

ARTICLE TYPE: ARAŞTIRMA MAKALESİ

**Koroner Arter Hastalarında Koroner Anjiyografi Öncesi ve Sonrası Karnitin Profilinin İncelenmesi
The Investigation of Carnitine Profile Before and After Coronary Angiography in Coronary Artery Patients**Adem İncö¹, Mehmet Salih Aydın², Yasemin Hacıoğlu^{3*}¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, incadm62@gmail.com, 0000-0002-7324-7202²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, drmsalihaydin@gmail.com, 0000-0002-6652-6035^{3*}Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, yhacanli@harran.edu.tr, 0000-0002-4427-8149

ÖZET

Amaç: Karnitin profilindeki değişiklikler kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilir. Bu çalışma, koroner arter hastaları ile normal bireylerin serbest karnitin profillerini karşılaştırarak kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni belirteçleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda, koroner arter hastalığı tanısı ile hastanemize gelen 25 hasta (tedavi grup) ve 25 sağlıklı gönüllü birey (kontrol grup) olmak üzere toplam 50 birey çalışmaya dâhil edildi. Koroner arter hastalığına sahip 25 bireyin tedavi amaçlı yapılan koroner anjiyografi öncesinde ve sonrasında alınan kuru kan numunelerindeki karnitin profili, sağlıklı 25 bireyden alınan kuru kan karnitin profiliyle karşılaştırıldı. Alınan plazma örneklerinin serbest karnitin profili LCMS8040 cihazı ile karnitin esteri ölçüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 27 parametre (C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8, C8:1, C8DC, C10, C10:1, C10DC, C12, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C18:1 OH) LCMS/MS ile karnitin esteri ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre; koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5OH, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0,05).

Tartışma ve Sonuç Sonuçlarımızı göre serbest karnitin profilinin koroner arter hastalığının tanı ve tedavisinde kullanıma potansiyeline sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, Karnitin Profili, Koroner Anjiyografi, LCMS/MS

ABSTRACT

Objective: Alterations in carnitine profile may play a role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. This study was carried out to identify new markers that can be used in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases by comparing the free carnitine profile of coronary artery patients and normal individuals.

Material and Methods: In our study, 25 patients with coronary artery disease (treatment group) and 25 healthy volunteers (control group), totaling 50 individuals were included in the study. The carnitine profile in dry blood samples obtained from 25 individuals with coronary artery disease before and after coronary angiography was compared with the dry blood carnitine profile obtained from 25 healthy individuals. The free carnitine profile of the plasma samples was analyzed by LCMS8040. The results were evaluated statistically.

Results: In our study, 27 parameters in the carnitine profile (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 examined in accordance with the LCMS/MS method. According to the results obtained; The values of C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5OH, C14 and C16 parameters in the pre-angiography group of coronary artery patients were found to be higher than the control group. It was considered statistically significant (p<0.05).

Discussion and Conclusion: According to our results, we suggest that free carnitine profile has the potential to be used in the diagnosis and treatment of coronary artery disease.

Keywords: Coronary Artery Disease, Carnitine Profile, Coronary Angiography, LCMS/MS

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yasemin Hacıoğlu, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, yhacanli@harran.edu.tr, 0000-0002-4427-8149

Atf /Cite: İncö A, Aydın MS, Hacıoğlu Y. Koroner Arter Hastalarında Koroner Anjiyografi Öncesi ve Sonrası Karnitin Profilinin İncelenmesi. Mehes Journal. 2024;2(2):44-57.



