sahip olan hastalarda etkisinin olmadığı fakat, ameliyattan önceki dönemde iskemisi olan, reoperasyon veya karmaşık cerrahi uygulanacak hastalarla kritik EF'li hastalarda kullanılmasının yararlı olacağı sonucuna varılmıştır (133).

Tüm bu araştırmaların sonucu ışığında yaptığımız çalışmalarda; kontrol grubunun C4(bütiril Karnitin) değeri  $0,19 \pm 0,65$  mg/dl idi, hasta grubunun ise  $0,31 \pm 0,13$  mg/dl olup kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,01$ ). Hasta grubunun C6DC (Adipil Karnitin) ve C8:1(Oktenoil Karnitin) değerleri de (sırasıyla  $0,08 \pm 0,03$  -  $0,37 \pm 0,23$ mg/dl) kontrol grubuna (sırasıyla  $0,04 \pm 0,01$  -  $0,15 \pm 0,08$  mg/dl) göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ )

Kontrol grubunun C5OH (İsovaleril Karnitin) değeri  $0,22 \pm 0,13$  mg/dl idi, hasta grubunun ise  $0,14 \pm 0,04$  olup kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,006$ ). C0, C5, C5:1, C5DC, C6, C8DC, C10:1, C14, C14:2, C16:1 değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma, kalp yetmezliği hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki metabolitlerin farklılıklarını ortaya koymak için LC-MS/MS tabanlı metabolomiği başarıyla uyguladı. Kuru kan örneklerinde anlamlı derecede farklı konsantrasyonda bulunan karnitin esterleri kalp yetmezliğinde tanı ve takipte yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışma karnitin metabolik yollarının tanımlanması ile kalp yetmezliği patogenezinin aydınlatılabileceği ve bu yollara müdahale ile yeni tedavi protokollerinin oluşturulabileceği görüşünü ortaya koyarak, yeni yapılacak çalışmalara öncülük etmiş ve bu tür hastalarda karnitin profili taraması yapılabileceği görüşünü güçlendirmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Espanola Cardiol Engl Ed. 2016; 69(12):1167.
2. Silvergleid Arthur J. "Approach to the patient with a suspected acute transfusion reaction." UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-a-suspected-acute-transfusion-reaction>. Updated December, 2015.
3. Kozan Ö, Zoghi M, Ercan E, Tengiz İ, Şentürk T, Serdar OA. Temel Kardiyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kityapevleri; 2011. Böl. 10, 577-90.
4. Kara D, Yıldız H. Dispne Semptomunun Değerlendirilmesinde Dispne Ölçeklerinin Etkinlikleri ve Kullanım Sıklıkları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2013; 2,1:137-149.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2013. A report from the American Heart Association, Circulation 2013; 127(1):143-152.
6. Vasan RS, Wilson PW. Epidemiology and Causes of Heart Failure. Jun 2019.
7. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Professional Publishing; 2018.
8. Cecil RLF, Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. Expert Consult Premium Edition. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 58, 295.
9. Maggioni AldoP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EUR Observational Research Programme: Regional Differences and 1-year Follow-up Results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European Journal of Heart Failure 2013;15.7:808-817.
10. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting Survival in Heart Failure: a Risk Score Based on 39 372 Patients from 30 Studies. European heart journal 2012;34.19:1404-1413.
11. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA internal medicine 2015;175.6:996-1004.

12. Degertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey: HAPPY Study. Archives of the Turkish Society of Cardiology 2012; 40.4:298-308.
13. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The Survival of Patients with Heart Failure with Preserved or Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: an Individual Patient Data Meta-analysis. European Heart Journal 2011; 33.14:1750-1757.
14. Kemp CD, Conte JV. The Pathophysiology of Heart Failure. Cardiovasc Pathol 2012; 21(5):365–71.
15. Ross J, Braunwald E. Studies on Starling's Law of the Heart. Circulation 1965; 30 (5):719–727.
16. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer, KS. Neuroendocrine Effects on the Heart and Targets for Therapeutic Manipulation in Heart Failure. Cardiovascular therapeutics 2009; 27.3:187-193.
17. McMurray JJ. Systolic heart failure. N Engl J Med. 2010; 362: s.228-238.
18. Shah AM, Mann DL. In Search of New Therapeutic Targets and Strategies for Heart Failure: Recent Advances in Basic Science. The Lancet 2011; 378.9792:704-712.
19. <http://emedicine.medscape.com/article/163062-overview>.
20. Zipes DP. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Elsevier Health Sciences; 2012.
21. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure 2012; 14(8):803-69.
22. Hess OM. Diastolic Function of The Left Ventricle. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1982.
23. Zile MR, Dirk LB. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I:Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. Circulation 2002; 105.11:1387-1393.

24. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ, et al. Impact of Right Ventricular Involvement on Mortality and Morbidity in Patients with Inferior Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37.1:37-43.
25. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical Management of Advanced Heart Failure. *Jama Internal Medicine* 2002; 287(5):628-40.
26. Levin R, Dolgin M, Fox C, Gorlin R. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. *LWW Handbooks* 9; 1994. p. 344.
27. Chen J, Normand SLT, Wang Y, Krumholz HM. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. *Jama Internal Medicine* 2001; 306(15):1669-1678.
28. Lorenzini M, Ricci C, Riccomi S, Federica A, Barbara C, Benedetta Q, et al. Integrated Care for Heart Failure in Primary Care. *Now*. 2014.
29. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Michos ED, Buroker AB, Miedema M, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 26029.
30. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing Diagnosis in Heart Failure: Which Features Are Any Use. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 1997; 90(5):335-339.
31. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Diagnosis of Heart Failure, with Modelling of Implications of Different Diagnostic Strategies in Primary Care. *NIHR Health Technology Assessment Programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library* 2009.
32. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van VE, Wielders JP, et al. Clinical Evaluation of Geriatric Outpatients with Suspected Heart Failure: Value of Symptoms, Signs, and Additional Tests. *European journal of Heart Failure* 2011; 13.5:518-527.
33. Fonseca C, Morai H, Mota T, Matia F, Costa C, Gouveia OA, et al. Diagnosis of Heart Failure in Primary Care. *Heart Failure Reviews* 2006; 11,2:95-107.
34. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJM, Grobbee DE, Zuithoff NP, Hoes AW. Recognising Heart Failure in Elderly Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care: Cross Sectional Diagnostic Study. *Bmj* 2005; 331(7529):1379.

35. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Pitfalls and Epidemiology. *European journal of heart failure* 2009; 11.2:130-139.
36. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How Obesity Affects the Cut-points for B-type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Acute Heart Failure: Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American Heart Journal* 2006; 151.5:999-1005.
37. Kozan OZM. A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği. *Güneş Tıp Kitapevleri*; 2010.
38. Hunt SA. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46,1-82.
39. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive Summary The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26.11:1115-1140.
40. Kelder JC, Cramer MJ, Wijngaarden J, Tooren R, Mosterd A, Moons, et al. The Diagnostic value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients with Suspected Heart Failure. *Circulation* 2011; 124.25:2865-2873.
41. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62.16:e147-e239.
42. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole Wilson, et al. Value of Natriuretic Peptides in Assessment of Patients with Possible New Heart Failure in Primary Care. *The Lancet* 1997; 350.9088:1349-1353.
43. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the Added Value of BNP in Suspected Heart Failure in General Practice: an Individual Patient Data Meta-analysis. *Heart* 2011; 97.12:959-963.
44. Wu AH, Tabas J, Stein J, Potocki M, Mueller C, McCord J, et al. The Effect of Diabetes on the Diagnostic and Prognostic Performance of Mid-region Pro-atrial Natriuretic Peptide and Mid-region Pro-adrenomedullin in Patients with Acute Dyspnea. *Biomarkers* 2012; 17.6:490-497.

45. Maisel A, Mueller C, Adams JK, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the Art: Using Natriuretic Peptide Levels in Clinical Practice. *European Journal of Heart Failure* 2008; 10.9:824-839.
46. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD, et al. Value of the Electrocardiogram in Identifying Heart Failure Due to Left Ventricular Systolic Dysfunction. *BMJ: British Medical Journal* 1996; 312.7025:222.
47. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead Electrocardiogram in Screening Patients with Suspected Heart Failure for Open Access Echocardiography: a Systematic Review and Meta-analysis. *European Journal of Heart Failure* 2004;6.5:571-576.
48. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (a registered branch of the ESC). *European Heart Journal* 2009; 30.3:278-89.
49. Garnier F, Eicher JC, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho LS, et al. Usefulness and Limitations of Contractile Reserve Evaluation in Patients with Low-flow, Low-gradient Aortic Stenosis Eligible for Cardiac Resynchronization Therapy. *European Journal of Heart Failure* 2014; 16.6:648-654.
50. Gola A, Pozzoli M, Capomolla S, Traversi E, Sanarico M, Cobelli F, et al. Comparison of Doppler Echocardiography with Thermodilution for Assessing Cardiac Output in Advanced Congestive Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 1996; 78.6:708-712.
51. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62.16:e147-e239.
52. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Pitfalls and Epidemiology. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11.2:130-139.
53. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo E, et al. Utility of History, Physical Examination, Electrocardiogram and Chest Radiograph for Differentiating Normal from Decreased Systolic Function in Patients with Heart Failure. *The American Journal of Medicine* 2002; 112,6:437-445.

