

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE KAN AMİNO
ASİT DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melek (GÜNEY) ALAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ataman GÖNEL

ŞANLIURFA

2021

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE KAN AMİNO
ASİT DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melek (GÜNEY) ALAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ataman GÖNEL

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 14.05.2020 tarihli ve 20037 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda bana yardımcı olan tez danışmanım Doç.Dr.Ataman GÖNEL başta olmak üzere Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Begenç TAŞCANOV Doç.Dr.Nihayet BAYRAKTAR'a, Doç.Dr.İsmail KOYUNCU, Doç.Dr. Adnan KİRMİT 'e

Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım; Dr.Mesut YARDİMCİEL'e, Dr.Oruç ASLAN'a, Dr.Ekrem YAMAN'a, Dr. Mevlüt ÜZÜMCÜ'ye

İhtisasım süresince rutin biyokimya laboratuvarlarında birlikte çalıştığım teknisyen arkadaşlarıma;

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca en büyük desteğim olan değerli eşim Emre Sefer ALAN'a ve aileme

Teşekkürlerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Melek (GÜNEY) ALAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı	2
2.1.1. Etyolojisi	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patofizyoloji	3
2.1.4. KAH Ve Genetik	5
2.2. Amino Asitler	10
2.2.1. Nonpolar Amino Asitler	14
2.2.2. Asidik Amino Asitler	15
2.2.3. Temel Amino Asitler	16
2.2.4. Nötr Amino Asitler	17
2.3. Syntax Skoru	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Yöntem	21
3.2. Hasta Grubunun Oluşturulması	21
3.3. Değerlendirme	21
3.3.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi	21
3.3.2. Serbest Amino asit Profilinin İncelenmesi	22
3.4. İstatistiksel Analiz	23
3.5. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42

8. EKLER	53
Ek-1: Etik Kurul Kararı	53
Ek-2: Turnittin Raporu	54



Tablo-1: Syntax skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri	20
Tablo-2: Çalışmada kullanılan cihazlar	23
Tablo-3: Genel özelliklerin dağılımı	24
Tablo-4: Syntax gruplarında ortalama değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo-5: Syntax gruplarında biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo-6: Syntax gruplarının kategorik değişkenler ile ilişkisi	28
Tablo-7: Syntax skor değeri ile amino asitler arasında korelasyon analizi	29
Tablo-8: Yorumlanması ve referans bilgisi	30

Şekil-1: Koroner arter hastalığı ile ilişkili çeşitli risk faktörleri	3
Şekil-2: Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi	5
Şekil-3: Yaygın olarak oluşan L- α -amino asitlerin, pH 7.0'da yan zincirlerin polaritesine dayalı olarak sınıflandırılması	13



KISALTMALAR DİZİNİ

ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji /Amerikan Kalp Derneği
ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
AKS	: Akut koroner sendrom
Ala,A	: Alanin
Arg,N	: Arjinin
ASCVD	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
Askorbik asit	: C vitamini
Asn,N	: Asparajin
Asp,D	: Aspartik asit
BCAA	: Dallı zincirli amino asitler
BCAT	: Dallı zincirli aminotransferaz
BCKD	: Dallı zincirli alfa keto asit dehidrojenaz
BMI/VKİ	: Vücut kitle indeksi
CAC	: Koroner arter kalsiyum
CAT	: Katyonik amino asit taşıyıcıları
CNS	: Merkezi sinir sistemi
Cys,C	: Sistein
DASH	: Hipertansiyonu Önlemek için Diyet Yaklaşımları
Gln,Q	: Glutamin
Glu,E	: Glutamik asit
Gly,G	: Glisin
HbA1c	: HemogloblinA1c
His,H	: Histidin
HT	: Hipertansiyon
Ile,I	: İzolösin
IRS1	: İnsülin reseptör substrat-1
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LAD	: Sol ana damar (Left anterior decending)
Leu,L	: Lösin

LMCA	: Left main coronary artery-sol ana koroner
Lys,K	: Lizin
Met,M	: Metiyonin
MTHFD1	: Metilenetetrahidrofolat dehidrojenaz 1
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
NKH	: Nonketotik hiperglisinemi
OTC	: Ornitin transkarbamilaz
PCE	: Havuzlanmış Kohort Denklemi
Phe,F	: Fenilalanin
PKG	: Perkütan koroner girişim
Pro,P	: Prolin
Sec, U	: Selenosistein
Ser,S	: Serin
SDMA	: Simetrik Dimetilarginin
SLC7	: Yüksek afiniteli katyonik amino asit taşıyıcı
STEMI/ NSTEMI	: ST elevasyonlu/ elevasyonsuz MI
Thr,T	: Treonin
Trp,W	: Triptofan
Tyr,Y	: Tirozin
Val,V	: Valin
WENBIT	: Batı Norveç B Vitamini Müdahale Denemesi

ÖZET

Koroner Arter Hastalığı Ciddiyeti İle Kan Amino asit Düzeyi İlişkisi

Dr. Melek (GÜNEY) ALAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Anjiyografisi yapılmış olan bireylerin Syntax Skoru ile MI açısından yüksek ve düşük riskli olan hastaların LC-MS/MS ile ölçülen kan amino asit düzeylerinin ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğe kontrol amaçlı gelen anjiyografi yapılmış koroner arter hastalığı olan bireylerden 5 cc tam kan numunesi 10 dk 5000 rpm’de santrifüj edilip ayrıştırılacak ve -80C de saklanacaktır. Çalışma günü numuneler çözülerek vorteksle karıştırılarak 50 µl plasma ve 50 µl internal standart üzerine eklenerek 5 sn karıştırılır, üzerine 700 µl Reagent 1 eklenerek, 5 dk 3000 rpm de santrifüj edilmektedir. Süpernatant alınarak insörtlü vial şişelerde 45 farklı amino asit düzeyi 8045 LC-MS/MS cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: Syntax değeri 22’nin üstünde olan hastalarda glutamik asit, glisin, histidin, ornitin, serin, treonin, serotonin ve aspartat ortalama değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu görüldü ($p<0,005$). Syntax değeri 22’nin altında olan hastalarda Sitrulin, Alfa-aminoadipik asit, Sarkozin ve Arjinin ortalama değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p=0,002$). Diğer amino asitlerin ortalama değerlerinin syntax gruplarında istatistiksel olarak benzer değerlerde olduğu gözlemlendi ($p>0,05$).

Sonuç: Arjinin, aspartat, sitrulin, glutamat, glisin, histidin, ornitin, serin treonin, alfa aminoadipik asit, sarkozin, serotonin amino asitlerinin kan konsantrasyonları koroner arter tıkanıklığı yaygın ve syntax skoru 22’nin üzeri olan akut koroner sendromlu hastalarda, anlamlı düzeyde değişkenlik göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, akut koroner sendromda koroner tıkanıklığın yaygınlığının tespitinde amino asitlerin de rolü olabileceği tezi hakkında gelecekteki çalışmalara katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Metabolomik, serbest amino asit profili, LC-MS/MS, KAH, SYNTAX

ABSTRACT

The Relationship Between Coronary Artery Disease Severity and Blood Amino Acid Level

Melek (GÜNEY) ALAN, MD

Specialty Thesis, Department Of Medical Biochemistry

Purpose: To investigate the relationship between Syntax Score (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) and blood amino acid levels measured by LC-MS / MS in patients with high and low risk for MI

Materials and Methods: 5 cc whole blood sample from patients with coronary artery disease who have undergone angiography will be centrifuged at 5000 rpm for 10 minutes and stored at -80°C. The samples were thawed and mixed with vortex and then 50 µl plasma and 50 µl internal standard were added and mixed for 5 seconds, 700 µl Reagent-1 was added and centrifuged for 5 minutes at 3000 rpm. The supernatant was taken and 45 different amino acid levels were studied in vial with inserts by 8045 LC-MS / MS device.

Results: The mean values of glutamic acid, glycine, histidine, ornithine, serine, threonine, serotonin and aspartate were found to be significantly higher in patients with a Syntax value above 22 ($p < 0.005$). The mean values of Citrulline, Alpha-aminoadipic acid, Sarcosine and Arginine were found to be significantly higher in patients with a Syntax value below 22 ($p = 0.002$). It was observed that the mean values of other amino acids were statistically similar in syntax groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Blood concentrations of arginine, aspartate, citrulline, glutamate, glycine, histidine, ornithine, serine threonine, alpha aminoadipic acid, sarcosine, serotonin amino acids were determined significantly variable in patients with acute coronary syndrome which has widespread coronary artery occlusion and syntax score above 22. This study may contribute to future studies on the thesis that amino acids may also play a role in determining the extent of coronary occlusion in acute coronary syndrome.

Key words: Metabolomic, free aminoacid profile, LC-MS/MS, CAD, SYNTAX

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya çapında başlıca ölüm nedenlerinden biri olarak bilinen karmaşık bir hastalıktır. KAH riski olan bireylerin erken tespiti özellikle önemlidir.(1) KAH vakalarını tanımlama yeteneğimiz ve KAH gelişimine dair anlayışımız, hücresel süreçlerin son ürünleri olan küçük moleküllü metabolitlerin çalışması olan metabolomiklerle önemli ölçüde geliştirilebilir (2).

Kardiyovasküler hastalıklar ile ateroskleroz, endojen/eksojen lipidler arasındaki güçlü ilişki yıllardır kabul edilmiştir ve amino asitler gibi diğer diyet bileşenlerinin altta yatan enflamatuar hastalığın başlangıcına olan etkisi hafife alınmıştır. Son zamanlarda, spesifik amino asitler, kardiyovasküler bozukluklarla ilişkilendirilmiştir, bu da bunların KVH patogenezindeki önemli rollerini düşündürmektedir. Dallı zincirli amino asitler (BCAA), lösin, izölösün ve valin grubuna özel dikkat gösterilmiştir çünkü bunların plazma değerleri, KVH riski olan kişilerde sıklıkla yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Diyetle alınan BCAA, özellikle lösin, aterosklerozun gelişmiş göstergeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, lipid-ateroskleroz ilişkisine odaklanma, amino asitler gibi diğer temel diyet bileşenlerinin aterogenez sürecine ve buna eşlik eden KAH gelişimine potansiyel katkısını gözden kaçırmıştır (3).

Çalışmamız koroner arter hastalarının amino asit profili ile metabolomik etkileri incelenecek; yeni stratejilere, yeni projelere katkı sağlayacaktır. Bunun KAH tanı ve tedavisindeki rolü tespit edilecek, tedavisinde yenilikler sağlayacaktır. Bu konuda geniş bir seride çalışma yaparak bilime katkıda bulunmayı amaçladık. Amino asitlerin biyokimyasal marker olma potansiyelini tespit edebilmeyi umut ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH/ CAD), kalp hastalığının en yaygın şeklidir. Kalbi besleyen damarlardaki aterosklerotik değişikliklerin sonucudur. KAH, asemptomatik ateroskleroz ve stabil anjinadan akut koroner sendroma (stabil olmayan anjina, NSTEMI, STEMI) kadar bir dizi klinik bozukluğu tanımlamak için kullanılır. ABD'de ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Risk faktörlerinin ilk değerlendirmesi, koroner arter hastalıklarının önlenmesinde ilk adımdır (4).

2.1.1. Etyolojisi

Koroner arter hastalığının risk faktörleri aşağıdaki gibidir (5, 6):

Değiştirilemez

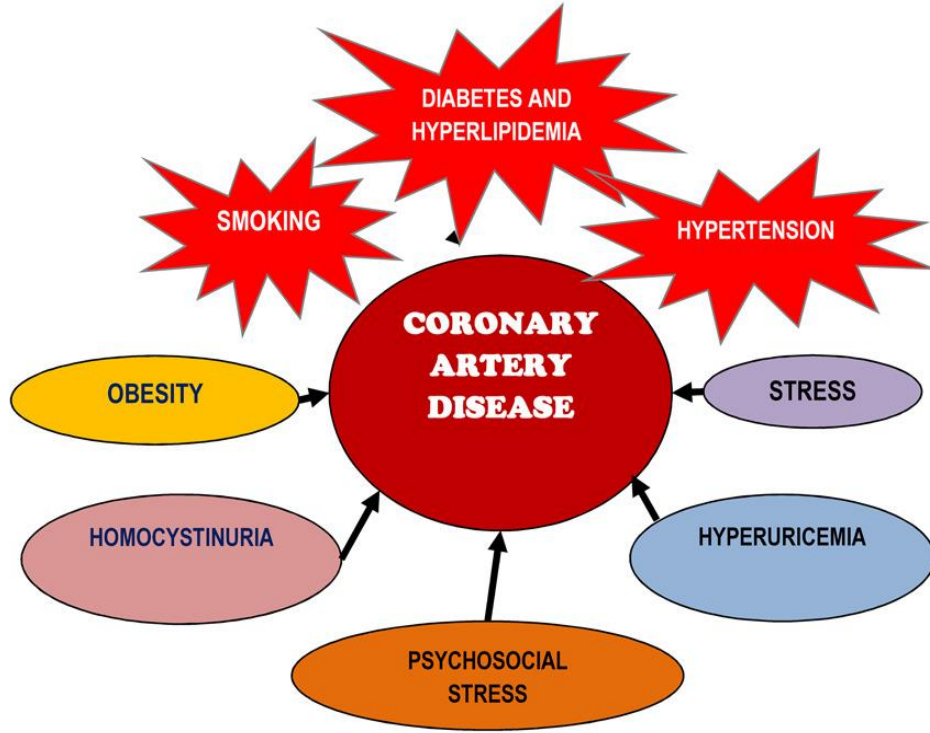
- Yaş
- Cinsiyet
- Irk
- Aile öyküsü

Değiştirilebilir

- Tip 2 diabetes mellitus(DM)
- Hipertansiyon(HT)
- Sigara
- Kronik böbrek hastalığı(KBY)
- Obezite ve metabolik sendrom
- Dislipidemi

Risk artırıcı faktörler

- Erken menopoz
- Kronik inflamatuvar durumlar (örneğin romatoid artrit, HIV)
- Kalıcı olarak yüksek trigliseritler
- Preeklampsi



Şekil-1: Koroner arter hastalığı ile ilişkili çeşitli risk faktörleri (7)

2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı, dünya çapında ilk sıralarda bir ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/WHO), iskemik kalp hastalığının 2016 yılında ortalama dokuz milyon ölümden sorumlu olduğunu açıkladı (6). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler KAH nedeniyle ölümlerde ters eğilimler göstermektedir. ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölüm oranları düşmekte. Bununla beraber, AHA'ya göre, ABD'de 2018'de 20 yaşından büyük 16,5 milyon kişide koroner arter hastalığı vardı ve bunların% 55'i erkekti (8). Gelişmekte olan ülkelerde ise KAH'ın durumu, artan ölüm eğilimleri ile daha kötüdür (6). Gelişmiş ülkelerde mortalitenin azalmasından birincil ve ikincil kardiyovasküler tedbir yöntemlerinin artan uygulaması sorumludur. Birincil önleme yöntemleri, yüksek riskli ancak öncesinde geçmiş öyküsü olmayan kardiyovasküler olayları önlemeye yöneliktir. İkincil önleme yöntemleri, KAH geçmişi olanlarda daha fazla kardiyak hasarı önleyen tedavilerdir (9).