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

GİRİŞ

Birçok ülkede, koroner arter hastalığı (KAH) önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. KAH, genellikle koroner arterlerin aterosklerozundan kaynaklanmaktadır. KAH insidansı ekonomik durum, yaş, cinsiyet vb. durumlarla bağlantılıdır (1). Kronik koroner sendrom, KAH'ın en sık görülen şeklidir. Bu sendromun en yaygın bulguları anjina pektoristir (2). Anjina yaygın olarak gelişmiş ülkelerde orta yaş grubunda yaklaşık %2-7 aralığında görülmektedir (3) ve miyokardiyal iskemi sonucu göğüs ve çevresinde meydana gelen ağrı ve miyokardiyal disfonksiyon ile bağlantılıdır (1). KAH teşhisinde koroner anjiyografi "altın standart" olarak adlandırılmaktadır (4). Avrupa Kardiyoloji Derneği' nin 2018 Miyokard Revaskularizasyonuna ait klavuzunda, revaskularizasyon kararı verilmeden önce iskeminin olup olmadığı belirlenmelidir (5). Bu tespitin yapılabilmesi için; stres manyetik rezonans görüntüleme (MRI), stres ekokardiyografi, kardiyak stres testi, miyokard perfüzyon görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi öncelikle noninvaziv yöntemlerin uygulanması gerektiği önerilmiştir. Sadece ani kardiyak arrestten sonra geri dönen hastalarda, ciddi ventriküler aritmiye sahip ya da kalp yetmezliği bulguları ilerlemiş hastalarda ilk test için kullanılması tavsiye edilir. Risk oranı yüksek hastalarda noninvaziv yöntemlerin uygulamasından sonra sonuç elde edilemediği durumlarda koroner anjiyografi tercih edilir (4). Bu yöntem ile koroner arterlere radyopak madde enjekte edilir ve koroner arterler görünür duruma gelmesi sağlanır (6). Birçok hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarda da (KVH) karnitin profilindeki değişimler önemli rol oynayabilir. Çünkü karnitin, kalp ve iskelet kas dokularında yoğunlaşan yağ asitlerinin mitokondriye aktararak oksidasyonlarının gerçekleşmesini sağlar. Ayrıca antioksidan özelliğine de sahiptir. Hücrelerde miktarı artan açıl grubu propiyonik asit ve zararlı bileşenler kalp yetmezliğine neden olabilir. Karnitin bu olumsuz durumlara engel olabilmektedir (7).

Çalışmamızda; koroner arter hastalarının koroner anjiyografi öncesi ve sonrası plazmadaki serbest karnitin ve onun dışında ek olarak 27 farklı açillenmiş karnitin düzeyinin LC/MS-MS yöntemiyle ölçülmesi ve normal bireylerle karşılaştırılması yapılarak kalp ve damar hastalıklarının teşhis ve tedavilerinde yer alabilecek yeni belirteçlerin tespiti amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Etik Onay

Çalışmamız, Hastanemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/05/03 sayılı kararı ve hasta onamları alındıktan Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi.

Grupların Oluşturulması

Kardiyoloji polikliniğine KAH tanısı ile gelen 25 hasta (tedavi grup) ve 25 sağlıklı gönüllü birey (kontrol grup) çalışmaya dâhil edildi ve bu katılımcıların verileri kullanıldı.

Kullanılan Malzemeler ve Reaktifler

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

Örneklerin Hazırlanması

Karnitin profili La Marca ve Azzari (8,9) tarafından geliştirilen yeni doğan tarama metodu modifiye edilerek çalışıldı (8,9). 3,2 mm' lik diskler halinde kesilen filtre kağıtları (Whatman filtre kağıdı 10538018) 96'lık plakalara yerleştirildi. Üzerine 100 µl kan örneği eklenerek gece boyunca oda ısısında kurutuldu.

Karnitin Analizinin LC-MS/MS ile Yapılması

Karnitin profili, La Marca ve ark. tarafından geliştirilen neonatal tarama yöntemi değiştirilerek değerlendirildi (8). Guthrie kağıtlarına 100 µl kan örneği damlatıldı ve oda ısısında kuruması beklendi. Daha sonra Guthrie kağıtları küçük spotlar şeklinde kesildi ve 96 kuyucuklu plakalara yerleştirildi. Elde edilen örnekler üzerine 7 µl plazma örneği emdirilip kurutuldu. Kurutulan örnekler üzerine 300 µl ekstraksiyon buffer (3 mmol /L hidrazin hidrat: metanol, 2:1) ve internal standart eklenerek 37 0C' de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası elde edilen çözelti azot altında uçurulduktan ve mobil faz ile çözüldükten sonra LCMS8040 (Shimadzu Corporation, Japonya) cihazına enjekte ölçüm sırasında her analiz için elde edilen pikler, internal standart pikleri ile kıyaslanarak tanımlandı. Kuru kan örneklerinde 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 ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphirowilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve Allpairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için

ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kontrol ve Anjiyografi Öncesi Koroner Arter Hasta Gruplarının Karnitin Profillemesi