54. Goldberg RJ, Farmer C, Spencer FA, Pezzella S, Meyer TE. Use of Nonpharmacologic Treatment Approaches in Patients with Heart Failure. *International Journal of Cardiology* 2006; 110,3:348-353.
55. Gøtzsche PC, Guallar CP, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. The Effectiveness of Disease Management Programmes in Reducing Hospital Re-admission in Older Patients with Heart Failure: a Systematic Review and Meta-analysis of Published Reports. *European Heart Journal* 2004; 25.18:1570-1595.
56. Gustafsson Finn, Malcolm OArnold. Heart Failure Clinics and Outpatient Management: Review of the Evidence and Call for Quality Assurance. *European Heart Journal* 2004; 25.18:1596-1604.
57. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2014; 371,11:993-1004.
58. Congestive Heart Failure at Dorland’s Medical Dictionary of Healthcare. Elsevier Health Sciences; 2007.
59. Julian DG, Cowan JC, McLenachan JM. *Cardiology*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2005. p.135-158.
60. <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>.
61. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-converting-enzyme Inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *The Lancet* 2003; 362.9386:772-776.
62. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser Response to Angiotensin-Converting–enzyme Inhibitor Therapy in Black as Compared with White Patients With Left Ventricular Dysfunction. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(18):1351-1357.
63. Colucci WS. Overview of the Therapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. UpToDate Inc., Waltham, MA. Last reviewed February 2017.
64. Jackson SL, Bereznicki LRE, Peterson GM. Under-use of ACE-inhibitor and B-Blocker Therapies in Congestive Cardiac Failure. *Australian Pharmacist* 2005; 24.12:936.
65. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of Candesartan on Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Heart Failure: the CHARM-Overall Programme. *The Lancet* 2003; 362.9386:759-766.



66. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary Strategies for the Management of Heart Failure Patients at High Risk for Admission: a Systematic Review of Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44,4:810-819.
67. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1999; 341(10):709-717.
68. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(1):11-21.
69. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone a Selective Aldosterone Blocker in Patients with Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(14):1309-1321.
70. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2001; 15(1):79-87.
71. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure* 2010; 16,6:e1-194.
72. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, Sparrow J, Park A, Bayliss J, et al. Objective Assessment of the Response to Treatment of Severe Heart Failure Using a 9-minute Walk Test on a Patient-powered Treadmill. *Journal of Cardiac Failure* 1996; 2,2:133-139.
73. Cohn JN. Structural Basis for Heart Failure: Ventricular Remodeling and its Pharmacological Inhibition. *Circulation* 1995; 91.10:2504-2507.
74. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 287,12:1541-1547.
75. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2004; 351.20:2049-2057.
76. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett Jr JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan Investigators 2007 Mar 28; 297(12):1332-43.

77. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF, Elkayam U, Barbagelat, A, et al. Effects of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized with Worsening Heart Failure: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291.16:1963-1971.
78. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization Therapy with or Without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2004; 350,21:2140-2150.
79. Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, Clapp Channing NE, Tsiatis AA, Davidson Ray L, et al. Quality of Life with Defibrillator Therapy or Amiodarone in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2008; 359.10:999-1008.
80. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2008; 359,10:1009-1017.
81. Sanders GD, Hlatky MA, Douglas KO. Cost-effectiveness of Implantable Cardioverter-defibrillators. *New England Journal of Medicine* 2005; 353,14:1471-1480.
82. Heart transplant. Mayo Clinic health information; Dec 2008.page 1-10.
83. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, Autologous Bone Marrow Cell Transplantation for Severe, Chronic ischemic Heart Failure. *Circulation* 2003; 107(18):2294-2302.
84. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and Contractile Dysfunction in Heart Failure: Roles of Sodium-calcium Exchange, Inward Rectifier Potassium Current, and Residual  $\beta$ -adrenergic Responsiveness. *Circulation* 2001; 88.11:1159-1167.
85. Kopec B, Irving BF. Comparison of Properties of Carnitine Palmitoyltransferase I with Those of Carnitine Palmitoyltransferase II, and Preparation of Antibodies to Carnitine Palmitoyltransferases. *Journal of Biological Chemistry* 1973; 248.11:4069-4074.
86. Mroczkowska JE, Galla HJ, Nałęcz MJ, Nałęcz KA. Evidence for an Asymmetrical Uptake of L-Carnitine in the Blood-Brain Barrier in Vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1997; 241,1:127-131.
87. Shug AL, Schmidt MJ, Golden GT, Fariello RG. The Distribution and Role of Carnitine in the Mammalian Brain. *Life Sciences* 1982; 31.25:2869-2874.
88. Gülçin İ. Antioxidant and Antiradical Activities of L-carnitine. *Life Sciences* 2006; 78.8:803-811.

89. Siliprandi N. Carnitine as a Drug Affecting Lipid Metabolism: General Consideration. Hypolipidemic Drugs; Therapeutic Selectivity and risk/benefit Assessment. Raven Press New York 1982;265-268.
90. Bremer J. The Role of Carnitine in Intracellular Metabolism. Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 1990; 28.5:297-301.
91. Bremer J. Carnitine--metabolism and Functions. Physiological Reviews 1983; 63.4:1420-1480.
92. Harmeyer J, Schlumbohm C. Die Physiologische Bedeutung von L-Carnitin und Effekte von Carnitinzulagen bei Haustieren. In: Proc. 6. Symp. Vitamine und Weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier. 1997; p. 25.
93. Scholte HR, De Jonge PC. Metabolism, Function and Transport of Carnitine in Health and Disease. Carnitin in der Medizin. Schattauer, Stuttgart, New York 1987;21-59.
94. Mehmet Ç. Veteriner Hekimlikte Karnitin. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2002; 8,1:77-82.
95. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, (Eds.) Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2014. pp. 505-512.
96. Li B, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shug AL, Olsen WA. The Effect of Enteral Carnitine Administration in Humans. The American Journal of Clinical Nutrition 1992; 55,4:838-845.
97. Engel AG, Rebouche CJ. Carnitine Metabolism and Inborn Errors. Journal of Inherited Metabolic Disease 1984; 7,1:38-43.
98. Brevetti G, Perna S. Metabolic and Clinical Effects of L-carnitine in Peripheral Vascular Disease. L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy (Ferrari, R., DiMauro, S. and Sherwood, G. eds.). Academic Press, London 1992;359-378.
99. Visioli O, Pasini E, De Giuli F, Ferrari R. Molecular Mechanism of Action of L-carnitine in Treatment of Myocardial Disorders at the Experimental Level. L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. Academic Press. London 1992;237-263.
100. Evans A. Dialysis-related Carnitine Disorder and Levocarnitine Pharmacology. American Journal of Kidney Diseases 2003; 41:S13-S26.
101. DaTorre SD, Creer MH, Pogwizd SM, Corr PB. Amphipathic Lipid Metabolites and Their Relation to Arrhythmogenesis in the Ischemic Heart. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 1991; 23:11-22.