2.1.3. Patofizyoloji

Koroner arter hastalığının başlangıcı; genellikle yağlı çizginin erken oluşumundan fibröz ateromun oluşumuna kadar kronik bir enflamatuvar süreçtir. Bu süreç endotel disfonksiyonu

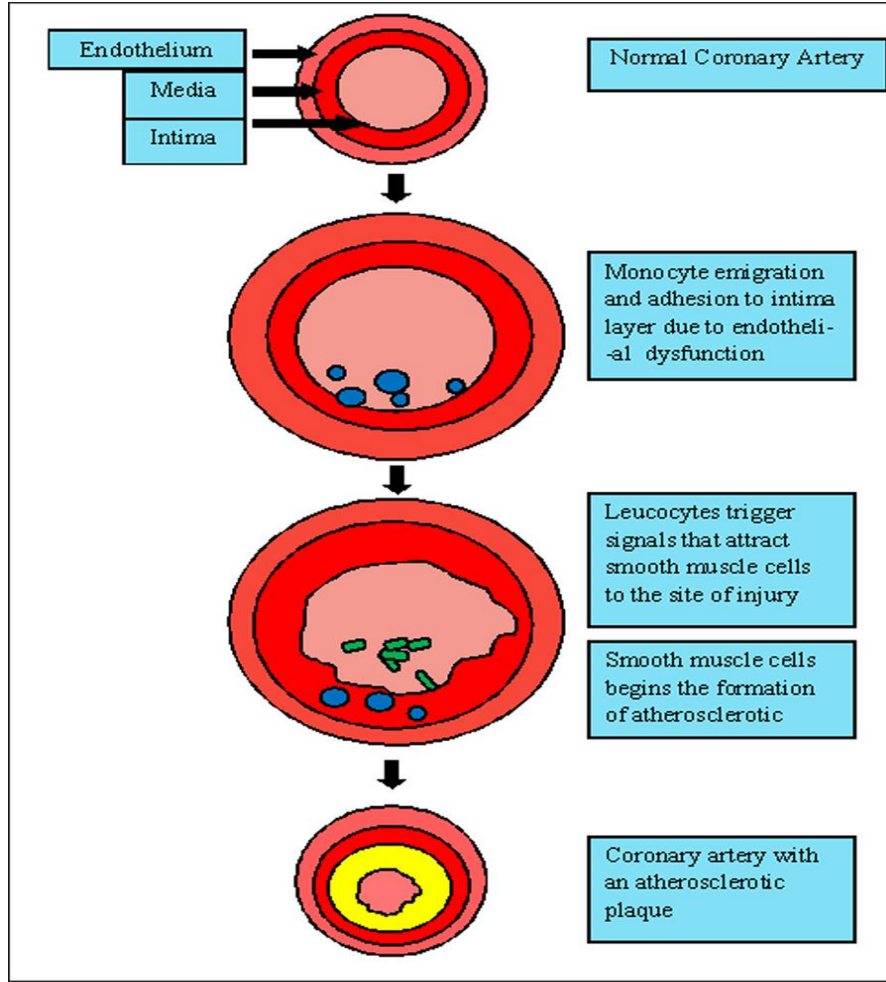
tarafından tetiklenir. Bu, faktörlerin biri veya birkaçının kombinasyonundan kaynaklanabilir: shear stres, serbest radikallere bağlı oksidasyon hasarı, genetik değişiklikler, kronik enfeksiyon veya hiperkolesterolemi. Bu tetikleyici faktörlerin kontrolsüz hipertansiyon, diyabet, sigara ve bazı genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

İlk hasardan sonra, endotelyum enflamatuar sitokinleri salgılar ve lökositlere, özellikle monositlere ve trombositlere oldukça açık hale gelir. Monositler endotelyuma çekilir ve olgunlaşarak makrofaj haline gelir; lipid yüklü köpüklü makrofajlar oluşturmak için oksitlenmiş LDL partiküllerini yutar. Kronik inflamasyon nedeniyle, sonunda fibröz bir aterom oluşturan düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu olur. Fibröz ateromun çekirdeği; kollajen açısından zengin matris, proliferatif düz kaslarla çevrili makrofajlar ve nekrotik doku ile oksitlenmiş lipidden oluşur.

Kronik inflamasyon ve aterom oluşum süreci, arter duvarının kalınlaşmasına neden olur. Bu kalınlaşmış arter duvarı, lümende herhangi bir değişiklik olmaksızın ("yeniden şekillenme" olarak da adlandırılır) arterin kompensatif genişlemesine yol açar. Bununla birlikte, uzun bir yeniden şekillenme döneminden sonra, arter duvarı artık genişleyemez. Son olarak, lezyon lümene girerek ve alanı küçülterek kanın akışını değiştirir (4, 10-13).

Gelişen Plak Komplikasyonları (4, 10-13):

- İnce kapak veya büyük lipid aterom (plak hacminin% 40'ından fazla), koroner plak bozulması olasılığını ve ardından trombotik tıkanma plağını artırır.
- Endotel erozyonunun sebep olduğu lümende trombüs
- Plak hacminin genişlemesine sebep olan plak içi kanama
- Karmaşık fibro-lipid-kalsifik yapıdan ve kalsifiye kabuktan çıkıntı yapan kalsifik nodüllerin sebep olduğu lümen trombüsü



Şekil-2: Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi(7)

2.1.4. KAH Ve Genetik

Gözlemsel epidemiyoloji ve çeviri araştırma eforları; KAH'ın altında yatan patofizyolojinin anlaşılmasında mühim ilerlemeler sağlamıştır (14). Bu bilgiye dayalı olarak geliştirilen önleme ve tedavi stratejileri, ABD'de 1980 ile 2000 yılları arasında yaşa göre ayarlanmış KAH ölüm oranında % 50'den fazla azalmayasebep olmuştur (15). Bununla birlikte, bu ilerlemelere rağmen, KAH mortalitenin önde gelen küresel sebebi olmaya devam ediyor(16). Mevcut tahminler, ABD'de 900.000'den fazla kişinin bu yıl Mİgeçireceğini veya KAH' dan öleceğini tahmin ediyor (17).

Çoğu kompleks hastalıkta olduğu gibi, bir bireyin KAH geliştirme riski, genetik ve yaşam tarzı etmenlerinin arasındaki etkileşim tarafından düzenlenir (18). 1950'lere dayanan klinik gözlemler, KAH riskinin genetiksel olduğu fikrini desteklemiştir (19). Daha sonra 20.000'den fazla İsveçli ikiz üzerinde yapılan bir araştırma, yakın akrabalar arasında koroner arter hastalığı için artmış risk olduğunu doğruladı ve ölümcül KAH için kalıtım oranının yaklaşık %50 olduğunu ortaya koydu

(20, 21). Kalıtılabilirliği güncellenmiş genom çapında yaklaşımları kullanarak ölçen bir analiz, benzer şekilde KAH'ın kalıtılabilirliğini %40-50 olarak tahmin etti (22). Framingham Kalp Çalışmasında, ailede(bir ebeveynde/kardeşte) kardiyovasküler hastalık öyküsü, tesadüfi hastalığının güçlü bir öngörücüsüydü(23, 24). Bu ufuk açıcı çalışmalar KAH'ın altında yatan genetik yapıyı anlamak, biyolojiyi ortaya çıkarmak ve bu bulguları klinik uygulamaya dönüştürmek için ortaya çıkan insan genetiği araçlarının uygulanmasının zeminini attı (14).

KAH'ın genetik temellerine ilişkin anlayışımızda önemli ilerleme, konunun en son 2006 yılında gözden geçirilmesinden bu yana sağlanmıştır (25). İlk olarak 2007'de bildirilen genetik bağlantı çalışmaları, KAH riskiyle güçlü bağlantıları olan yaklaşık 60 genetik varyantı tanımlamıştır. Nadir varyantların dizileme çalışmaları, KAH'ın altında yatan yolları vurgulamış ve bazı durumlarda, yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesini direkt katalize etmiştir. Hem genetik hem de klinik bilgileri içeren büyük ölçekli biyobankalar, belirli bir varyant ile geniş bir hastalık aralığı arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesini sağlamıştır (14).

Primer Önleme: Risk faktörlerinin erken tanınması ve primer koruma, KAH ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi büyük oranda azaltmıştır. Risk değerlendirmesi ve önleyici tedavi, hasta ve doktoru arasında yer alması gereken karardır. ACC / AHA 2019, Havuzlanmış Kohort Denklemini (PCE) kullanarak 10 yıllık ASCVD(Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) riskini hesaplayarak risk sınıflandırmasını önerir. Önemli KAH geçmişi olmayan 40 ila 75 yaş arasındaki yetişkinlerde, 10 yıllık risk araştırması her muayenenin bir parçası olmalıdır. 20 ila 39 yaş arasındaki yetişkinler için, en az 4 ile 6 yılda bir 10 yıllık ASCVD riskini değerlendirmek doğrudur. ASCVD puanlarına göre 10 yıllık risk; düşük risk (< % 5), sınırda risk (% 5 ile 7,5), orta risk (% 7,5 ile 20) ve veya yüksek risk (>% 20) olarak sınıflandırılabilir. Diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişikliği ve sigarayı bırakmak kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak adına çok önemlidir. KAH riskini azaltmak için HT, DM ve hiperlipideminin daha iyi kontrol edilmesi şarttır.

Diyet: Diyet, KAH riskini azaltmada önemli katkıda bulunan bir faktördür. ACC / AHA 2019'a göre; Akdeniz diyeti (sebze, meyve, baklagil, kabuklu yemiş, tam tahıl, balık) şiddetle önerilir. Diyetle, doymuş yağları; tekli doymuş ve çoklu doymamış yağlarla değiştirmenin kardiyovasküler riskleri azaltmak için faydalı olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca, DASH (Hipertansiyonu Önlemek için Diyet Yaklaşımları) denemesine göre, diyetteki sodyum azalmasının kan basıncını düşürdüğü ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı doğrulanmıştır. Öte yandan, şekerle tatlandırılmış

ve yapay tatlandırıcıların DM riskini artırdığı ve 10 yıllık ASCVD riskinin artmasına sebep olduğu gözlemlenmiştir. Dahası, trans yağ alımının artması da ASCVD riskinin artmasıyla ilgilidir.

Egzersiz, Fiziksel Aktivite Ve Kilo Kaybı: Fiziksel aktivite de KAH riskinin azaltılması için eşit derecede yararlıdır. Haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta egzersiz ve haftada 75 dakikadan fazla şiddetli egzersiz faydalıdır. Orta düzey aktiviteler arasında; tempolu yürüyüş (2,4 - 4 mil / saat), bisiklet (5 - 9 mil / saat), aktif yoga ve eğlence amaçlı yüzme yer alırken, hareketli aktiviteler arasında; koşu, bisiklet (10 milden fazla), tenis oynama, yüzme vb. yer alır.

Vücut kitle indeksi (BMI/VKİ) 25 ila 29.8 kg / m² arasında olduğunda bireylere aşırı kilolu, BMI 30 kg / m² veya daha büyük olduğunda obez olarak adlandırılır. Hem obezite hem de aşırı kilodurumları, normal kiloya kıyasla ASCVD riskini artırır. Öneriler; kalori kısıtlaması ve kilo kaybı dahil olmak üzere yıllık BMI hesaplamasını ve yaşam tarzı değişikliğini işaret eder. Kilo kaybının devamlı olarak ASCVD risk profilini iyileştirdiği gösterilmiştir. Güçlü öneriler, yüksek düzeyde egzersiz (200-300 dk/hafta), düşük kalorili diyet (800-1500 kcal/gün) ve mümkünse kilo verme bakım programlarını içerir.

Tütün Kullanımı: Tütün kullanımı, ABD'de önlenabilir ölümlerin önde gelen sebepleri arasındadır ve aynı zamanda önemli bir KAH risk faktörüdür. Her 1.basamak ziyaretinde tüm yetişkinlerin tütün kullanımı açısından değerlendirilmesi gerekir. Her klinik karşılaşmada danışman ile birlikte 3-10 dk durum değerlendirmesi yapılmalıdır. Sağlık hizmeti sağlayıcıları; tütün kullanan herkes için davranışsal ve farmakolojik müdahalelerle sigarayı bırakma konusunda yardım etmelidir. Nikotin bandı, nikotin sakızı, pastil, burun spreyi ve oral inhaleler de mevcuttur. Bupropion ve Vareniklin gibi diğer ilaçlar da tütün bırakmaya yardımcı olmak için kullanılır.

Hipertansiyon Kontrolü: Mevcut hipertansiyon tanımı, 130 mm Hg'ye eşit veya büyük sistolik kan basıncı ve 80 mm Hg veya yüksek diyastolik kan basıncı şeklindedir. Evre 1 HT, 130 ile 139 arasında sistolik kan basıncı ve 80 ile 89 arası diyastolik kan basıncı olarak tanımlanır. Benzer şekilde, evre 2 HT sistolik kan basıncının 140 veya büyük olduğu ve diyastolik kan basıncının 90 veya büyük olduğu durumdur.

Kan basıncı için 10 yıllık ASCVD risk skoru, hipertansiyon yönetiminde tedaviye rehberlik etmek için kullanılır. Başlangıçta, 10 yıllık ASCVD riski < % 10 olan evre 1HT'lu erişkinlerde diyet

ve egzersiz ile farmakolojik olmayan önlemler tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte evre-1 HT'da 10 yıllık ASCVD riski > % 10 olanlarda farmakolojik tedavi ile birlikte farmakolojik olmayan önlemler de önerilen yaklaşımdır. Evre 2 HT için, klinisyen farmakolojik olmayan müdahalelerle birlikte farmakolojik tedaviye başlamalıdır.

Farmakolojik olmayan müdahaleler, diyet ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleridir. DASH diyet modeli gibi kalp sağlıklı diyet, sistolik kan basıncını yaklaşık 11 mmHg azaltabilir. Benzer şekilde, diyetteki sodyumun 1000-1500 mg/gün azaltılması ve potasyum bakımından zengin besinler tüketilerek diyetteki potasyumun 3500-5000 mg/dL'ye çıkarılması, sistolik kan basıncını yaklaşık 5 mmHg azaltabilir.