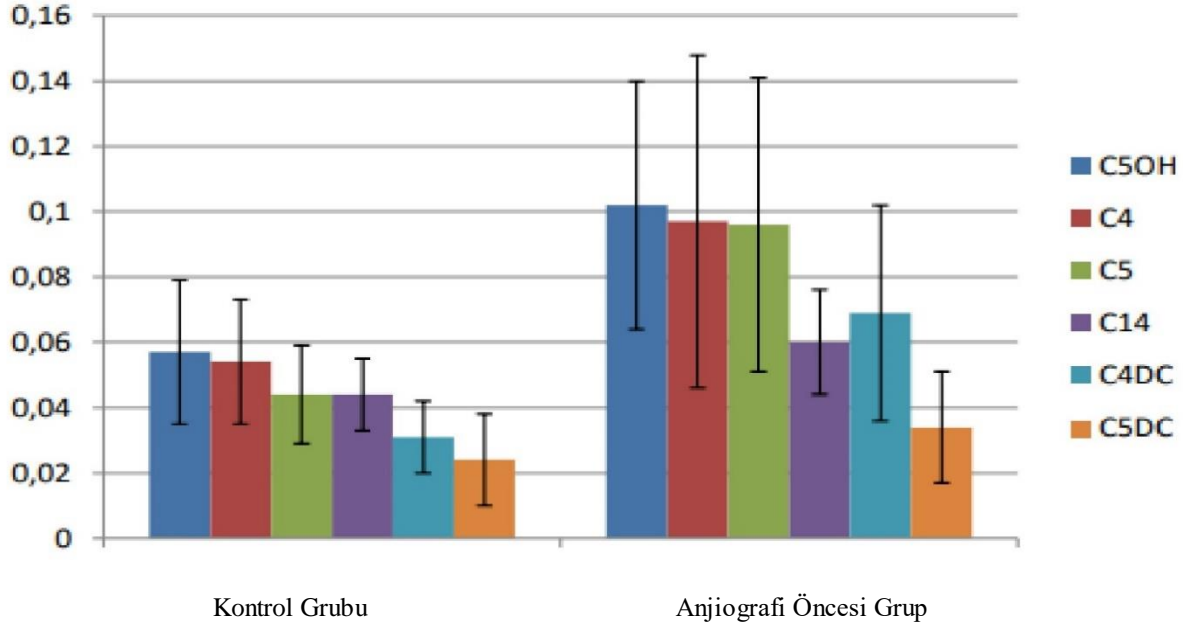
Tablo 1’ de kontrol ve anjiyografi öncesi koroner arter hasta gruplarının istatistiksel sonuçları verilmiştir. Buna göre anjiyografi öncesi grupta; C0 (26.010 ± 7.487 umol/L) ($p=0.001$), C2 (1.902 ± 0.729 umol/L) ($p=0.001$), C3 ($0,614 \pm 0,294$ umol/L) ($p=0.01$), C4 (0.097 ± 0.051 umol/L) ($p=0.001$), C4DC (0.069 ± 0.033 umol/L) ($p=0.001$), C5 (0.096 ± 0.045 umol/L) ($p=0.001$), C5:1 (0.008 ± 0.006 umol/L) ($p=0.019$), C5OH (0.102 ± 0.038 umol/L) ($p=0.001$), C5DC (0.034 ± 0.017 umol/L) ($p=0.016$), C14 (0.060 ± 0.016 umol/L) ($p=0.001$) ve C16 (0.714 ± 0.225 umol/L) ($p=0.001$) değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol ve anjiyografi öncesi gruplarına ait C5OH, C4, C5, C14, C4DC, C5DC karnitin düzeyleri Şekil 1’de gösterildi.

Tablo 1. Kontrol Grubu ve Anjiyografi Öncesi Koroner Arter Hasta Grubunun İstatistiksel Analizi

Parametreler	Kontrol Grubu		Anjiyografi Öncesi Grup		P-değeri
	Mean	SD	Mean	SD	
C0	19.414	4.508	26.010	7.487	0.001
C2	0.924	0.242	1.902	0.729	0.001
C3	0.299	0.113	0.614	0.294	0.001
C4	0.054	0.019	0.097	0.051	0.001
C4DC	0.031	0.011	0.069	0.033	0.001
C5	0.044	0.015	0.096	0.045	0.001
C5_1	0.004	0.002	0.008	0.006	0.019
C5OH	0.057	0.022	0.102	0.038	0.001
C5DC	0.024	0.014	0.034	0.017	0.016
C6	0.006	0.003	0.009	0.006	0.111
C6DC	0.010	0.004	0.010	0.005	0.735
C8	0.028	0.014	0.032	0.016	0.472
C8_1	0.086	0.069	0.070	0.034	0.769
C8DC	0.012	0.007	0.010	0.006	0.790
C10	0.049	0.026	0.040	0.023	0.212
C10_1	0.059	0.051	0.036	0.016	0.062
C10DC	0.032	0.010	0.035	0.008	0.095
C12	0.022	0.009	0.024	0.008	0.185
C14	0.044	0.011	0.060	0.016	0.001
C14_1	0.018	0.012	0.015	0.010	0.976
C14_2	0.004	0.002	0.002	0.001	0.486
C16	0.497	0.173	0.714	0.225	0.001
C16_1	0.028	0.016	0.040	0.031	0.367
C18	0.398	0.119	0.410	0.131	0.808
C18_1	0.201	0.138	0.254	0.170	0.376
C18_2	0.084	0.051	0.080	0.042	0.946
C18_1_OH	0.015	0.007	0.018	0.007	0.112