- 102.Meier PJ. D-Carnitin, Harmlos. Carnitin in der Medizin 1987; 101-104.
- 103.Arrigoni Martelli E, Caso V. Carnitine Protects Mitochondria and Removes Toxic Acyls from Xenobiotics. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 2001; 27.1:27-49.
- 104.Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başınar N, Tiftik MA. *Biyokimya*. 4. Baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2010
- 105.Başınar N, Kurtoğlu F. *Vitaminler*, Konya: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Yayın Ünitesi; 2003
- 106.McGarry JD, Sen A, Esser V, Woeltje KF, Weis B, Foster DW. New Insights into the Mitochondrial Carnitine Palmitoyltransferase Enzyme System. *Biochimie* 1991; 73:77-84.
- 107.Pepine CJ. The Therapeutic Potential of Carnitine in Cardiovascular Disorders. *Clin Ther* 1991 13,1:2-21.
- 108.Feller AG, Daniel R. Role of Carnitine in Human Nutrition. *The Journal of Nutrition* 1988 (USA).
- 109.Yavuz Halil, Kurtoğlu Firuze. *Biyokimyasal özellikleri ile L-karnitin."*İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Dergisi 2012; 38.2:207-218.
- 110.Rall TW, Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1990:618-637.
- 111.Binienda ZK, Syed F. Neuroprotective Role of L-carnitine in the 3-nitropropionic Acid İnduced Neurotoxicity. *Toxicology Letters* 2001; 125.1-3:67-73.
- 112.Vogeser Michael, Fabian Kirchoff. Progress in Automation of LC-MS in Laboratory Medicine. *Clinical Biochemistry* 2011; 44.1:4-13.
- 113.Yılmaz MA. Bazı Achillea L. Türlerinin LCMS-IT/TOF ve LC-MS/MS İle Metabolik Profillerinin Çıkarılması ve Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi. *Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*; 2015.
114. Kelly DP, Arnold WS. Inherited Cardiomyopathies. *New England Journal of Medicine* 1994; 330.13:913-919.
115. Neely JR, Howard EM. Relationship Between Carbohydrate and Lipid Metabolism and the Energy Balance of Heart Muscle. *Annual Review of Physiology* 1974; 36.1:413-459

116. Neely JR, Howard EM. Relationship Between Carbohydrate and Lipid Metabolism and the Energy Balance of Heart Muscle. *Annual Review of Physiology* 1974; 36.1:413-459.
117. Dastan F, Talasaz AH, Mojtahedzadeh M, Karimi A, Salehiomran A, Bina P, et al. Randomized Trial of Carnitine for the Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation. In *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Vol. 30, No. 1, pp. 7-13). WB Saunders. March 2018.
118. Goetzman Eric S. Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. *Current Genetic Medicine Reports* 2017; 5.3:132-142.
119. Osorio J, M Pourfarzam. Plasma Free and Total Carnitine Measured in Children by Tandem Mass Spectrometry. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002; 35.11:1265-1271.
120. Broderick TL, Quinney HA, Barker CC, Lopaschuk GD. Beneficial Effect of Carnitine on Mechanical Recovery of Rat Hearts Reperfused After a Transient Period of Global Ischemia is Accompanied by a Stimulation of Glucose Oxidation. *Circulation* 1993 87,3:972-981.
121. Mondillo S, Faglia S, D'Aprile N, Mangiacotti L, Campolo MA, Palazzuoli V. Therapy of Arrhythmia Induced by Myocardial Ischemia. Association of L-carnitine, Propafenone and Mexiletine. *La Clinica Terapeutica* 1995; 146.12:769-774.
122. Martina B, Zuber M, Weiss P, Burkart F, Ritz R. Anti-arrhythmia Treatment Using L-carnitine in Acute Myocardial Infarct. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1992; 122.37:1352-1355.
123. Broderick Tom L, Dennis JP, Melissa G. Effects of Propionyl-Carnitine on Mitochondrial Respiration and Post-ischaemic Cardiac Function in the Ischaemic Underperfused Diabetic Rat Heart. *Drugs in R & D* 2004; 5.4:191-201.
124. Hu Z, Zhu Z, Cao Y, Wang L, Sun X, Dong J, et al. Rapid and Sensitive Differentiating Ischemic and Hemorrhagic Strokes by Dried Blood Spot Based Direct Injection Mass Spectrometry Metabolomics Analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2016; 30.6:823-830.
125. Jeganathan J, Saraf R, Mahmood F, Pal A, Bhasin MK, Huang T, et al. Mitochondrial Dysfunction in Atrial Tissue of Patients Developing Postoperative Atrial Fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2017; 104.5:1547-1555.