Kilo kaybının kan basıncını düşürmede de olumlu bir etkisi vardır. Fazla kilolu yetişkinler için vücut ağırlığında 1kg azalma, sistolik kan basıncını 1mmHg azaltabilir. Ayrıca, haftada 90-150 dakikalık aerobik egzersizler ve kalp atış hızı rezervini % 65-75'ine çıkarmak gibi fiziksel aktiviteler sistolik kan basıncını 5-8 mmHg azaltır. Dinamik direnç eğitimini tercih edenler için, haftada toplam 90-150 dakikalık 6 egzersiz, 3 set ve egzersiz başına 10 tekrar, sistolik kan basıncını yaklaşık 5-8 mm Hg düşürür. İzometrik direnç gibi diğer egzersiz türleri (örneğin, aralarında 1 dakikalık dinlenme ile 2 dakikalık el tutacağı egzersizinin 4 tekrarı), % 30-40 maksimum gönüllü kasılma ve 8 -10 hafta boyunca haftada 3 seans; sistolik kan basıncını yaklaşık 4 mmHg düşürür.

Alkol tüketimini azaltmanın da tansiyon düşürücü etkileri vardır. Güncel öneriler, erkeklerin günde en fazla iki kadeh içmesi ve kadınların günde bir kadehten fazla içki içmemesidir. Bu, sistolik kan basıncını yaklaşık 4 mmHg düşürmeye yardım eder.

Tip 2 Diabetes Mellitus: Tip2 DM, HemoglobınA1c(HbA1c)>%6.5 olduğunda kategorize edilir. Tip 2 DM; hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, egzersiz ve vücut ağırlığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. ABD'de yetişkinlerin %12'si diyabetli, bunların %90-95'i tip2 DM hastasıdır. Başlıca kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir.

Başlangıçta, Akdeniz /DASH diyeti gibi beslenme, fiziksel aktiviteler (haftada en az 150 dk orta/şiddetli) diyet değişiklikleri teşvik edilir. Ek olarak; kişi, fazla kilolu veya obez ise kilo vermesi önerilir. Metformin ayrıca glisemik indeksi düzeltmek ve kardiyovasküler riski azaltmak için tip2 DM için 1. basamak tedavi olarak düşünülebilir. Yaşam tarzı değişikliği ve metformin ile HbA1c%

7'nin üzerinde olursa, SGLT-2 inhibitörlerinin veya GLP-1 agonistlerinin eklenmesi, ASCVD riskini azalttığı gösterildiğinden değerlendirilebilir.

Statin Kullanımı: Kolesterol düzeyleri ve ASCVD riskine bakılmaksızın, 40-75 yaşları arasındaki tip 2 DM'li her hastaya orta yoğunlukta bir statin önerilir. Bu yaş grubunda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) 190mg/dL'den fazla hastalar için yüksek veya maksimum tolere edilebilir yoğunlukta statin önerilir. Diyabet ve LDL değerlerine ek olarak, 10 yıllık ASCVD riski statin kullanımına rehberlik etmelidir. 10 yıllık ASCVD riski yüksekse (>% 20), LDL'yi% 50'den fazla azaltmak için maksimum tolere edilen statinler kullanılmalıdır. Orta risk için (% 7,5- % 20), LDL'yi% 30 veya daha fazla azaltmak için orta yoğunlukta bir statin önerilir. Sınırdaki risk altında olan (% 5 - % 7,5) hastalarda statin başlanmalıdır. Risk artırıcı faktörler olduğu için statine başlama konusunda bazı tartışmalar vardır.

Koroner arter kalsiyum (CAC) skorlaması, özellikle sınırdaki veya orta derecede risk altındaki hastalar için, 10 yıllık ASCVD risk değerlendirmesine dayalı olarak bir karara varılamaması halinde, kararı yönlendirmek için kullanılmalıdır. CAC puanı 0'dan düşük ise ve risk koşulları yoksa statin tedavisine devam etmek doğrudur ve CAC puanı 100'ün üzerinde ise statin tedavisine başlamak doğrudur. CAC skoru 1-99 arasında, özellikle hasta 55 yaş ve üzerinde ise statin kullanımını tercih eder.

ACC / AHA, 20-39 yaş arasındaki hastalar için yaşam tarzı değişikliğini teşvik etmek için yaşam boyu KAH riski oluşturmamayı önerir. Ailede önemli bir erken ASCVD öyküsü varsa, LDL 160mg/dL'ye eşit veya daha büyükse statin ile tedavi dikkate alınmalıdır. 75 yaşın üzerindeki hastalar için statin tedavisinin başlatılması veya sürdürülmesi; hasta ve doktor arasındaki iletişim, risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve yan etkiler bütün olarak değerlendirilmelidir.

Aspirin: Aspirin, antitrombotiktir ve trombositlere geri dönüşümsüz olarak bağlanarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Bununla beraber, primer korunma için düşük doz aspirin (75-100 mg, ağızdan) kullanımı son zamanlarda tartışmalı hale gelmiştir. Önceki ABD kılavuzları, önemli ASCVD risk faktörlerinin bulunduğu ortamlarda primer koruma için aspirin alımını tavsiye etmiştir. Bununla birlikte, son ACC / AHA 2019 kılavuzlarına göre, aspirin kullanımı, kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleri olan ve kanama riski olmayan hastalarda (40-70 yaş arası) düşünülebilir. Tavsiyenin gücü nispeten daha güçsüzdür ve riske karşı fayda

değerlendirmesiyle birlikte kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Bu primer önleme kılavuzları, hasta bazında bireysel değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (26, 27).

Sekonder Önleme: Sekonder önleme hastada; koroner arter, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık teşhisi konduktan sonra hastanın daha fazla zarar görmesini ve hastalığın ilerlemesini önlemek için yapılan tedavidir. Yönergeler, yukarıda tartışıldığı gibi diyet, egzersiz ve sigara bırakmayı içeren primer korumaya benzer tavsiyelerdir.

Sekonder korumanın büyük bir kısmı farmakolojik tedaviyi de içerir. Primer korumanın aksine, kontrendike olmadıkça antitrombotik tedavi (düşük doz aspirin) şiddetle tavsiye edilir. Aspirine toleranssız veya alerjisi olan kişiler için günlük 75 mg klopidoğrel önerilir. KAH ve evre1 HT olan tüm hastalarda hem farmakolojik olmayan hem de farmakolojik tedaviler kullanılarak kan basıncı düşürülmelidir. Metformin, diyabetik hastalarda ikincil korunma için ilk seçenek tedavi olmaya devam etmektedir. Yüksek yoğunluklu veya maksimum tolere edilen statin, hasta tolere edebildiği sürece lipid düzeylerinden bağımsız olarak ikincil korumanın bir parçasıdır ve amaç < 70mg/dL LDL'ye ulaşmaktır (27, 28).

2.2. Amino Asitler

Amino asitler, proteinlerin esas yapı taşlarıdır ve nörotransmitterler, hormonlar gibi bileşikler için azotlu omurga işlevi görürler. Bir amino asit, hem amino (-NH₂) hem de karboksilik asit (-COOH) fonksiyonel grubu içeren organik bir bileşiktir. Proteinler, alfa-amino asit olarak adlandırılan belirli bir amino asit türünün uzun zincirleri ya da polimerleridir. Alfa-amino asitler benzersizdir çünkü amino ve karboksilik asit fonksiyonel grupları; genellikle kiral bir karbon olan, yalnızca bir karbon atomu ile ayrılır (29-31).

Proteinler, peptit bağları olarak bilinen amid bağları aracılığıyla bağlanan amino asit zincirleridir. Her bir aminoasidin farklı özelliklerini belirleyen; yan zincir grubundaki ya da R grubundaki farklılıktır. Farklı proteinlerin benzersizliği; hangi amino asitleri içerdiği, bu amino asitlerin zincirde nasıl düzenlendiği, zincirin kendisi ve çevre ile yaptığı daha kompleks etkileşimler tarafından belirlenir. Bu amino asit polimerleri, hayatta görülen çeşitliliği ortaya koyar (31).

İnsan vücudunda ortalama 20.000 benzersiz protein vardır. Doğada binlerce amino asit bulunmasına rağmen, insan vücudunda ve diğer birçok yaşam formunda bulunan tüm proteinleri

retmek için sadece 20 kadar aminoaside ihtiyaç vardır. Bu 20 amino asitin tamamı L-izomer, alfa-amino asitlerdir. Glisin hariç hepsi kiral bir alfa karbon atomu içerir. Tüm bu amino asitler, glisin (kiral merkezi yok) ve sistein (sülfür içeren R grubu nedeniyle S-mutlak konfigürasyon) dışında R-mutlak konfigürasyonuna sahip L-izomerleridir. Amino asitler; selenosistein ve pirolizinin sırasıyla 21. ve 22. amino asitler olarak kabul edilir. Yeni keşfedilen amino asitler, ribozomal protein sentezi sırasında protein zincirlerine dahil edilebilir. Pirolizin hayatta işlevselliğe sahiptir; ancak insanlar pirolizini protein sentezinde kullanmazlar. Bu 22 amino asit çevrildikten sonra, protein oluşturmada daha fazla çeşitlilik eklemek için post-translasyonel modifikasyon yoluyla değiştirilirler (30, 31).

Proteinleri içeren amino asitler şunları içerir:

- Alanin
- Arginin
- Asparajin
- Aspartik asit
- Sistein
- Glutamik asit
- Glutamin
- Glisin
- Histidin
- İzolösın
- Lösın
- Lizin
- Metiyonin
- Fenilalanin
- Proline
- Serin
- Treonin
- Triptofan
- Tirozin
- Valin
- Selenosistein
- Pirolizin (insan protein sentezinde kullanılmaz)

Bu 20 amino asitten 9 amino asit esastır:

- Fenilalanin
- Valin
- Triptofan
- Treonin
- İzolösin
- Metiyonin
- Histidin
- Lösin
- Lizin

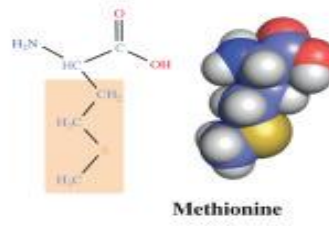
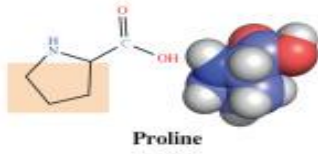
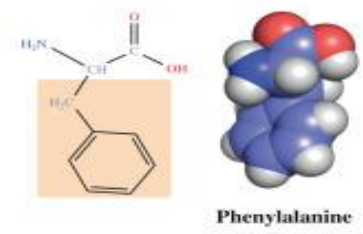
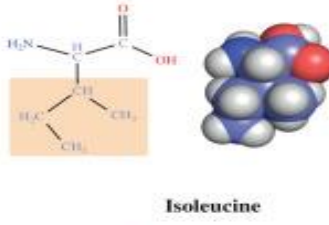
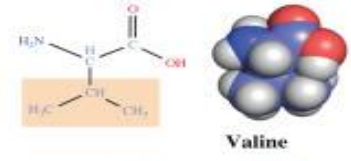
Non-esansiyel amino asitler, aynı zamanda vazgeçilebilir amino asitler olarak da bilinir, diyetten çıkarılabilir ve insan; bu amino asitleri yalnızca temel amino asitleri kullanarak sentezleyebilir. Sağlıklı bir yetişkindeki çoğu fizyolojik durum için, yukarıdaki 9 amino asit gerekli tek amino asitlerdir. Fakat, arginin ve histidin gibi amino asitler; hamilelik, ergenlik veya travma dahil olmak üzere belirli fizyolojik büyüme dönemlerinde vücut tarafından yeterli miktarlarda sentezlenemediği için şartlı olarak gerekli olarak kabul edilebilir (32).

Sınıflandırma: Amino asitlerin sınıflandırması, yan zincirlerin (R-grupları) çözünürlük (yani iyonlaşma ve polarite) özelliklerine dayanmaktadır. R grupları dört sınıfa ayrılır:

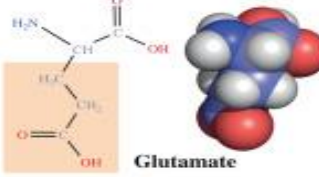
1. Kutupsuz (hidrofobik)
2. Polar negatif yüklü (asidik)
3. Polar pozitif yüklü (temel)
4. Polar nötr (iyonlaşmamış)

Her bir sınıf içinde, R grupları boyut, şekil ve diğer özellikler bakımından farklılık gösterir. Şekil 3, belirtilen R grubu ile bu sınıflandırmaya göre her bir amino asidin yapısını gösterir. İyonlaşabilir yapılar, pH 7.0'da olduğu gibi çizilir. Bir amino asit kalıntısında biten bir "-il", bir amino asidin karboksil grubunun başka bir fonksiyonel gruba (örneğin bir peptid bağında) bağlı olduğunu gösterir.

(a) Nonpolar (hydrophobic)



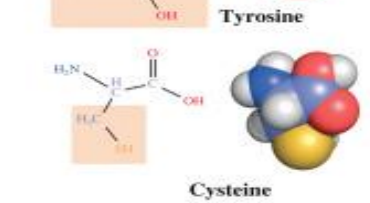
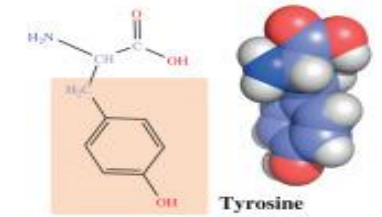
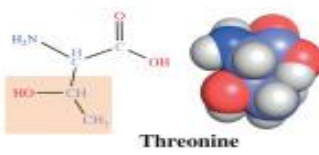
(b) Polar, negatively charged (hydrophilic, acidic in the protonated state)



(c) Polar, positively charged (hydrophilic, basic in the unprotonated state)



(d) Polar, neutral (hydrophilic)



Şekil-3: Yaygın olarak oluşan L- α -amino asitlerin, pH 7.0'da yan zincirlerin polaritesine dayalı olarak sınıflandırılması (33).

2.2.1. Nonpolar Amino Asitler

Glisin (Gly/G): Glisin , en küçük amino asittir ve R grubu olarak bir H atomuna sahiptir. Optik olarak aktif olmayan tek α -amino asittir . Küçük R grubu, bağlar etrafında dönmeye minimum sterik engel sağlar; bu nedenle glisin, birçok peptit zincirinin kalabalık bölgelerine sığar. Rotasyonel olarak kısıtlanmış lifli bir protein olan kolajen, yaklaşık her üç pozisyonda bir polipeptit zincirlerinde glisil kalıntılarına sahiptir. Glisin, porfirinler ve pürinler gibi protein olmayan birçok bileşiğin biyosentezi için kullanılır (33, 34).