SD: Standart sapma, p ve *p değeri Mann-Whitney U testi ile elde edildi.



Şekil 1. Kontrol ve Anjiyografi Öncesi Grupların C5OH, C4, C5, C14, C4DC, C5DC Karnitin Düzeyleri

Kontrol ve Anjiyografi Sonrası Koroner Arter Hasta Gruplarının Karnitin Profillemesi

Tablo 2’de kontrol grubu ve anjiyografi sonrası koroner arter hasta grubunun yapılan ölçüm analizlerinde anjiyografi sonrası grupta; C0 (23.605 ± 6.388 umol/L) ($p=0.017$), C2 (1.846 ± 0.856 umol/L) ($p=0.001$), C3 (0.584 ± 0.310 umol/L) ($p=0.001$), C4 (0.097 ± 0.055 umol/L) ($p=0.001$), C4DC (0.064 ± 0.034 umol/L) ($p=0.001$), C5 (0.091 ± 0.046 umol/L) ($p=0.001$), C5:1 (0.009 ± 0.005 umol/L) ($p=0.004$), C5OH (0.093 ± 0.047 umol/L) ($p=0.001$), C6 (0.012 ± 0.008 umol/L) ($p=0.004$), C10DC (0.039 ± 0.013 umol/L) ($p=0.033$), C14 (0.056 ± 0.015 umol/L) ($p=0.008$) ve C16 (0.674 ± 0.202 umol/L) ($p=0.002$), değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$).

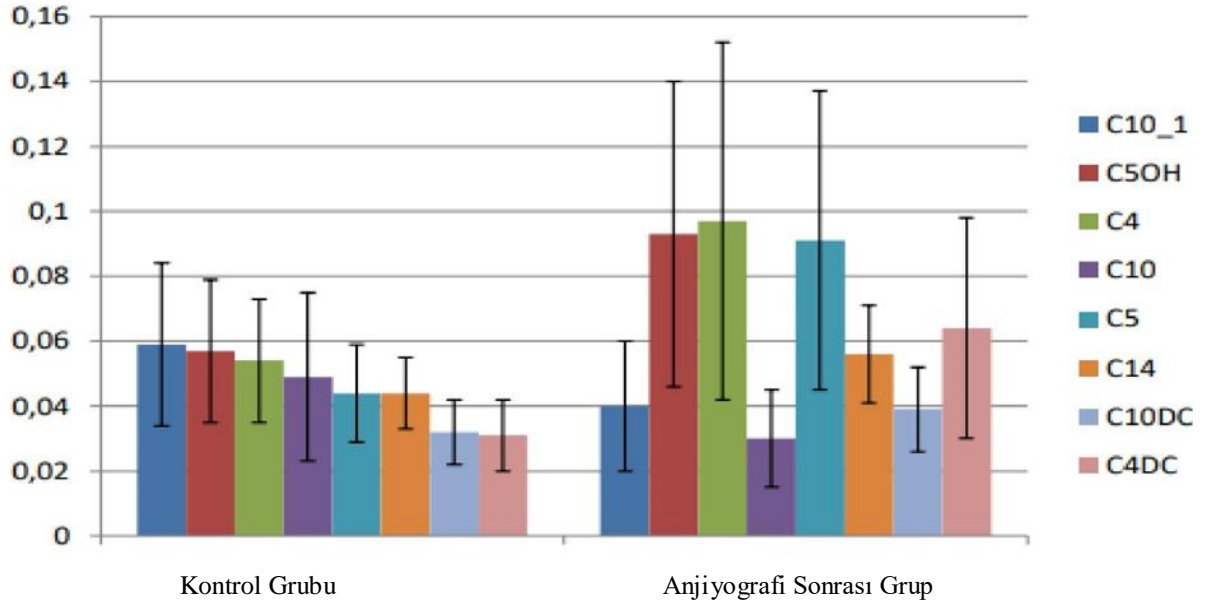
Yapılan analiz sonucuna göre; C10 (0.049 ± 0.026 umol/L) ($p=0.009$) ve C10:1 (0.059 ± 0.051 umol/L) ($p=0.027$) değerlerinin ortalamaları kontrol grubunda daha yüksek görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kontrol ve anjiyografi sonrası gruplarına ait C10_1, C5OH, C4, C10, C5, C14, C10DC, C4DC karnitin düzeyleri Şekil 2’de gösterildi.