126. Bujak M, Nikolaos GF. The Role of IL-1 in the Pathogenesis of Heart Disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2009; 57.3:165-176.
127. Paulson DJ. Carnitine Deficiency-induced Cardiomyopathy. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 180,1-2:33-41.
128. Regitz V, Shug AL, Schüler S, Yankah C, Hetzer R, Fleck E. Herzinsuffizienz bei Dilatativer Kardiomyopathie und Koronarer Herzkrankheit: Beitrag Biochemischer Parameter zur Beurteilung der Prognose. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1988; 113.19:781-786.
129. Koyuncu Ismail, Ataman Gonel. Rapid and Sensitive Determination of Carnitine Profiling by Tandem Mass Spectrometry Can be a Diagnostic Marker of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2018; 9.5:447-451.
130. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, Khouri MG, Craig D, Haynes C. Metabolomic Profiling Identifies Novel Circulating Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction Differentially Elevated in Heart Failure with Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Evidence for Shared Metabolic Impairments in Clinical Heart Failure. *Journal of the American Heart Association* 2016;e003190.
131. Wang SS, Rao J, Li YF, Zhang ZW, Zeng GH. Primary Carnitine Deficiency Cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 2014; 174(1):171-173.
132. Furat C, Uçar Hİ, Mustafa TOK, Mehmet ÖÇ, Farsak B, Güvener M, ve ark. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde L-karnitinin Myokard Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 32.3:93-97.

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Etik Kurul Kararı**

**TARİH** : 06.05.2019

**OTURUM** : 05

**SAAT** : 13:00

**HRÜ/19.05.06**

**Karar:** Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL'in yürütücüsü olduğu "Kalp Yetersizliğinin Karnitin Profili ile İlişkisi" başlıklı başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,

Oy birliği ile karar verilmiştir.



**ASLI GIBİDİR**

**Prof. Dr. Zehra YHEMAZ**

**Etik Kurul Başkanı**



T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

**Öğrencinin**

Numarası :165302014  
Adı, Soyadı :Sitem ÖK  
Anabilim Dalı :Tıbbi Biyokimya  
Programı : Yüksek Lisans  
Tezin Adı : “Kalp Yetmezliği Tanısı Alan Hastalarda Karnitin Profilinin İncelenmesi”

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen yüksek lisans. çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 47 sayfalık kısmına ilişkin 24/05/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, **benzerlik oranı %20** dir.

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 aşmadığımı 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 alıntıların 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 almadığımı, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 24./05./2019

**Tezi Hazırlayan Öğrencinin**

Adı-Soyadı: Sitem ÖK

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 24/05./2019

**Danışmanın**

Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL

İmzası:



## Turnitin Originality Report

Processed on: 24-May-2019 11:33 +03  
ID: 1135324123  
Word Count: 7666  
Submitted: 1

tez By Kalp Yetersizliğinin Kamitin Profili İlişkisi

Similarity Index  
20%

Similarity by Source  
Internet Sources: 18%  
Publications: 11%  
Student Papers: 7%