Glisin ve taurin, safra sistemine atılmadan önce kolesterolden türetilen ürünler olan safra asitleri ile konjuge edilir. Konjuge safra asitleri amfipatiktir ve lipid emiliminde önemlidir. Glisin ayrıca bir nörotransmitterdir ; serebral kortekste, ön beynin diğer bölgelerinde uyarıcı, omurilikte inhibe edicidir. Nonketotik hiperglisinemi (NKH), vücutta çok miktarda glisinin biriktiği konjenital glisin bozunması hatasıdır. NKH, merkezi sinir sisteminde (CNS) ciddi sonuçlara yol açar ve ölüme neden olur (33, 34).

Alanin(Ala/A): Alaninin yan zinciri hidrofobik bir metil grubu, - CH₃'tür. Diğer amino asitler, β -karbon üzerinde ikame ediciler(asıl bileşimde bulunan atomun yerini alan başka atom) ile beraber alaninin kimyasal türevleri olarak kabul edilebilir. Alanin ve glutamat, amino asit ve karbonhidrat metabolizması arasında bağlantı sağlar (33, 34).

Valin(Val/V), Lösin(Leu/L) ve İzölösün(Ile/I): Dallı zincirli alifatik amino asitler valin , lösin ve izolösün; hacimli, polar olmayan R grupları içerir ve hidrofobik etkileşimlere katılır. 3'ü de temel amino asitlerdir. Yıkımlarındaki bir kusur, akçaağaç şurubu idrar hastalığına neden olur. İzölösün, hem α - hem de β - karbonlarında asimetric merkezlere ve sadece 1'i proteinde oluşan 4 stereoizomere sahiptir. Hacimli yan zincirler suda çözünür, küresel proteinlerin iç kısmında birleşmeye meyillidir. Böylece, hidrofobik amino asit kalıntıları, polimerin 3 boyutlu yapısını stabilize eder (33, 34).

Fenilalanin(Phe/F): Düzlemsel hidrofobik bir fenil halkası, fenilalaninin hacimli R grubunun bir modülüdür. Esansiyel bir amino asit olan fenilalaninin tirozine metabolik dönüşüm kusuru fenilketonüridir. Fenilalanin, tirozin ve triptofan, aromatik gruplar içeren tek α -amino asitlerdir ve dolayısıyla ultraviyole (UV) ışığı emen tek kalıntılardır. Triptofan ve tirozin, 280 nm'de

fenilalanininden önemli ölçüde daha fazla enerji emer bu yüzden genellikle bir çözeltideki protein konsantrasyonunu ölçmek için kullanılır (33, 34).

Triptofan(Trp/W): Bisiklik nitrojenli aromatik bir halka sistemi (indol halkası olarak bilinir), triptofanın R-grubunu oluşturmak için alaninin β -karbonuna eklenir. Triptofan; serotonin , melatonin, nikotinamid ve bitkilerden türetilen doğal olarak oluşan birçok tıbbi bileşiğin öncülüdür . Esansiyel amino asittir. İndol grubu 280 nm'de UV ışığını absorbe eder ve bu özellik de protein konsantrasyonunun spektrofotometrik ölçümünü sağlar (33, 34).

Metiyonin(Met/M): Metiyonin , sülfüre bağlı metil grubu olan bir R grubu içerir. Metiyonin, birçok transmetilasyon reaksiyonunda, örneğin melatonin, kreatin ve epinefrin sentezinde bir metil grubu donörü olarak görev yapar. Vücudun sülfür içeren bileşiklerinin neredeyse tamamı metiyoninden elde edilir (33, 34).

Proline(Pro/P): Prolin , birincil amin grubu yerine imin adı verilen ikincil bir amin grubu içerir. Bu yüzden proline imino asit denir. Prolinin 3 karbonlu R grubu, α -nitrojen grubuna kaynaştığı için bu bileşik, rotasyonel olarak kısıtlanmıştır ve sert halka yapısına sahiptir. Sonuç olarak, polipeptiddeki prolil kalıntıları, zincirlerin katlanmasıyla ilgili kısıtlamalar getirir. İnsan bağ dokusunun temel proteini olan kolajende, bazı prolil kalıntıları hidroksillenir. Hidroksilasyon, protein sentezi sırasında meydana gelir ve kofaktör olarak askorbik asit (C vitamini) kullanılır. C vitamini eksikliği hatalı kollajen yapımına ve iskorbüt oluşumuna neden olur (33, 34).

2.2.2. Asidik Amino Asitler

Aspartik asit(Asp/D): Aspartik asidin β -karboksilik asit grubunun pK'sı 3.86'dır ve pH 7.0'da iyonize edilir. (Anyonik formuna aspartat denir) Anyonik karboksilat grupları, suda çözünür proteinlerin suyla etkileşime girdikleri yüzeyde meydana gelme eğilimindedir. Bu tarz yüzey etkileşimleri proteinlerin katlanmasını stabilize eder . Pürin ve pirimidin nükleotidlerinin *de novo* sentezi için de aspartik asit gereklidir (33, 34).

Glutamik asit(Glu/E): Glutamik asidin γ -karboksilik asit grubu, 4.25'lik bir pK değerine sahiptir ve fizyolojik pH'ta iyonize edilir. Glutamatın anyonik grupları (aspartatınki gibi) sulu ortamlarda proteinlerin yüzeylerinde oluşma eğilimindedir. Glutamat beyindeki birincil uyarıcı nörotransmitterdir ve bu nöronlar, glutamaterjik nöronlar olarak bilinir. Seviyeleri, CNS'deki kritik

motor kontrol alanlarında glutamat transfer proteininin aracılık ettiği klirens tarafından düzenlenir (33, 34).

Bazı proteinlerde, glutamik asidin γ -karbonu ek bir karboksil grubu içerir. Amonyaktan türetilen 7-amido nitrojen, purin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezinde kullanılabilir, karaciğerde üreye dönüştürölür veya böbrek tüböler epitel hücrelerinde NH_3 olarak salınır. - karboksiglutamik asit (Gla) kalıntıları 2 negatif yük taşır. Glutamik asit kalıntılarının γ -karboksilasyonu, posttranslasyonel bir modifikasyondur ve kofaktör olarak K vitaminini gerektirir. γ -karboksiglutamat kalıntıları, bir dizi pıhtılaşma proteininde (faktörler II, VII, IX ve X) vardır: antikoagölün protein C ve S. Ayrıca kemikte bulunan bir protein olan Osteokalsin γ -karboksiglutamat kalıntıları içerir (33, 34).

2.2.3. Temel Amino Asitler

Lizin(Lys/K): Lizin, temel bir amino asittir. Lizinin uzun yan zinciri, ϵ -karbona bağıli reaktif bir amino grubuna sahiptir. $\epsilon\text{-NH}_2$ ($\text{pK}_a = 10.53$) fizyolojik pH'ta protonlanır. Lizil yan zinciri, negatif yüklü asidik amino asit gruplarıyla iyonik bağlar oluşturur. Lizil kalıntılarının $\epsilon\text{-NH}_2$ grupları; kovalent olarak biotin (vitamin), lipoik asit, retinal (A vitamini türevi) ve görsel pigmentin bir bileşenine bağılidir.

Kollajen ve bazı glikoproteinlerde , bazı lizil kalıntılarının δ -karbonları hidroksillenir sonra bu bölgelere şeker kısımları eklenir. Elastin ve kollajende, lizil kalıntılarının bazı epsilon-karbonları, NH_3 'ün ortadan kaldırılmasıyla reaktif aldehit (-CHO) gruplarına oksitlenir. Bu aldehit grupları daha sonra polipeptitler arasında kovalent çapraz bağlar oluşturmak için diğler $\epsilon\text{-NH}_2$ gruplarıyla reaksiyona girerek protein liflerine gerilme direnci ve çözünmezlik sağlar. Çapraz bağıli amino asit yapılarının örnekleri; desmozin , izodesmozin, lizinonorlösın, dehidrolizinonorlösın , merodesmozin ve dehidromerodesmozindir. Lizil R-grupları, kanın pıhtılaşmasında gerekli bir süreç olan fibrin oluşumu için farklı tipte bir çapraz bağa katılır. Bu reaksiyonda, bir fibrin polipeptidinin $\epsilon\text{-NH}_2$ grubu, diğler bir fibrin polipeptidinin glutamil kalıntısıyla kovalent bir bağ oluşturur (33, 34).

Histidin(His/H): Histidinin β -karbonuna bağıli imidazol grubu, 6.0'lık bir pK' değerindedir. Proteindeki histidil kalıntılarının pK' değeri, komşu kalıntıların durumuna bağıli olarak değışir. İmidazolyum-imidazol tamponlama çiftinin, asit-baz regölasyonunda (örn. hemoglobinde)

önemli bir rolü vardır. İmidazol grubu, birçok enzimin aktif bölgelerinde nükleofil veya genel bir baz olarak görev alır ve metal iyonlarını bağlayabilir. Histidin yetişkinlerde gerekli değildir ancak üremi (böbrek rahatsızlığı) olan bireylerin ve bebeklerin beslenmesinde önemlidir. Histamin üretmek için histidinin dekarboksilasyonu; kanın bazofillerinde, kan damarlarının çevresinde, , gevşek bağ dokusunda ve midenin asit üreten glandüler bölümünde (oksintik hücreler) bulunan enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerde olan mast hücrelerinde meydana gelir (33, 34).

Histaminin birçok spesifik reaksiyonu, hedef hücrelerde bulunan reseptör tipiyle (H1 veya H2) ayarlanır. Düz kas kasılmasına (örn; bağırsak ve bronşlar) H1 reseptörleri aracılık eder. Difenhidramin ve pirilamin ile antagonize edilir.. H1 reseptör antagonistleri, alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılır. Kalp atış hızındaki artışa ve HCl 'nin mide tarafından salgılanmasına H2 reseptörleri aracılık eder. Simetidin ve ranitidin; H2-reseptör antagonistlerinin örnekleridir ve mide ülserlerinin tedavisinde kullanılan ajanlardır (33, 34).

Arginin(Arg/R):

Argininin delta-karbonuna bağlı pozitif yüklü guanidinyum grubu, iki NH₂ grubu arasındaki rezonansla stabilize edilir ve 12.48 pK 'değerine sahiptir. Arginin, kreatinin sentezinde kullanılır ve üre döngüsüne katılır (33, 34).

Guanidino arginin grubunun azotu, nitrik oksit sentaz tarafından nitrik okside (NO) dönüştürülür. NO kararsızdır, oldukça reaktiftir ve yalnızca birkaç saniyelik bir kullanım ömrüne sahiptir. Ancak NO, nörotransmisyon, inflamasyon ve vazodilatasyon gibi birçok biyolojik aktiviteyi etkiler (33, 34).

Peptidil arjinin kalıntılarının guanidinyum gruplarının deaminasyon yoluyla translasyon sonrası modifikasyonları sitrülün kalıntıları üretir. Bu sitrülün kalıntıları bağ dokusu proteinlerinde ve bazı hedef proteinlerde meydana gelir. Sitrülün de proteinlere yönelik oto-antikor, kronik enflamatuar hastalık yani romatoid artrit için bir serolojik marker olarak kullanılır (33, 34).

2.2.4. Nötr Amino Asitler

Serin(Ser/S): Serinin primer alkol grubu, fosforik asitli esterleri ve şekerli glikozitleri oluşturabilir. Fosforilasyon ve defosforilasyon işlemleri bir çok proteinin biyokimyasal aktivitesini

düzenler. Bazı enzimlerin aktif merkezleri seril hidroksil grupları içerir ve bu grupların geri dönüşümsüz türetilmesiyle inaktive edilebilir. Serin-OH grubu 13.6'lık zayıf asidik bir pK ' değerine sahiptir (33, 34).

Treonin(Thr/T): Bu temel amino asit, yan zincirde 2.bir asimetrik karbon atomuna sahiptir ve bu nedenle sadece biri, L-treonin, proteinlerde oluşan dört izomere sahip olabilir. Hidroksil grubu, serin durumunda olduğu gibi, fosforik asit ve şeker kalıntıları ile reaksiyonlara katılır (33, 34).

Sistein(Cys/C): Sisteinin zayıf asidik (pK '= 8.33) sülfhidril grubu (-SH), fizyolojik pH'ta esasen ayrılmaz. Serbest—SH grupları, yapısal proteinlerin ve birçok enzimin işlevi için gereklidir. Ağır metal iyonları, örneğin Hg^{2+} ve Pb^{2+} , —SH gruplarıyla birleşerek bu proteinleri inaktive eder. 2 sisteinil —SH grubu, sistin oluşturmak için oksitlenebilir. Sistin kovalent disülfür bağı, tek bir polipeptit zincirinin iki parçasını veya 2 farklı polipeptit zincirini, sistein kalıntılarının çapraz bağlanmasıyla birleştirebilir. Bunlar—S—S—bağları, hem polipeptit zincirlerinin katlanması hem de polipeptitlerin birden fazla zincire sahip proteinlerde, örn., insülin ve immünoglobulinlerdeki birleşmesi için gereklidir. Cys-Cys çiftlerinin disülfid bağlarının döngüleri, nörotransmitter proteinlerinin ligand kapılı iyon kanalı süper ailesinin işlevi için gereklidir (33).

Selenosistein(Sec/U): Selenosistein, sisteinin bir analogudur. Selenosistein, sisteindeki bir kükürt atomunun yerine selenyum (Se) içerir. Bazı insan proteinleri ve enzimleri selenoproteinlerdir. Selenosistein, oksidasyon-indirgeme reaksiyonlarına katılan enzimlerin aktif bölgelerinde bulunur. Bunlar arasında glutatyon peroksidaz, tioredoksin redüktaz ve iyodotironin deiyodinaz bulunur. Selenosisteinin büyüyen peptit zincirine dahil edilmesi, benzersiz bir baskılayıcı tRNA ve bir durdurma kodonu ile gerçekleşir. Selenyumun temel bir eser element olarak fizyolojik önemi, Keshan hastalığı olarak bilinen bir konjestif kardiyomiyopati bozukluğunda örneklenmiştir. Bu hastalık, topraktaki düşük seviyeleri nedeniyle su ve yiyeceklerinde belirgin derecede düşük selenyum seviyesine sahip olan Çin'deki çocuklarda ve genç kadınlarda yaygındır (33).