Tablo 2. Kontrol ve Anjiyografi Sonrası Koroner Arter Hasta Gruplarının İstatistiksel Analizi

Parameter	Kontrol Grubu		Anjiyografi Sonrası Grup		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
C0	19.414	4.508	23.605	6.388	0.017
C2	0.924	0.242	1.846	0.856	0.001
C3	0.299	0.113	0.584	0.310	0.001
C4	0.054	0.019	0.097	0.055	0.001
C4DC	0.031	0.011	0.064	0.034	0.001
C5	0.044	0.015	0.091	0.046	0.001
C5_1	0.004	0.002	0.009	0.005	0.004
C5OH	0.057	0.022	0.093	0.047	0.001
C5DC	0.024	0.014	0.033	0.015	0.045
C6	0.006	0.003	0.012	0.008	0.004
C6DC	0.010	0.004	0.010	0.005	0.750
C8	0.028	0.014	0.029	0.013	0.944
C8_1	0.086	0.069	0.082	0.057	0.914
C8DC	0.012	0.007	0.012	0.006	0.650
C10	0.049	0.026	0.030	0.015	0.009
C10_1	0.059	0.051	0.040	0.020	0.027
C10DC	0.032	0.010	0.039	0.013	0.033
C12	0.022	0.009	0.023	0.009	0.458
C14	0.044	0.011	0.056	0.015	0.008
C14_1	0.018	0.012	0.015	0.010	0.992
C14_2	0.004	0.002	0.004	0.002	0.642
C16	0.497	0.173	0.674	0.202	0.002
C16_1	0.028	0.016	0.039	0.022	0.239
C18	0.398	0.119	0.356	0.112	0.196
C18_1	0.201	0.138	0.200	0.147	0.770
C18_2	0.084	0.051	0.080	0.051	0.472
C18_1_OH	0.015	0.007	0.016	0.006	0.317

SD: Standart sapma, p ve *p değeri Mann-Whitney U testi ile elde edildi.



Şekil 2. İki Grup Arasında C10_1, C5OH, C4, C10, C5, C14, C10DC, C4DC Parametrelerinin Ortalama Değeri

Kontrol ve Anjiyografi Öncesi-Sonrası Kroner Arter Hasta Gruplarının Karnitin Profillemesi

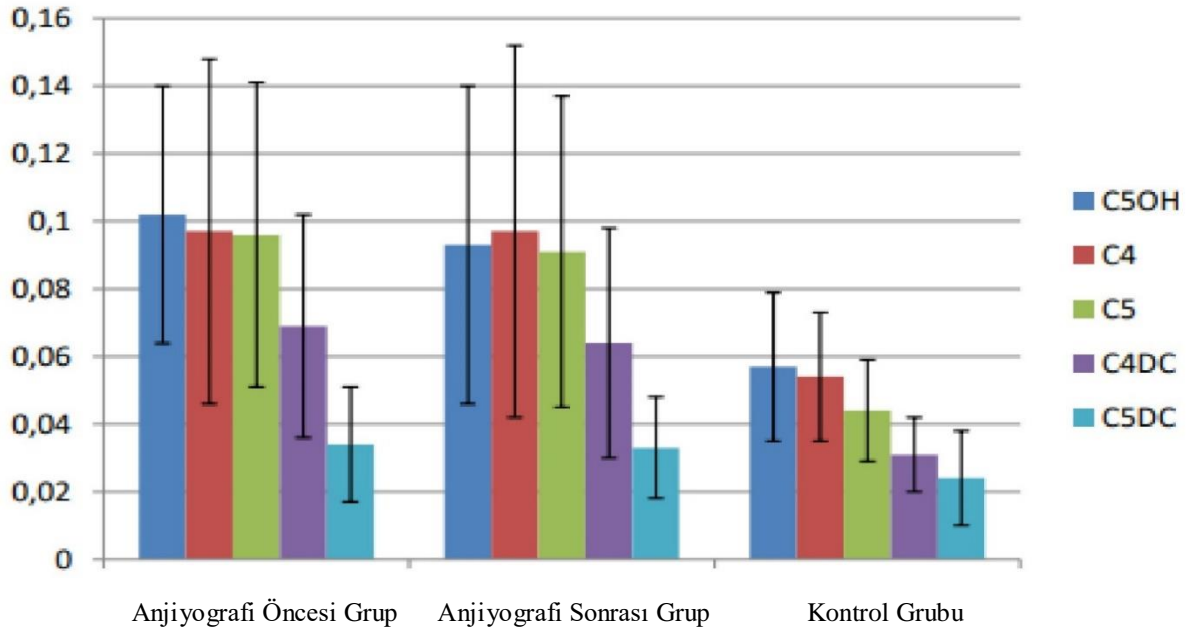
Tablo 3'te kontrol grubu ve anjiyografi öncesi-sonrası koroner arter hasta grubunun karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Bu sonuca göre; C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC, C6, C14 ve C16 ölçümlerinin ortalamaları anjiyografi öncesi-sonrası koroner arter hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$). Fakat C10 karnitin düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p = 0.037$), ($p < 0.05$).