6% match (Internet from 04-Sep-2015) <a href="http://vetjournal.istanbul.edu.tr/fulltexthtml/2012-2/207-218.htm">http://vetjournal.istanbul.edu.tr/fulltexthtml/2012-2/207-218.htm</a>
5% match (Internet from 07-May-2019) <a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/5670/uzmanl%C4%B1kTEZ.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1">http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/5670/uzmanl%C4%B1kTEZ.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1</a>
1% match (Internet from 04-Apr-2016) <a href="http://www.slideshare.net/TurgunHMT/2012-escckky">http://www.slideshare.net/TurgunHMT/2012-escckky</a>
1% match (publications) YAVUZ, Halil and KURTOĞLU, Firuze. "Biyokimyasal özellikleri ile L - Kamitin", İstanbul Üniversitesi, 2012.
1% match (Internet from 07-May-2019) <a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/936/c5242151-b1a8-4e2b-a53d-05caf6adfb08.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1">http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/936/c5242151-b1a8-4e2b-a53d-05caf6adfb08.pdf?isAllowed=y&amp;sequence=1</a>
1% match (Internet from 04-Jan-2019) <a href="http://tipdergisi.bozok.edu.tr/dosyalar/tipdergisiaralik2018.pdf">http://tipdergisi.bozok.edu.tr/dosyalar/tipdergisiaralik2018.pdf</a>
1% match (publications) FURAT, Cevdet, UÇAR, Halil İbrahim, TOK, Mustafa, ÖC, Mehmet, FARSAK, Bora, GÜVENER, Murat, YORGANCIOĞLU, A. Cem, DOĞAN, Rıza, DEMİRCİN, Metin, PAŞAOĞLU, İlhan and ERSOY, Ünsal. "Koronar arter bypass cerrahisinde L-kamitinin myokard fonksiyonları üzerine etkisi", Uludağ Üniversitesi, 2006.
< 1% match (Internet from 30-Mar-2019) <a href="https://www.mslabs.org/forum/seglik-yasam/109813-vitaminler-kamitin-h-camitin.html">https://www.mslabs.org/forum/seglik-yasam/109813-vitaminler-kamitin-h-camitin.html</a>
< 1% match (Internet from 19-Aug-2015) <a href="http://www.slideshare.net/istemihana/ky-ders-donem5-yeni">http://www.slideshare.net/istemihana/ky-ders-donem5-yeni</a>
< 1% match (Internet from 19-Oct-2010) <a href="http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/alle_hekimligi/dr_tuna_tutkun.pdf">http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/alle_hekimligi/dr_tuna_tutkun.pdf</a>
< 1% match (Internet from 31-Aug-2013) <a href="http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_ergun_simsek.pdf">http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_ergun_simsek.pdf</a>
< 1% match (Internet from 01-Oct-2010) <a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_gezmis_kimyon.pdf">http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_gezmis_kimyon.pdf</a>
< 1% match (Internet from 28-Sep-2010) <a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr_bevza_deniz_bayar.pdf">http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr_bevza_deniz_bayar.pdf</a>
< 1% match (Internet from 16-May-2019) <a href="https://dergipark.org.tr/uutfd/issue/35265/391291">https://dergipark.org.tr/uutfd/issue/35265/391291</a>
< 1% match (publications) SARI, İbrahim, CAVUŞOĞLU, Yüksel, TEMİZHAN, Ahmet, YILMAZ, Mehmet Birhan and EREN, Mehmet. "2016 Avrupa ve Amerika Kalp Yetersizliği Klavuz Güncellemeleri: Yenilikler, benzerlikler, farklılıklar ve netlik kazanmamış konular", Türk Kardiyoloji Derneği, 2016.
< 1% match (Internet from 02-Oct-2015) <a href="http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/1413/%C4%B0stemik%20ve%20noiskemik%20kardiyomyopati%20hastalarda%20sequence=1&amp;isAllowed=y">http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/1413/%C4%B0stemik%20ve%20noiskemik%20kardiyomyopati%20hastalarda%20sequence=1&amp;isAllowed=y</a>
< 1% match (student papers from 04-Jul-2017) Submitted to Gaziantep Aniversitesi on 2017-07-04
< 1% match (Internet from 17-Sep-2013) <a href="http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/kadin_hast/dr_safak_yilmaz_baran.pdf">http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/kadin_hast/dr_safak_yilmaz_baran.pdf</a>
< 1% match (Internet from 11-Dec-2015) <a href="http://cms.galenos.com.tr/FileIssue/6/687/article/445-448.pdf">http://cms.galenos.com.tr/FileIssue/6/687/article/445-448.pdf</a>
< 1% match (student papers from 25-Oct-2018) Submitted to Marmara University on 2018-10-25
< 1% match (Internet from 28-Sep-2018) <a href="http://studylibtr.com/doc/597669/mi%CC%87nnesota-kalp-yetmezli%CC%87%C4%9F%CC%87-i%CC%87le-ya%CC%87Fam-anketi%CC%87ni%CC%87n">http://studylibtr.com/doc/597669/mi%CC%87nnesota-kalp-yetmezli%CC%87%C4%9F%CC%87-i%CC%87le-ya%CC%87Fam-anketi%CC%87ni%CC%87n</a>
< 1% match (Internet from 05-Dec-2018) <a href="https://paperzz.com/doc/5047028/issn-1300%E2%80%9939745-ege-pedi%CC%87atri%CC%87-b%C3%BCiteni%CC%87-www.-egepediatribu...">https://paperzz.com/doc/5047028/issn-1300%E2%80%9939745-ege-pedi%CC%87atri%CC%87-b%C3%BCiteni%CC%87-www.-egepediatribu...</a>
< 1% match (Internet from 28-Nov-2018)

T.C  
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
ULUSAL TEZ MERKEZİ

## TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10278061
Yazar Adı / Soyadı	SİTEM ÖK
T.C.Kimlik No	18823217260
Telefon	5428202465
E-Posta	sitem_ok@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	KALP YETMEZLİĞİ TANISI ALAN HASTALARDA KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	CARNITINE PROFILE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Biyokimya Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	47
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ ATAMAN GÖNEL
Dizin Terimleri	Biyokimya=Biochemistry
Önerilen Dizin Terimleri	

01.08.2019

İmza: 