Tirozin(Tyr/Y): Bu aromatik amino asidin fenolik hidroksil grubunun yaklaşık pK' değeri 10'dur ve zayıf asidiktir bu nedenle fizyolojik pH'ta iyonize değildir. Bazı enzimlerde fenolik hidroksil grubunun hidrojeni; oksijen ve nitrojen atomlarıyla hidrojen bağı oluşumuna katılabilir. Protein içindeki tirozin kalıntılarının fenolik hidroksil grubu sülfatlanabilir (örneğin, kolesistokinin ve gastrin) veya bazı onkojenlerin bir ürünü olan; tirozine özgü protein kinaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla fosforile edilebilir. Belirli protein alanlarındaki seçilmiş tirozil kalıntılarının

fosforilasyonu ve defosforilasyonu, sinyal iletim yollarına katılır. Tirozin kinaz aktivitesi aynı zamanda insülin, insülin benzeri büyüme faktörü tip 1, trombositten türetilmiş büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi anabolik polipeptidler için reseptörler içeren bir hücre yüzey reseptörleri ailesinde bulunur. Bu reseptörlerin tümü; sitoplazmik tirozin kinaz alanı, transmembran segmenti ve harici ligand bağlanma alanının ortak bir motifine sahiptir. Bu amino asidin katabolizmasındaki kalıtsal kusurlardan kaynaklanan tirozinoz ve tirozinemide dokularda ve kanda tirozin birikir. Tirozin; katekolaminler, tiroksin ve melaninin biyosentetik öncüsüdür. Tirozin ve biyosentetik öncüsü olan fenilalanin her ikisi de UV ışığını emer (33).

Asparajin(Asn/N): Aspartik asidin bir amid türevi olan asparajinin R grubu; asidik veya bazik özelliklere sahip değildir ancak polardır ve hidrojen bağı oluşumuna katılır. Asparaginaz enzimi tarafından aspartik asit ve NH_3 'e hidrolize edilir. Glikoproteinlerde, karbonhidrat yan zinciri genellikle asparajinin amid grubu aracılığı ile bağlanır (33).

Glutamin(Gln/Q): Bir glutamik asit amidi olan glutamin, asparajine benzer özelliklere sahiptir. Amonyaktan türetilen γ -amido nitrojen; purin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezinde kullanılabilir, karaciğerde üreye dönüştürülür veya böbrek tübüler epitel hücrelerinde NH_3 olarak salınır. Glutaminaz enzimi tarafından katalize edilen son reaksiyon, idrardaki H^+ iyonlarını nötralize ederek asit-baz düzenlenmesinde işlev görür (33).

Glutamin, vücutta en bol bulunan amino asittir. İskelet kasında bulunan serbest amino asit havuzunun % 60'ından fazlasını meydana getirir. Hem karaciğer hem de bağırsakta metabolize edilir. Glutamin, alanin ile beraber açlık sırasında glikoz üretiminin önemli bir öncülüdür. Nükleik asit sentezi için gerekli olan pürin ve pirimidinlerin sentezinde de nitrojen donörüdür.

Astrositlerde sentezlenen glutamin; glutamaterjik nöronlarda glutamat nörotransmitterinin öncüsüdür. Astrositler, nöronlar için destekleyici hücrelerdir ve ayrıca nörotransmitter γ -aminobütirat için kaynaktır. Glutamin sentetaz eksikliğinden dolayı astrosit glutamin eksikliği ciddi nörolojik rahatsızlıklara sebep olabilir.

Dokuların büyümesini desteklemek için enteral ve parenteral beslenme glutaminden zenginleştirilmiştir; aynı zamanda cerrahi işlemlerden sonra hastalarda bağışıklık fonksiyonlarını da güçlendirir. Bu sebeple, glutamin, şiddetli travma ve hastalık sırasında temel bir amino asit olarak sınıflandırılabilir (33).

2.3. Syntax Skoru

Syntax skoru; koroner anjiyografiye dayalı anatomik bir skoruması sistemidir (35). KAH' nın anatomik kapsamını; lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve karmaşıklık açısından karakterize eder(36). Koroner lezyonların karmaşıklığını evrelemek ve kompleks çok damarlı/ sol ana damar (LAD) hastalığı olanlarda en uygun revaskularizasyon stratejisini belirlemek için kanıta dayalı kılavuzlar oluşturarak kullanılan anjiyografik bir sınıflandırma aracı olarak geliştirilmiştir(37). Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası sonucu da tahmin eder (38).

Tablo-1: Syntax skorumasında kullanılan lezyon özellikleri

ÖZELLİKLER	SKORLAMAYA KATKISI
1- Çaptaki daralma	
- Tam tıkanma	X 5
- Kritik lezyon (%50-%99)	X 2
2- Tam tıkanma (total oklüzyon)	+ 1
- Süre >3 ay veya bilinmiyor	+ 1
- Kör sonlanma	+ 1
- Köprüleşme	+ 1/
- Tam tıkanma sonrası ilk görünen segment	Görünmeyen her segment için
- Yan dal	+ 1
3- Trifürkasyon	
- 1 hastalıklı segment	+ 3
- 2 hastalıklı segment	+ 4
- 3 hastalıklı segment	+ 5
- 4 hastalıklı segment	+ 6
4- Bifürkasyon	
- Tip A, B, C	+ 1
- Tip D, E, F, G	+ 2
- Açılanma <70	+ 1
5- Aorta osteal darlık	+ 1
6- Ciddi kıvrımlı damar yapısı	+ 2
7- Lezyon uzunluğu >20mm	+ 1
8- Ciddi kalsifikasyon	+ 2
9- Trombüs varlığı	+ 1
10- Yaygın hastalık/küçük damarlar	+ 1/ Her segment için

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Çalışmamız Nisan 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Kardiyoloji Anabilim Dalı işbirliğiyle yürütüldü. Çalışmamız kendi içerisinde kontrollü, prospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Çalışmamız için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.04.2020 tarihli 20/04/05 karar no'lu onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışmamızın amacı ve yapılacaklar hakkında ön bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu dolduruldu. Çalışma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin kuralları uygulandı.

3.2. Hasta Grubunun Oluşturulması

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde NSTEMI tanısıyla koroner anjiyografi yapılan 52'si kadın, 18'i erkek toplam 70 hasta dâhil edildi. Daha önce bilinen KAH, ciddi kalp kapağı hastalığı, kalp yetmezliği, malignite, akut enfeksiyon, ciddi karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tip 2 diyabetes mellitus, açlık kan şekeri seviyesi ≥ 126 mg / dL ve/veya hastanın daha önce diyabet tanısı alınması ve tedavi edilmesi olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ya da antihipertansif tedavi kullanıyor olmak ve/veya bilinen hipertansiyona sahip olmak hipertansiyon olarak tanımlandı.

3.3. Değerlendirme

3.3.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılanlara çalışmanın amaçları göz önüne alınarak ad-soyad, yaş, meslek, medeni durum, hastalık süresi, ek hastalık varlığı ve kullanılan ilaçlar sorgulandı ve kaydedildi. Detaylı bir anamnez alınıp fizik muayeneleri yapıldı.

3.3.2. Serbest Aminoasit Profiline İncelenmesi

Hastalardan en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. Alınan örnekler buz aküsü ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Numuneler jel tüplerine alınarak 5000 rpm'de yaklaşık 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar pipet yardımıyla eppendorf tüplerine aktarıldı. Alınan numuneler hasta isimlerine göre tüplere numaralandırıldı ve numuneler çalışmanın başlayacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Serbest amino asit çalışması için; numuneler -80°C'den çıkartılıp oda ısısına gelene kadar bekletildi.

Serum örnekleri analizi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında JASEM amino asit kiti kullanılarak yapıldı. Bu aşamada serum numunelerine yönelik aşağıdaki basamaklar izlendi.

- 1) Hastalara ait numuneler numaralı steril eppendorf tüplere 50µl alındı.
- 2) Elde edilen tüplerin üzerine amino asit kitinde yer alan Internal Standart solüsyonundan 50µl eklendi.
- 3) Her bir numune dikkatli bir şekilde 5 saniye vortekslendi.
- 4) Vortekslenen tüplerin üstüne yine kit içinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi.
- 5) Tüpler tekrar dikkatli bir şekilde 15 saniye vortekslendi.
- 6) Vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm'de santrifüj edildi.
- 7) Santrifüj edildikten sonra örneklerin süpernatant kısmı 150-200 µl arası steril bir pipet yardımıyla özenle alınarak HPLC vial tüplerine aktarıldı.
- 8) Analiz için LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazındaki HPLC kısmında bulunan tepsi bölümüne yerleştirilerek 45 farklı amino asit parametresi (Taurin, Triptofan, Fenilalanin, Tirozin, Lösin, Metiyonin, İzolösin, Asn, Prolin, Glutamin, Gamma Amino Butyric Acid, Sitrülin, Glutamat, Arjinin, OH-Lizin, Ornitin, Lysine, Histidin, 3-MHIS, 1-MHIS, Valin, Treonin, Serin, Alanin, Asparajin, Glisin, Hidroksiprolin, Ethanolamin, Arjininosüksinik acid, 3-Amino isobutyric acid, 5-Hidroxy lysine, Beta-Alanin, Alloisoleucine, Cystine, 4-oh-proline, Trans-4-hydroxy-L-Proline, Sarcosine, Ortho-Phosphoryl ethanolamine, Ortho-Phospo-L-Serine, Norvaline, Homositrülin, Carnosine, Anserin, 2-Aminobutyric acid, 2-Amino adipic acid) okutuldu.
- 9) Mobil faz olarak amino asit kiti içerisindeki Mobil Faz-A ve Mobil Faz-B kullanıldı.
- 10) Kolon olarak Restek LC Columns kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiş ve normal dağılıma sahip özelliklerin Syntax düşük ve yüksek gruplarda karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin gruplarda karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin ilişkileri Pearson ve Exact Ki kare testi ile analiz edilmiştir. Ortalama parametrelerinin Syntax değeri arasındaki ilişkileri Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, min ve max, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. Ayrıca, SS'nun bağımsız prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Tablo-2: Çalışmada kullanılan cihazlar

Cihaz Adı	Marka	Model
LC MS/MS	Shimadzu	LC MS/MS 8045
Santrifüj cihazı	Nüve	NF 1200 R ve NF 800R
Otomatik pipetler	Eppendorf	Research plus
Derin dondurucu	Nüve -80	Nüve DF 590

4. BULGULAR

Tablo-3: Genel özelliklerin dağılımı

	Ortanca	Ort±SD	Min-max
<i>Yaş</i>	62	62,27±10,63	29-82
<i>Sistolik kan basıncı</i>	130	135,71±16,74	85-170
<i>Diastolik kan basıncı</i>	85	83,94±10,71	65-125
<i>Nabız</i>	80	80,61±11,04	59-115
<i>BMI</i>	26	26,50±3,36	17-36
<i>Syntax</i>			
<i>Cinsiyet n (%)</i>			
<i>Erkek</i>	18 (25,7)		
<i>Kadın</i>	52 (74,3)		
<i>Hipertansiyon n (%)</i>			
<i>Var</i>	29 (41,4)		
<i>Yok</i>	41 (58,6)		
<i>Diyabet</i>			
<i>Var</i>	35 (50,0)		
<i>Yok</i>	35 (50,0)		
<i>Sigara</i>			
<i>Var</i>	27 (38,6)		
<i>Yok</i>	43 (61,4)		
<i>Pulmoner arteriyel hipertansiyon</i>			
<i>Var</i>	0 (0)		
<i>Yok</i>	70 (100)		

Tablo-4: Syntax gruplarında ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Syntax 22 altı olan hasta grubu (n=17) ort±sd	Syntax 23 üştü olan hasta grubu (n=53) ort±sd	P
Alanin	466,98 ± 128,17	525,22 ± 198,92	0,598
Arjinin	74,65 ± 21,09	53,02 ± 24,02	0,002
Asparajin	58,74 ± 15,16	56,19 ± 15,58	0,556
Aspartik asit	6,25 ± 1,9	14,64 ± 10,24	<0,001
Sitrülin	211,14 ± 111,52	126,97 ± 84,1	0,006
Glutamin	575,51 ± 218,63	483,66 ± 471,38	0,056
Glutamik asit	88,22 ± 52,93	142,63 ± 83,8	0,002
Glisin	173,14 ± 33,12	278,67 ± 107,53	<0,001
Histidin	56,46 ± 20,27	81,19 ± 46,53	0,038
Lösin	160,53 ± 43,3	163,69 ± 50,72	0,818
İsolösin	101,97 ± 27,81	105,86 ± 36,15	0,686
Alloisolösin	2,4 ± 0,67	2,46 ± 0,85	0,789
Lizin	209,33 ± 50	231,8 ± 75,67	0,431
Metiyonin	24,09 ± 7,47	23,32 ± 6,79	0,693
Ornitin	51,52 ± 13,03	85,14 ± 40,12	0,001
Fenilalanin	81,6 ± 28	76,97 ± 21,14	0,471
Prolin	301,88 ± 98,52	296,75 ± 101,37	0,855
Serin	91,6 ± 14,44	130,05 ± 46,65	0,001
Treonin	90,67 ± 36,02	134,24 ± 33,53	<0,001
Triptofan	65,52 ± 20,28	61,02 ± 19,58	0,417
Tirozin	87,88 ± 35,5	84,57 ± 25,99	0,951
Valin	245,09 ± 53	254,65 ± 69,52	0,679
Alfaaminoadipik asit	1,65 ± 0,79	1,3 ± 1,46	0,036
Alfaaminopimelik asit	3,61 ± 4,05	5,48 ± 3,84	0,054
Anserin	0,08 ± 0,17	0,31 ± 0,49	0,050
Arjinosüksinik asit	25,17 ± 9,09	24,11 ± 12,59	0,355
Alfaaminobütirik asit	2,1 ± 2,38	2,25 ± 2,85	0,236
Betaaminoizobütirik asit	11,82 ± 3,35	11,59 ± 4,57	0,824
Gamaaminobütirik asit	5,08 ± 4,91	4,37 ± 2,65	0,748

Betaalanin	26,48 ± 8,88	28,01 ± 10,41	0,864
Sarkozin	0,34 ± 0,26	0,19 ± 0,14	0,048
Sistatyonin	2,49 ± 0,63	2,97 ± 1,13	0,091
Tiyaprolin	0,41 ± 0,91	1,65 ± 2,69	0,068
1-metilhistidin	0,1 ± 0,16	1,26 ± 2,62	0,061
3-metilhistidin	0,07 ± 0,06	0,23 ± 0,35	0,050
Hidroksilizin	141,33 ± 56,85	115,66 ± 62,14	0,156
Hidroksiprolin	15,1 ± 13,54	9,98 ± 9,11	0,130
Sistin	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,02	0,372
Homosistin	26,37 ± 7,92	33,94 ± 33,89	0,856
Serotonin	0,86 ± 0,67	6,46 ± 8,55	0,002
Histamin	14,31 ± 42,26	5,09 ± 11,02	0,563
Etanolamin	23,49 ± 54,45	67,4 ± 106,28	0,065

Syntax değeri 23'ün üstünde olanlarda gözlenen ASPARTİK ASİT ortalama değeri (14,64 ± 10,24) Syntax değeri 22'nin üstünde olanlarda gözlenen ASPARTİK ASİT ortalama değerinden (6,25 ± 1,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p<0,001$). Benzer olarak GLUTAMİK ASİT, GLİSİN, HİSTİDİN, ORNİTİN, SERİN, TREONİN ve SEROTONİN parametreleri Syntax değeri 23'ün üzerinde olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerlerde olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Syntax değeri 22'nin altında olanlarda gözlenen Arjinin ortalama değeri (74,65 ± 21,09) Syntax değeri 23'nin üstünde olanlarda gözlenen Arjinin ortalama değerinden (53,02 ± 24,02) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p=0,002$). Benzer olarak Sitrülin, Alfa-aminoadipik asit ve Sarkozin ortalama parametreleri Syntax değeri 22'nin altında olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerlerde olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Diğer ortalama parametre değerlerinin syntax gruplarında istatistiksel olarak benzer değerlerde olduğu gözlemlendi ($p>0,05$).