Kontrol grubu ve anjiyografi öncesi-sonrası grupların C5OH-C4-C5-C14-C4DC-C5DC karnitin düzeyleri Şekil 3'te gösterildi.

Tablo 3. Kontrol Grubunun Anjiyografi Öncesi ve Anjiyografi Sonrası Gruplarla İstatistiksel Analizi

Parametreler	Anjiyografi Öncesi Grup		Anjiyografi Sonrası Grup		Kontrol Grubu		P-değer
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
C0	26.010	7.487	23.605	6.388	19.414	4.508	0.003
C2	1.902	0.729	1.846	0.856	0.924	0.242	0.001
C3	0.614	0.294	0.584	0.310	0.299	0.113	0.001
C4	0.097	0.051	0.097	0.055	0.054	0.019	0.001
C4DC	0.069	0.033	0.064	0.034	0.031	0.011	0.001
C5	0.096	0.045	0.091	0.046	0.044	0.015	0.001
C5_1	0.008	0.006	0.009	0.005	0.004	0.002	0.011
C5OH	0.102	0.038	0.093	0.047	0.057	0.022	0.001
C5DC	0.034	0.017	0.033	0.015	0.024	0.014	0.038
C6	0.009	0.006	0.012	0.008	0.006	0.003	0.016
C6DC	0.010	0.005	0.010	0.005	0.010	0.004	0.934
C8	0.032	0.016	0.029	0.013	0.028	0.014	0.678
C8_1	0.070	0.034	0.082	0.057	0.086	0.069	0.950
C8DC	0.010	0.006	0.012	0.006	0.012	0.007	0.887
C10	0.040	0.023	0.030	0.015	0.049	0.026	0.037
C10_1	0.036	0.016	0.040	0.020	0.059	0.051	0.052
C10DC	0.035	0.008	0.039	0.013	0.032	0.010	0.072
C12	0.024	0.008	0.023	0.009	0.022	0.009	0.439
C14	0.060	0.016	0.056	0.015	0.044	0.011	0.001
C14_1	0.015	0.010	0.015	0.010	0.018	0.012	1
C14_2	0.002	0.001	0.004	0.002	0.004	0.002	0.493
C16	0.714	0.225	0.674	0.202	0.497	0.173	0.001
C16_1	0.040	0.031	0.039	0.022	0.028	0.016	0.5
C18	0.410	0.131	0.356	0.112	0.398	0.119	0.278
C18_1	0.254	0.170	0.200	0.147	0.201	0.138	0.595
C18_2	0.080	0.042	0.080	0.051	0.084	0.051	0.842
C18_1_OH	0.018	0.007	0.016	0.006	0.015	0.007	0.267