Tablo-5: Syntax gruplarında biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Syntaks 22 altı olan hasta grubu (n=17) ort±sd	Syntaks 23 üstü olan hasta grubu (n=53) ort±sd	p
Yaş	60 ± 11,23	63 ± 10,43	0,315
Skb	131,88 ± 14,83	136,94 ± 17,26	0,281
Dkb	85,24 ± 7,93	83,53 ± 11,5	0,571
Nabız	76,47 ± 9,84	81,94 ± 11,16	0,075
BMI	28 ± 3,52	26,01 ± 3,18	0,050
Üre	35,18 ± 11	37,96 ± 12,25	0,407
Kreatinin	0,76 ± 0,12	0,83 ± 0,16	0,081
Glikoz	132,59 ± 75,45	161,3 ± 114,76	0,253
Hb	13,73 ± 2,14	13,47 ± 1,91	0,901
Lökosit	9,96 ± 2,52	11,88 ± 12,61	0,995
Nötrofil	6,56 ± 2,32	7,04 ± 4,1	0,875
Lenfosit	2,69 ± 0,93	2,45 ± 1,52	0,150
Monosit	1,59 ± 2,42	0,72 ± 0,5	0,071
Total kolesterol	170,65 ± 41,4	185,96 ± 63,76	0,455
LDL	92,84 ± 34,92	106,28 ± 45,45	0,268
HDL	39,35 ± 7,28	41,4 ± 11,54	0,732
TG	176,35 ± 87,16	148,57 ± 85,15	0,152
CRP	0,7 ± 0,85	1,9 ± 3,72	0,562
Albümin	4,14 ± 0,39	4,01 ± 0,38	0,233

Syntax gruplarında biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak benzer değerlerde olduğu gözlemlendi ($p>0,05$).

Tablo-6: Syntax gruplarının kategorik değişkenler ile ilişkisi

		Syntax < 22		Syntax > 23		p
		n	%	n	%	
DM	var	6	35,3	23	43,4	0,555
	yok	11	64,7	30	56,6	
HT	var	9	52,9	26	49,1	0,780
	yok	8	47,1	27	50,9	
Sigara	var	7	41,2	20	37,7	0,800
	yok	10	58,8	33	62,3	
Pah	yok	17	100,0	53	100,0	----
LMCA	anlamli darlik yok	17	100,0	41	77,4	0,031
	anlamli darlik var	0	0,0	12	22,6	
LAD	anlamli darlik yok	12	70,6	8	15,1	<0,001
	anlamli darlik var	3	17,6	24	45,3	
	cto	2	11,8	21	39,6	
CX(circumflex)	anlamli darlik yok	9	52,9	18	34,0	0,360
	anlamli darlik var	7	41,2	29	54,7	
	cto	1	5,9	6	11,3	
RCA(right coroner arter)	anlamli darlik yok	5	29,4	6	11,3	0,159
	anlamli darlik var	1	5,9	8	15,1	
	cto	11	64,7	39	73,6	

Exact ve Pearson ki kare testlerinden p değeri elde edildi

LMCA (left main coronary artery-sol ana koroner) darlık durumu ile syntax grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gözlemlendi. Syntax değeri 22'nin altında olanlarda darlık gözlenmezken syntax düzeyi 23 üzeri olanların %54,7'sinde anlamlı darlık gözlenmiştir (p=0,031).

LAD (left anterior decending- sol ön inen arter) darlık durumu ile syntax grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gözlemlendi. Syntax değeri 22'nin altında olanların %17,6'sında darlık gözlenirken syntax düzeyi 23 üzeri olanların %45,3'ünde anlamlı darlık gözlenmiştir (p<0,001).

Tablo-7: Syntax skor değeri ile amino asitler arasında korelasyon analizi

Alanin	r ,240* p 0,045	Ornitin	r 0,608** p <0,001	Gamaaminobütirik asit	r 0,200 p 0,096
Arjinin	r -,462** p <0,001	Fenilalanin	r 0,034 p 0,782	Betaalanin	r 0,215 p 0,074
Asparajin	r 0,025 p 0,840	Prolin	r 0,041 p 0,735	Sarkozin	r -,294* p 0,025
Aspartik asit	r ,488** p <0,001	Serin	r 0,484** p <0,001	Sistatyonin	r ,403** p 0,001
Sitrülin	r -,345** p 0,003	Treonin	r 0,583** p <0,001	Tiyaprolin	r ,247* p 0,039
Glutamin	r -,507** p <0,001	Triptofan	r 0,001 p 0,996	1-metilhistidin	r 0,219 p 0,068
Glutamik asit	r ,274* p 0,022	Tirozin	r -0,013 p 0,914	3-metilhistidin	r ,375** p 0,005
Glisin	r ,541** p <0,001	Valin	r -0,035 p 0,774	Hidroksilizin	r -,259* p 0,031
Histidin	r ,508** p <0,001	Alfaaminoadipik asit	r -,410** p <0,001	Hidroksiprolin	r -,291* p 0,015
Lösin	r 0,022 p 0,855	Alfaaminopimelik asit	r ,249* p 0,037	Sistin	r 0,265 p 0,119
İzolösin	r 0,002 p 0,984	Anserin	r ,266* p 0,026	Homosistin	r 0,049 p 0,687
Alloizolösin	r 0,064 p 0,600	Arjinosüksinik asit	r -0,049 p 0,685	Serotonin	r ,601** p <0,001
Lizin	r 0,135 p 0,264	Alfaaminobütirik asit	r 0,044 p 0,716	Histamin	r - p 0,418
Metiyonin	r 0,054 p 0,656	Betaaminoizobütirik asit	r -0,089 p 0,463	Etanolamin	r ,285* p 0,017

r:Spearman Korelasyon Katsayısı * Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır ** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Ornitin değeri ile Syntax değeri arasında pozitif yönde güçlü istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmiştir ($r=0,608$; $p<0,001$). Ornitin değeri arttıkça Syntax değerinde aynı düzeyde artacağı tahmin edilmektedir.

Arjinin değeri ile Syntax değeri arasında negatif yönde orta düzey istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmiştir ($r=-0,462$; $p<0,001$). Ornitin değeri arttıkça Syntax değerinde aynı düzeyde artacağı tahmin edilmektedir.

Tablo-8: Yorumlanması ve referans bilgisi

Korelasyon Katsayısı	Yorumu
0,8-1	Çok güçlü ilişki
0,6-0,8	Güçlü ilişki
0,4-0,6	Orta şiddette ilişki
0,2-0,4	Zayıf ilişki
0-0,2	Çok zayıf ya da ilişki yok

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık (KVH), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki her 3 ölümden 1'ini ve Avrupa'da tüm ölümlerin% 45'ini oluşturan dünya çapında önde gelen ölüm nedenini oluşturmaktadır ve altta yatan ana patoloji aterosklerozdur. Aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesi nedensel olarak artmış kan lipid seviyeleri, yani hiperkolesterolemi ile ilişkilendirilmiştir (39). Sigara içme, yaş, fiziksel egzersiz eksikliği ve komorbiditeler gibi ek risk faktörleri de artmış KVH insidansı ile ilişkilidir; Bununla birlikte, önceki araştırmalar aterosklerozu lipoprotein kaynaklı bir hastalık olarak sağlam bir şekilde ortaya koymuştur (40-42). Ateroskleroz kronik inflammatuar bir durum olarak kabul edilmiştir (43-45). İnflammatuar süreçlerden dolayı, lipid düzeylerini hedefleyen tedaviler tüm hastalar için yeterli olmayabilir (46, 47). Bu nedenle, hala bir Kişiselleştirilmiş gereksinimleri karşılayabilecek ek terapötiklere olan ihtiyaç vardır ve altta yatan metabolik süreçlerin araştırılması yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi açısından önemli kabul edilebilir. Hücreler aterosklerotik koşullar altında, belirli amino asitler (AA'lar) ve metabolizmalarıyla ilişkili olabilecek farklı işlev bozuklukları sergileyebilmektedir (48). Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve kusurlu, çözülmeyen immün yanıtlarla karakterize, lipid ve immün hücre kaynaklı kronik inflammatuar süreçlerde L-Arginin (Arg), L-homoarjinin (hArg) ve L-triptofan (Trp) metabolizmaları da rol alır. Bu amino asitlerin endotelde olduğu kadar doğuştan gelen ve adaptif immün hücrelerde de immün regülasyonu etkilediği bilinmektedir (48). Arg, hArg ve Trp, bunların anahtar enzimleri ARG (arginaz), NOS (NO sentaz) ve IDO (indoleamin 2,3-dioksijenaz) ve bunların metabolitleri, aterosklerozda varsayılan terapötik hedefler olarak ileri sürülmüştür. İnflammatuar mekanizmlarda Arg, hArg ve Trp metabolizmasının nihayetinde yeni hedefli tedavileri uygulama rolünü açıklığa kavuşturmak için daha derinlemesine çalışmalar gerekmekte, akut koroner sendrom gibi acil durumlarda da amino asit metabolizmasının incelenmesi ve birer markıra dönüştürülmesi tanı ve tedavi sürelerini kısaltmada katkı sağlayabilir.

Bugüne kadar, yaklaşık 500 doğal olarak oluşan amino asit bilinmektedir ve bunlar arasında, genetik kodda yalnızca 20 standart amino asit görünmektedir. Tipik olarak, amino asitler, glikoz ve yağ asitlerine ek olarak önemli bir enerji kaynağı oluşturdıkları hücresel yollarda genellikle metabolitler veya ara maddeler olarak protein sentezi için temel bileşenler görevi görür. Tüm bu amino asitler metabolizma ve protein sentezi için önemli olsa da, son zamanlarda KAH ile ilişkisi ilgi uyandırmıştır.

Vücuttaki metabolik süreçlerin değerlendirilmesinde yatırım maliyetlerinin düşmesiyle hassas, hızlı ve referans olarak kabul edilen mass spektrometrik yöntem analizi ile amino asitler, açıl karnitinler, organik asitler ve bir çok metabolitin konsantrasyon ölçümü metabolik ve kronik hastalıkların araştırılmasında bir çok laboratuvarıda uygulanabilir hale gelmiş, metabolik olmayan sistemik hastalıkların patofizyolojik yollarının aydınlatılması için daha geniş bir çalışma alanı bulmuştur (49-51).

Acile başvuran AKS'li hastaların koroner darlık şiddetinin gösterilmesinde ve tedavisinde anjiyografi ile balon anjiyoplasti rutinde hala sık kullanılan bir yöntemdir (52-55). Anjiyografi sırasında koronerlerin darlık yüzdeleri tespit edilerek Syntax skoru ile ciddiyeti hakkında fikir edilebilir. Syntax skoru; koroner anjiyografi ile KAH' nın anatomik kapsamını; lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve karmaşıklık açısından karakterize eder. (35, 36). Koroner lezyonların karmaşıklığını evrelemek ve kompleks çok damarlı ve sol ana damar (LAD) hastalığı olanlarda en uygun revaskülarizasyon stratejisini belirlemek için kanıta dayalı kılavuzlar oluşturarak kullanılan anjiyografik bir sınıflandırma aracı olarak geliştirilmiştir (37). Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası sonucu da tahmin eder (38). Bu çalışmada kandaki amino asitlerin konsantrasyonlarının syntax skoru ile körele olup olmadığı 23'den yüksek olan hastalarda daha düşük seyredenlere göre amino asit düzeylerindeki farklılıkların araştırılması hedeflenmiştir.

Yapılan araştırmalar, Arg'nin hem kararlı durum hem de KVH dahil hastalık durumu koşullarının fizyolojisi ve patofizyolojisindeki önemini açıkça göstermiştir. Arg'nin vasküler fonksiyon ve tonus için anahtar bir metabolit olan NO'nun öncüsü olduğu düşünüldüğünde, Arg ve metabolizması kardiyovasküler araştırmalarda önemli bir ilgi uyandırmıştır. Pek çok araştırma endotelyuma bağımlı Arg etkilerine odaklanmış olsa da, son zamanlarda bağışıklık hücresi tepkilerini düzenlemek için endotelden bağımsız etkileri de bulunmaktadır (56, 57). Fizyolojik olarak vücut, Arg gereksinimlerini diyet ve ardından proteoliz yoluyla eksojen olarak veya üre döngüsü içinde de novo sentez yoluyla endojen olarak karşılayabilir. Arg metabolizması oldukça karmaşık bir reaksiyon dizisini temsil etse de, 3 anahtar yol, aterosklerozdaki rolünü oluşturmaya yardımcı olur.

İlk olarak, de novo sentez sırasında Arg, üre döngüsü içinde sitrülinden üretilir. Arg sentezi çoğunlukla karaciğerle sınırlı olsa da, Arg'yi sentezleyemeyen hücreler, Arg'yi talepleri için metabolize etmek için SLC7 (yüksek afiniteli katyonik amino asit taşıyıcı) ailesinin CAT (katyonik amino asit taşıyıcıları) yoluyla hücre dışı Arg'yi içe aktarabilir (58, 59). Alımdan sonra Arg, ARG (arginaz) veya NOS (NO sentaz) ile metabolize edilir. Önemli olarak, ARG, farklı ifade modellerine

sahip, üre döngüsünün bir parçası olarak işlev gördüğü karaciğerde ifade edilen ARG1 veya fonksiyonunun çözülmeden kaldığı böbrekte ifade edilen mitokondriyal ARG2 olarak 2 farklı izoformda bulunur (60). İnflamasyon sırasında, ARG1 ve iNOS ekspresyonu, INOS, IL (interlökin) -1, TNF- α (tümör nekroz faktörü α), IFN- γ (interferon γ) veya lipopolisakkaritler gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir. Bununla birlikte, ARG1 ekspresyonu, SLC7A'daki bir artışla çakışan IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 veya TGF (dönüştürücü büyüme faktörü) - β , 18-21 gibi anti-inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir (61, 62). Son olarak, Arg, kreatin biyosentezinde Arg'den ara guanidino asetik asit oluşumunu katalize eden ilk ve hız sınırlayıcı enzim olan AGAT (l-arginin: glisin amidinotransferaz) için bir substrat olarak hizmet eder ve dolayısıyla Arg, kreatin ve enerji metabolizmasında önemli bir öncü oluşturur (63, 64).

Arg'yi destekleyen uzun vadeli klinik çalışmalar, kardiyovasküler sonucu iyileştirmede başarısız olmuştur (65, 66). Koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı gibi çeşitli kardiyovasküler oluşumlarda oral Arg tedavisi, standart tedaviye eklendiğinde vasküler işlevi iyileştirmede (65-68). Arg standart tedavilere eklendiğinde boşuna çabalamanın ötesinde, Arg, daha yüksek enfarktüs sonrası mortalite ile bile ilişkilendirildi (69). Benzer bir randomizasyon çalışmasında, yüksek Arg seviyelerinin daha yüksek İskemik kalp hastalığı riski oluşturduğu tespit edildi (70). Bizim çalışmamızda da aterosklerozda azalma eğiliminde olan Arg seviyelerini destekler nitelikte, syntax skoru yüksek olan grupta anlamlı derece düşük saptandı. Aynı zamanda syntax skoru ile Arg arasında orta şiddette negatif korelasyon görüldü.

Klinik ve epidemiyolojik kanıtlar çeşitli enfeksiyöz, otoimmün ve habis hastalıkların yanı sıra duyudurum bozukluklarında, düşük triptofan seviyelerinin olduğunu göstermiştir. Aterosklerozun enflamatuvar hipotezi için ortaya çıkan kanıtlarla benzerlik göstermektedir. Plazma kynurenine / Trp oranının KVH'larında arttığı ve yerleşik KVH risk faktörleri ve subklinik ateroskleroz belirteçleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (71, 72). Stabil anjina pektorisli hastalarda kynurenine / Trp oranı, yerleşik kardiyovasküler risk belirteçlerinden bağımsız olarak MI ve mortalite gibi kardiyovasküler olaylarda önmlü bir prediktör olmaya adaydır (73, 74). Benzer şekilde, düşük Trp ve yüksek kynurenik asidi olan MI hastalarının, mortalite ve tekrarlayan MI açısından daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir (75). Trp metabolitlerinin CVD'de klinik biyobelirteçler olarak uygulama potansiyelini doğrulamak için gelecekteki derinlemesine çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir. Ayrıca, Trp metaboliti 3-HAA'nın (3-hydroksianthranilic acid) uygulanması, hem lipid metabolizmasını hem de vasküler inflamasyonu düzenleyerek farelerde lezyon boyutunu azaltmıştır (76). Aynı çizgide, Cole ve arkadaşları, ayrıca oral olarak aktif sentetik 3-HAA analog 3,

4-DAA (N- (3,4-dimethoxycinnamoyl) -anthranilic acid) proinflatuar sitokinlerin salınımını azaltmış ve aterosklerotik plak gelişimini engellemiştir (77). Bu çalışmada triptofan düzeyleri koroner arter tıkanıklığının şiddeti ile ilişki bulunamamıştır. AKS'un ateroskleroz patogenezi tamamlandıktan sonra yaygın koroner tıkanıklığında herhangi bir patolojik sürece etkin dahil olmadığı düşüncesindeyiz.

Son yıllarda, BCAA'ların (dallı zincirli amino asit) insülin direnci ile ilişkili olduğuna ve metabolik işlev bozukluğunun gelişimine yol açtığına dair artan kanıtlar vardır. Bazı çalışmalar BCAA'lar ve KAH risk faktörleri arasında bağımsız ilişkiler bulmuş olsa da; BCAA'ların KAH ile ilişkisini, kardiyovasküler olay riskini araştıran çok az çalışma vardır (78, 79). Shah ve arkadaşları hedeflenen metabolomikleri kullanarak BCAA'ların hem kısıtlı bir hasta kohortunda (OR = 1.36, $P = 0.02$) hem de daha geniş bir hasta kohortunda (OR = 1.20, P) KAH varlığı ile pozitif ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (78, 79). Bununla birlikte BCAA birikiminin KAH gelişimine, KAH'nın hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve BMI ile olan ilişkilerinden bağımsız olarak aracılık edebileceği hipotezini desteklenmektedir.

BCAA'lar temel amino asitlerdir, gıdalardan alınmaları gerekir. % 15-25'i BCAA'lardan oluşan diyet ile protein alımının artması dolaşımdaki BCAA'ların yükselmesine önemli ölçüde katkıda bulunabilir (80). Ek olarak; gözlemlenen kan amino asit modelleri, muhtemelen diyet kaynaklı amino asitlerin doğrudan bir yansıması değildir (81). McCormack ve arkadaşları; plazma BCAA seviyesinin insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca Wang ve arkadaşları; BCAA'ların insülin direnci ve diyabet riski ile olan ilişkilerinin protein tüketiminden etkilenmediğini belirtmiştir (82). Buna karşılık, bazı büyük ölçekli popülasyon çalışmaları, yüksek BCAA alımının daha düşük aşırı kilolu olma prevalansı ve azalmış diyabet riski ile anlamlı şekilde alakalı olduğunu ve bu sebeple plazma BCAA seviyeleri gözlemleriyle çeliştiğini göstermiştir (83, 84). Kardiyometabolik hastalık gelişimine sebep gösterilen yüksek plazma BCAA seviyelerinin; artan diyetle alımından çok, BCAA katabolizmasının engellenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

BCAA homeostaz bozuklukları; BCAA katabolik kusurlarından kaynaklanabilir ve bunlar, dallı zincirli aminotransferaz (BCAT), dallı zincirli alfa keto asit dehidrojenaz (BCKD) ve BCKD fosfataz gibi belirli enzimleri kodlayan genlerin anormal ekspresyonu ve aktivitesinden olabilir (85, 86). Birkaç çalışma, obez ve insüline dirençli kemirgenlerde BCAA katabolik enziminin aktivitesinin azaldığını bulmuştur (87, 88). Obez insanlarda bariatrik cerrahiye; BCKD enziminin artan

ekspresyonu ve belirgin şekilde azalmış BCAA seviyeleri izlemiştir (89). Ayrıca, hücre sinyalleşmesinin etkili aktivatörleri olarak, dolaşımdaki BCAA'lar, öncelikle mTOR yolağının sürekli uyarımı yoluyla, ancak muhtemelen aynı zamanda sıçan iskelet kaslarında JNK ve insülin reseptör substrat-1(IRS1) sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla direkt olarak insülin direncini artırabilir (90, 91).

Dünya çapında KAH'nın başlıca sebebi olan ateroskleroz, eksojen diyet faktörlerinden ciddi ölçüde etkilenir (92). Lipidler, bu enflamatuvar hastalığın başlangıcına diyetle neden olan ana faktörler olarak belirlenmiş olsa da; yeni veriler, erken aterojenezin ayırt edici özelliği olan makrofaj köpük hücre oluşumu sürecinde bazı spesifik amino asitlerin potansiyel bir rol aldığını göstermiştir. 20 amino asit sistematik analiz yoluyla; potansiyel antiaterojenik veya proaterojenik amino asitler olarak belirlendi. Örneğin; alanin, lösin glisin, sistein, glutamat ve glutamin, esas olarak hücre trigliserit metabolizmasının modülasyonu yoluyla makrofaj köpük hücre oluşumunu önemli ölçüde etkilemiştir (93). Dahası, insanlarda, farelerde ve kültürlenmiş makrofajlarda yapılan derinlemesine bir araştırma, lösinin; modifiye edilmiş makrofaj lipid metabolizmasının mitokondriyal solunumunu eşzamanlı olarak artırdığını ortaya çıkardı ve bu, lösinin makrofaj köpük hücre oluşumunu ve aterogenezi inhibe ettiği yeni metabolik mekanizmalar önererek önceki raporları güçlü bir şekilde desteklediğini ortaya koymuştur. Lösinin lipid metabolizması üzerindeki yararlı rolü ise hem yağlı karaciğer hastalıkları hem de ateroskleroz gelişiminin kilit bir özelliği olan doku lipid birikimini engelleme yeteneğine bağlıdır (93-98).

Son zamanlarda, metabolik homeostazdaki temel rolleri göz önüne alındığında, BCAA'nın etkilerinin önemli ölçüde organizmaların yıkım ve yapım durumlarına bağlı olduğu öne sürülmüştür (99). BCAA ile kardiyometabolik hastalık arasındaki korelasyon yaşa bağlı bulunmuştur ve genç erişkinlerde yaşlılardan daha belirgin olduğu açıktır (100). Enerji yoksunluğu/ homeostaz koşulları altında BCAA'nın glikoz alımını / insülin duyarlılığını artırabileceği önerildi. Bununla beraber, kronik aşırı enerji koşulları altında, BCAA yıkım metabolizması bozulur ve hem hücre içinde hem de dolaşımda BCAA ve ilgili metabolitlerinin birikimine neden olur ve böylece dolaşımdaki yüksek BCAA değerleri ile CVD arasındaki ilişkiyi açıklar (101). İlginç bir şekilde artan kanıtlar dolaşımdaki yüksek BCAA'nın diyet kaynaklarından ziyade bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanabileceği hipotezini meydana getirmiştir (102). Sonuç olarak, şimdiye kadarki mevcut verilerle beraber son bulgularımız göz önüne alındığında, spesifik amino asitlerin, özellikle BCAA lösin; aterojenezin korunmasında önemli bir görev alır. Amino asit açısından zengin diyet (çoğunlukla BCAA lösin ve glisin) alarak amino asit aterojenite koruması hakkındaki bilgilerimizi

geliştirmek için dokuya özgü nakavt fare modellerini kullanarak daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. BCAA ile KAH ilişkisini açıklayacak biyokimyasal metabolik yollar hala tam olarak açıklanamamıştır. Hem mevcut araştırmada hem de önceki çalışmalarda yüksek BCAA seviyelerinin KAH riski ile ilişkisi, DM varlığına göre ayarlandıktan sonra bile değişmeden kalmıştır, bu da BCAA ve KAH arasındaki ilişkinin tamamıyla insülin direnci tarafından yönlendirilemeyebileceğini düşündürmektedir (78, 79). Ayrıca Mels ve arkadaşları artan insülin salınımının, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde çeşitli proliferatif ve pro-aterojenik olayları uyaran aşırı büyümeyi teşvik eden bir sinyale yol açabileceğini bildirmiştir. (85, 103). Bizim çalışmamızda syntax skoru ile BCAA'ler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Aterosklerotik süreçlerin başlangıç aşamasında KAH gelişmesi ve tamamlanmasında kadar ki safhalarda BCAA'nın katkısı olsa da akut koroner sendrom geliştikten sonra herhangi bir rolü olmayabilir. Elde ettiğimiz verilere göre akut koroner sendromlu hastalarda darlık şiddetiyle BCAA'nın kan konsantrasyonları arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

Gözlemsel olarak, diyetle alınan glutamatın kalp-damar hastalığı ve risk faktörleri ile tutarsız ilişkileri vardır. Bunlara, inme mortalitesi ve kan basıncı ile ters bir ilişki ve KVH ile pozitif bir ilişki dahildir (104-107). Bununla birlikte, gözlemsel diyet çalışmalarının, sosyo-ekonomik konum, yaşam tarzı ve sağlık durumu gibi faktörlerin potansiyel kafa karışıklığı nedeniyle yorumlanması zordur.

Endokrin etkilere sahip olabilen aspartatın, iskemik kalp hastaları için faydalı olabileceği belirtilirken, glutamat ile iskemik kalp hastalığı arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (108).

Hidrofilik, bazik amino asitler, glutamat ve aspartat açısından zengin kardiyoplejik solüsyonlar, miyokardiyal korumayı ve sol ventrikül fonksiyonunu artırmıştır (109). Bu, reperfüzyonlu ve reperfüzyonsuz iskemiye içeren çeşitli hayvan preparatlarında gösterilmiştir. Yayınlanmış klinik veriler sınırlı olmakla birlikte, bu amino asitlerin miyokardiyal koruyucu özelliklere sahip olduğu iddiasını kuvvetle desteklemektedir (110-112). Belirli amino asitlerin iskemik veya reperfüzyon hasarını hafifletebileceği birkaç biyokimyasal mekanizma mevcuttur. Glutamat ve aspartat, iskemi ortamında tercih edilen miyokardiyal yakıtlar haline gelebilir. Ayrıca miyokardiyal amonyak üretimini azaltabilir ve sitoplazmik laktat seviyelerini düşürebilir, böylece glikolizi de inhibe edebilirler. Bazı amino asitler sitrik asit döngüsü için substrat haline gelebilir. Glutamat ve aspartat ayrıca indirgeyici eşdeğerleri sitoplazmadan, oksidatif fosforilasyon ve enerji

üretimi için gerekli olan mitokondriye taşır (113-116). Özcan ve arkadaşlarına göre, glutamat ve aspartatla zenginleştirilmiş soğuk kristaloid kardiyoplejinin miyokardiyal koruma üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görüşü bulunmaktadır (117). Bizim çalışmamızda aspartat ve glutamat düzeyleri syntax skoru daha yüksek olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Syntax skoru ile aspartat arasında zayıf pozitif korelasyon, glutamat arasında orta şiddette pozitif korelasyon bulunmaktadır. Bu artışın koroner tıkanmanın daha fazla olduğu hastalardaki yüksekliğinin vücut savunması ile ilişkili olmadığı kardiyak hücresel yıkımın organel düzeyinde daha fazla hasardan kaynaklanabileceği görüşündeyiz.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı, göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan toplam 298 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, serbest arjinin, sitrülün, ornitin plazma seviyeleri ve arjinin, asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve simetrik dimetilarjinin (SDMA) metillenmiş formunun, tandem kütle spektrometresi ile birleştirilmiş yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ölçümü yapılmış. Arjinin metabolizmasıyla ilişkili amino asitler veya arginin metilasyon indeksi (AMI, $[\text{arginin} + \text{sitrülün} + \text{ornitin}] / [\text{ADMA} + \text{SDMA}]$ oranı olarak tanımlanan) ve akut koroner olaylar arasındaki ilişkinin incelediği çalışmada, stabil angina pectoris grubunda ve akut koroner sendrom grubunda plazma ADMA düzeylerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Arjinin, ornitin, sitrülün düzeyleri akut koroner sendromda hastalarında stabil anjina pectoris hastalarından daha düşük konsantrasyonda tespit edilmiştir. AMI, 2 grup arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon, AMI'nin koroner arter hastalığı olan hastalarda akut koroner olayların bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. AMI'nin, koroner arter hastalığı popülasyonunda akut koroner olayların bağımsız bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (118). Miyazaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan sitrülün düzeyi koroner arter hastalığı olanlarda, sağlıklılara göre daha yüksek, akut koroner sendromlu hastalarda, koroner hastalığı olanlardan daha yüksek tespit edilmiştir (119). Bizim çalışmamızda sitrülün düzeyi koroner arter şiddetinin arttığı durumda azalmıştır. Çalışmamızda sitrülün, Zang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer, Miyazaki'nin çalışmasına ters bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızda AKS de devreye giren koagülasyon kaskadında trombüse katkı yaparak tüketilme durumu olabilir.