SD: Standart sapma, p ve *p değeri Kruskal Wallis testi ile elde edildi



Şekil 3. Gruplara Göre C5OH-C4-C5-C14-C4DC-C5DC Karnitin Düzeyleri

TARTIŞMA

Karnitinin antioksidan özelliği sayesinde, toksik moleküllerin sebep olduğu kalp yetmezliği, insülin direnci vb. rahatsızlıklar önlenebilir. Bu yüzden insanda karnitin düşük düzeyde olması, kişinin diyabet ve KVH'ya yakalanma ihtimalini arttırmaktadır (7). Ayrıca primer karnitin eksikliğinin kardiyak aritmi ve kardiyomiyopati ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (10). Ayrıca bu tür hastalarda tedavinin yarım bırakılması, uzun yıllar sonrasında bile KY'ye neden olabilir. Bu tür oluşan KY'ler karnitin desteği ile geri döndürülebilir (11, 10). Yapılan bazı çalışma sonuçlarına göre; anjina hastalarında, anjina belirtilerinin hafifletilmesinde ve rahat egzersiz yapabilmelerinde etkin form olan L-karnitin ve propionil-L-karnitin faydalı olabileceği ortaya konulmuştur (12). Ayrıca karnitin, kardiyovasküler riskleri tetikleyen hiperlipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi rahatsızlıkları azalttığı açıklanmıştır (13). Hu ve arkadaşları, çalışmamıza benzer şekilde kuru kandan ölçüm yöntemi ile karnitin ve esterlerinin hemorajik ve iskemik stroke ayırımında kullanılabileceğini kısmen göstermişlerdir (14). Karnitin kanda yeterli oranda bulunması kardiyak kasılabilirliğe pozitif etkinliği olduğu ortaya konulmuştur (15). Kuru kan karnitin profilindeki spesifik anormallikler, çeşitli hastalıkların ve kanser türlerinin meydana gelmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Karnitin profilinde tespit edilen metabolik farklılıklar hem hastalıkların tarama ve teşhisini iyileştirmede hem de patogenezi belirlemede rol oynadığı düşünülmektedir. Koyuncu ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada paroksizmal atrial fibrilasyon (PAF) tanısı konulmuş hastalardan alınan kan örneklerinde, plazmada 27 adet karnitin ester profili LC-MS/MS tekniği ile ölçülmüş ve PAF hastalarının karnitin ester seviyeleri sağlıklı grup ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda PAF hastalarının karnitin profil seviyelerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (16).

Karnitin profilinin incelenmesi, çeşitli bozukluklar ve anormal metabolik hastalıkların tanısı için tamamlayıcı bir test olarak görülmektedir (17). Bir takım deneysel modellerde karnitin kullanımı ile iskemi veya miyokarddaki reperfüzyona bağlı ortaya çıkan hasarın azaldığı gösterilmiştir (18). Mondillo ve ekibi tarafından yapılan çalışmada karnitin ventriküler ekstrasistol tedavisinde antiaritmik ilaçların etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (19).

Hunter ve arkadaşları düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY tanısı konulmuş (HFrEF), ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY tanısı olan (HFpEF) ve normal ejeksiyon fraksiyonu ve KY tanısı olmayan sağlıklı (non-HF) insanlardan oluşan gruplar üzerinde çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Tüm gruplardan alınan kanlarda serbest karnitin ve aminoasit profiline bakılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı olan grup ile HFrEF ve HFpEF tanısı konmuş olan gruplar arasında karnitin oranlarında anlamlı farklar bulunmuştur. Ancak HFrEF ve HFpEF tanılı hastaların bulunduğu gruplar arasında ise karnitin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (20).

Dünya genelinde KVH'lerin oluşumundaki artış, mortalite ve morbiditenin önde gelen sebepleri arasında bulunmaktadır (21). KVH'lerin içerisinde yer alan KAH'nin tespitinde elektrokardiyogram (EKG), semptomlar ve cerrahi bir girişim gerektiren KAG gibi metotlar kullanılır. Ancak KAG'nin kullanımını sınırlayan bazı durumlar bulunmaktadır. Bunlar hem maliyetinin yüksek olması hem de bilgi ve donanımına sahip uzman kişiler gerektirmesidir. Bu yüzden semptom göstermeyen KAH tespiti için daha düşük maliyetli ve daha hızlı sürede taramaları gerçekleştirebilecek testlere ihtiyaç vardır (22).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; koroner arter hastalarının anjiyografi öncesi grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu da karnitin profilinin koroner arter hastalığında önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Kontrol grubuna göre, KAH'a sahip bireylerin karnitin seviyeleri yükselmiş olarak ölçülmüş ve bunun nedeninin de temelde karnitin metabolizmasının giderek daha fazla efektif olduğu ve karnitin ihtiyacının arttığı olabilir. Yine aynı şekilde karnitinin temel görevleri göz önüne alındığında bu artışın yağ metabolizmasının giderek daha fazla çalıştığı ve buna bağlı olarak karnitin açığının artışından kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca bilinen risk faktörlerinden en yaygın olarak görülen hiperlipidemi,

obezite ve diğör sekonder gelişen vücut yağlanma artışının etkisiyle hastalık gelişimi arasında bir korelasyon mevcuttur.

Yaptığımız ölçümler sonucunda elde ettiğimiz verilere göre; koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubunda C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C6OH, C10DC, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna daha yüksek bulunurken koroner arter hastalarının anjiyografi sonrası grubundaki C10 ve C10:1 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Yine bu bulgular da diğör verileri ve fikirleri desteklemekte ve anjiyografi sonrası profilde anlamlı olarak bir değışiklik görülmese de karnitin profilinin hastalık ile ilişkisi tespit edildi. Geçmişte yapılan çalışmalarda da KVH tedavilerinde ani bir karnitin profili düzelmesi görülmemiş ve çalışmamızda da aynı duruma rastlanmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda, kontrol ve KAH grubunun karşılaştırılması ile elde edilen veriler ışığında karnitin profilinin KAH ve KVH ile ilişkisi tespit edildi. Buna göre anjiyografi öncesi grubundaki C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla anjiyografi sonrası grupta C0, C2, C3, C4, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C6OH, C10DC, C14 ve C16 değerlerinin ortalamaları daha yüksek bulunurken C10 ve C10:1 değerlerinin ortalamaları daha düşük bulundu. Böylece koroner arter hastalarında mevcut olan risk faktörlerinin karnitin profilini de etkilediğı görüldü.

Etik Onay: Çalışmamız, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/05/03 sayılı kararı ve hasta onamları alındıktan sonra Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi

Çıkar Çatışması Yazar(lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları: Adem İncö: Literatür tarama, çalışmaların yapılması, Mehmet Salih Aydın: Makale hipotez, Yasemin Hacıoğlu: Yazma.

Mali Destek/Finansman

Bu çalışma HÜBAP (Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi) tarafından 20104 proje numarası ile destek almıştır.

KAYNAKLAR

1. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. Adv Exp Med Biol. 2020;1177:1-36.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77.

3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143(8):e254-e743.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(24):e44-e164.
5. Stefanini GG, Malanchini G, Sousa-Uva M, Neumann FJ. What's new in the 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization?. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(11 Suppl 2):5S-9S.
6. Demir Ö, Arslantaş H. The Effects of Progressive Relaxation Exercises Applied with Music Before Coronary Angiography and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty on the State and Trait Anxiety of People. *Journal of Psychiatric Nursing*. 2014;5(3):113-121.
7. Atabilen B, Yıldıran H. The Use of Carnitine in Hemodialysis Patients. *Turk Neph Dial Transpl*. 2017;26(3):246-253.
8. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type i in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008;22(6):812-8.
9. Azzari C, La Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(6):1394-9.
10. Rasmussen J, Duno M, Lund AM, Steuerwald U, Hansen SH, Joensen HD, et al. Increased risk of sudden death in untreated primary carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(2):290-96.
11. Crefcoeur LL, Melles MC, Bruning TA, Pereira RR, Langendonk JG. Primary carnitine deficiency is a life-long disease. *JIMD Rep*. 2022;63(6):524-28.
12. Trupp RJ, Abraham WT. Congestive heart failure. In: Rakel RE, Bope ET, eds, *Rakel: Conn's Current Therapy*. 54th ed. New York, WB. Saunders Company. 2002,pp.306-313
13. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. l-Carnitine and heart disease. *Life Sci*. 2018;194:88-97.
14. 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):823-30.
15. Morris CR, Agin, MC. Syndrome of allergy, apraxia, and malabsorption: characterization of a neurodevelopmental phenotype that responds to omega 3 and vitamin E supplementation. *Alternative Therapies in Health & Medicine*. 2009;15(4):34.
16. Koyuncu İ, Gönül A. 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):447-51.
17. 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): 972-81.

18. Goetzman ES. Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. *Current Genetic Medicine Reports*. 2017;5(3):132-42.
19. 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):769-74.
20. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah 3rd RW, Khouri MG, Craig D, Haynes C, et.al. 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. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8): e003190.
21. Dikme R, Padak M, Işık M, Koyuncu İ, Temiz E, Aydın MS, et al. Soluble ST2 as a Potential Biomarker in Pericardial Fluid of Coronary Artery Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2021;36(5):677-684.
22. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cel physiol*, 2019;234(10):16812.