Ornitin düzeyi syntax skoru daha yüksek olanda anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Miyazaki ve arkadaşlarının çalışmasında da sağlıklı bireylere göre AKS'li hastalarda ornitin yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Syntax skoru yüksek olanlarda koroner arterlerde daha yaygın trombüslerin görülmesi, ornitin yüksekliği ile de ilişkili olabilir. Hiperornitineminin görüldüğü üre siklus defektinde hiperkoagülopatinin de eşlik ettiği bildirilmiştir

(120). Ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği, en yaygın üre döngüsü kusurudur. Tromboembolik komplikasyonların ilişkilendirildiği vaka sunumu bildirilmiştir (121). Vasküler tromboz geliştiren neonatal başlangıçlı OTC eksikliği olan dört hastayı tanımlanmıştır. Bir hastada arteriyel tromboz; diğerlerinde venöz tromboz gelişmiştir. Bu hastalarda ornitin seviyelerinin yüksekliğinin yanında, düşük plazma arginin seviyeleri gözlenmiştir. Arginin eksikliği ve ortaya çıkan nitrik oksit yetersizliği trombotik riske katkıda bulunabilir. Ornitin düzeyinin artışının yanında bizim çalışmamızda arjinin seviyelerindeki düşmede trombozisin yaygınlığıyla ilişkili olabilir. Koroner tıkanıklığı yaygın yüksek syntax skorlu hastaların daha yüksek ornitin yüksekliği hücresel yıkımın fazla olmasıyla da ilişkili olabilir.

Serin ve glisin ara dönüşümü ve metilenetetrahidrofolat dehidrojenaz 1 (MTHFD1) aracılı 1-karbon transferi, 1-karbon metabolizması için metil gruplarının ana kaynaklarıdır. Son zamanlarda, plazma glisin ve MTHFD1'deki yaygın bir polimorfizm, akut miyokardiyal enfarktüs (AMI) riski ile ilişkilendirilmiştir (122). Stabil anjina pektoris için koroner anjiyografiye giren WENBIT (Batı Norveç B Vitamini Müdahale Denemesi) toplam 2571 katılımcı üzerinde çalışılmış ve fonksiyonel MTHFD1 polimorfizminde (rs2236225 ve rs1076991) AMI riski ile plazma serin ve glisin konsantrasyonlarının ilişkileri Cox regresyon modellerinde araştırılmıştır (122). Ortalama 4.7 yıllık takip süresi boyunca 212 hasta (% 8.2) bir AMI yaşamıştır. Yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış analizlerde, plazma glisin ($P < 0.01$), AMI ile genel bir ilişki göstermiştir. Serin düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, MTHFD1 rs2236225 polimorfizminin hem plazma serin hem de glisin ile etkileşimleri gözlenmiştir. Düşük plazma serin ve glisin, rs2236225 minör A aleli taşıyan hastalarda artmış AMI riski ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, düşük plazma glisin, rs1076991 CC genotip taşıyıcılarında AMI ile daha güçlü risk ilişkisi göstermiştir, ancak minör T aleli taşıyan hastalarda daha zayıf ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda syntax skoru yüksek olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek glisin ve serin düzeyi tespit edilmiştir. Ding ve arkadaşlarının çalışmasıyla bulgularımız arasındaki ters ilişki çalışmamızdaki hastalarda MTHFR mutasyonunun dahil edilememesi olabilir.

Glisin, antioksidatif reaksiyonlarda, pürin sentezinde ve kollajen oluşumunda rol oynayan bir amino asittir. Birkaç çalışma, glisinin obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitus ile ters ilişkisini göstermektedir (123). Ding ve arkadaşları, plazma glisin düzeyi ile şüpheli stabil anjina pektoris olan hastalarda AMI riskini ters orantılı bulmuştur. Bu ilişki, apolipoprotein B, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol veya apolipoprotein A-1 seviyeleri olan hastalarda daha güçlü tespit edilmiştir (123). Bizim çalışmamızda koroner tıkanıklığın yaygınlığı ile glisin düzeylerinde daha fazla

yükselmenin olduğu tespit edilmiştir. Yaygın trombozise bağı olarak kalp kas hücre harabiyetinin artması kollajende bolca bulunan glisin amin asidinin kana daha fazla geçmesine neden olmuş olabilir.

Kan treonin düzeyinin akut koroner sendromda koroner arter tıkanıklığının şiddeti ile ilişki olabileceğine dair herhangi bir çalışma yoktur. Treonin düzeyi syntax skoru 22 üzerinde olan AKS'li hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı zamanda syntax ile orta şiddette korelasyon bulunmuştur. Hastaların syntax skoru artmasıyla treonin düzeyleri de artmaktadır. Buradaki artışın iskemiye sekonder mi, yoksa trombozun yaygınlığı ile trombüsten salınan treoninlerden mi kaynaklandığı ileri araştırma gerektirir. Treonin amino asidinin koagülasyonu kolaylaştırması ve katkı sunması da yeni bir araştırma konusu olabilir.

Sarkozin ve alfa aminoadipik asit düzeyleri koroner arter yaygınlığının artmasıyla anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu amino asitlerin bu tür bir çalışmada daha önce kullanılmamış olması ve metabolik yollardaki rollerinin tam açıklanmış olmaması nedeniyle patofizyolojik sürece nasıl katıldığı sunduğu hakkında tez üretebilmeyi pek mümkün kılmamaktadır. Trombüsün yaygınlaşması ile bu amino asitlerin azalması trombotik olaya katkı sunarak tüketilmiş olabileceği görüşüne bir ipucu olabilir.

Bu çalışmada serotonin düzeyi koroner arter tıkanıklığı yaygınlığı artmış yüksek syntax skorlu hastalarda yaklaşık 8 kat daha yüksek görülmüştür. Han ve arkadaşlarının çalışmasında perkutanöz koroner anjiyografi uygulanan hastalarda serum serotonin düzeyi, AKS'li hastalarda kronik stabil anjinası olan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiş (124). Serotonin (5HT) trombosit aktivasyonunu, agregasyonunu ve trombozu etkiler (125-127). 5HT'nin ayrıca sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde vazokonstriksiyonu indükleyerek önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (128-130). Koroner trombozun yaygınlaştığı hastalarda 8 kat artan serotonin, AKS'li hastalarda daha güçlü ve sürekli trombosit inhibisyonuna ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç, serotoninin trombosit aktivitesi için yeni bir kardiyak biyobelirteç olarak ve terapötik bir hedef olarak rolüne ilişkin gelecekteki çalışmalara rehberlik edebilir.

Bu çalışmada arjinin, aspartat, sitrülün, glutamat, glisin, histidin, ornitin, serin treonin, alfa aminoadipik asit, sarkozin, serotonin amino asitlerinin dışındaki diğer amino asit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Çalışma sonuçlarının başka çalışmalarda elde edilen verilerle ters

ilişkisinin olması, çalışmadaki hasta sayısının azlığına bağlanabilir. Ayrıca trombotik süreçleri hızlandıran genetik trombofilik durumların tespiti zor ve pahalı olduğundan trombozun yaygın olduğu hastalardaki genetik varyasyonlar ve bunların amino asit metabolik yollarına etkisi sonuçlarda sapmaya ve ters ilişkiye neden olmuş olabilir. Bu faktörlerin bu çalışmanın limitasyonu olabileceği düşüncesindeyiz.



6. SONUÇLAR

Arjinin, aspartat, sitrülin, glutamat, glisin, histidin, ornitin, serin treonin, alfa aminoadipik asit, sarkozin, serotonin amino asitlerinin kan konsantrasyonları koroner arter tıkanıklığı yaygın, syntax skoru 22'nin üzeri olan akut koroner sendromlu hastalarda anlamlı düzeyde değişkenlik göstermiştir. Bu amino asitlerin önemli bir kısmının kan düzeyi, koroner arter tıkanıklığının şiddetini ve yaygınlığını gösterecek şekilde korelasyon göstermiştir. Bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla ters ilişkinin tespit edilmesinin nedeni, çalışma dizaynlarının farklılığı ve bu çalışmadaki trombofilik genetik varyasyonların bilinmemesidir. Pıhtılaşma kaskadının devreye girdikten sonra iskemi sonucu kalp dokusunun beslenememesi, aynı zamanda trombüsün daha yaygın hale geldikçe, doku harabiyetinin artmasıyla amino asitlerin de salınması, artış nedeninin trombozun yaygınlığına katkı sağlayan bir faktör m  yoksa yıkım sonrası açığa çıkararak doku yıkımını gösteren bir indikatör m  olduğunu tespit etmeyi zorlaştırmıştır. Amino asitlerin her dokuda bulunması farklı hastalıklarda benzer sonuçların çıkmasına neden olsa da amino asitlerin bir bütün olarak, profilinin çıkarılarak değerlendirilmesi daha faydalı olabilir. Kütle spektrometre cihazlarının daha yaygın ve otomatize edilmiş düzeyde geliştirilerek, acil servislerde anjiyografi öncesi klinisyenlere koroner arter tıkanıklık şiddeti hakkında bilgi veren araçlar haline gelmesi yakın zamanda pek mümkün görünmese de, bu çalışmadan elde edilen veriler akut koroner sendromda koroner tıkanıklığın yaygınlığının tespitinde amino asitlerin de rolü olabileceği tezi hakkında gelecekteki araştırmacıların çalışmalarına katkı sağlayabileceği ve kardiyovasküler hastalıkların araştırıldığı  alışmalar için yeni fikirlerin ortaya atılmasında bir rehber olabileceği g r ş ndeeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):72-82.
2. Nicholson JK, Wilson ID. Understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003;2(8):668-76.
3. Grajeda-Iglesias C, Aviram M. Specific amino acids affect cardiovascular diseases and atherogenesis via protection against macrophage foam cell formation. *Rambam Maimonides medical journal*. 2018;9(3): sayfa no
4. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC; 2020;
5. Maleki A, Ghanavati R, Montazeri M, Forughi S, Nabatchi B. Prevalence of Coronary Artery Disease and the Associated Risk Factors in the Adult Population of Borujerd City, Iran. *The journal of Tehran Heart Center*. 2019;14(1):1-5.
6. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(6):5375-6.
7. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):16812-23.
8. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association *Circulation*. 2018;137(12):67-492.
9. Regmi M, Siccardi MA. Coronary Artery Disease Prevention. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2019;
10. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
11. Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000prime reports*. 2015;7:8-9.
12. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(2):77-86.
13. Ford TJ, Berry C, De Bruyne B, Yong ASC, Barlis P, Fearon WF, et al. Physiological Predictors of Acute Coronary Syndromes: Emerging Insights From the Plaque to the Vulnerable Patient. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(24):2539-47.

14. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-2.
15. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2388-98.
16. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
17. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):38-360.
18. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2349-58.
19. Gertler MM, Garn SM, White PD. Young candidates for coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*. 1951;147(7):621-5.
20. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(15):1041-6.
21. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen N, Marenberg M, Yashin A, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *Journal of internal medicine*. 2002;252(3):247-54.
22. Won H-H, Natarajan P, Dobbyn A, Jordan DM, Roussos P, Lage K, et al. Disproportionate contributions of select genomic compartments and cell types to genetic risk for coronary artery disease. *PLoS Genet*. 2015;11(10):1005622-3.
23. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*. 2004;291(18):2204-11.
24. Murabito JM, Pencina MJ, Nam B-H, D'Agostino RB, Wang TJ, Lloyd-Jones D, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *Jama*. 2005;294(24):3117-23.
25. Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nature Reviews Genetics*. 2006;7(3):163-73.

26. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(10):177-232.
27. Regmi M, Siccardi MA. Coronary Artery Disease Prevention. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC; 2020;
28. Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124(22):2458-73.
29. LaPelusa A, Kaushik R. Physiology, Proteins. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020;
30. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino acids*. 2009;37(1):1-17.
31. Lopez MJ, Mohiuddin SS. Biochemistry, Essential Amino Acids. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020;
32. De Koning T. Amino acid synthesis deficiencies. *Handbook of Clinical Neurology*. 113: Elsevier; 2013; 1775-83.
33. Bhagavan NV, Ha C-E. Chapter 3 - Amino Acids. In: Bhagavan NV, Ha C-E, editors. *Essentials of Medical Biochemistry (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2015; 21-9.
34. Meister A. *Biochemistry of the amino acids*: Elsevier; 2012;
35. Van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, Testa L, Porto I, Neubauer S, et al. The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology*. 2009;135(1):60-5.
36. Kundu A, Sardar P, O'Day K, Chatterjee S, Owan T, Dawn Abbott J. SYNTAX Score and Outcomes of Coronary Revascularization in Diabetic Patients. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(5):28-9.
37. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
38. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):961-72.

39. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Annals of epidemiology*. 1992;2(1-2):23-8.
40. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current opinion in lipidology*. 2016;27(5):473-83.
41. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
42. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104(4):503-16.
43. Page MM, Watts GF. PCSK9 in context: A contemporary review of an important biological target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(2):270-82.
44. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clinical therapeutics*. 2013;35(8):1082-98.
45. Tolani S, Pagler TA, Murphy AJ, Bochem AE, Abramowicz S, Welch C, et al. Hypercholesterolemia and reduced HDL-C promote hematopoietic stem cell proliferation and monocytosis: studies in mice and FH children. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):79-85.
46. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44.
47. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016;76(12):1175-90.
48. Nitz K, Lacy M, Atzler DJA, thrombosis, biology v. Amino acids and their metabolism in atherosclerosis. 2019;39(3):319-30.
49. Newsholme P, Bender K, Kiely A, Brennan LJBST. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. 2007;35(5):1180-6.
50. Combs JA, DeNicola GMJC. The non-essential amino acid cysteine becomes essential for tumor proliferation and survival. 2019;11(5):678-9.
51. Holeček MJN, metabolism. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. 2018;15(1):1-12.
52. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati AJTL. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. 2017;390(10096):781-92.

53. Takayama T, Hiro T, Hirayama AJCJ. Is Angioplasty Able to Become the Gold Standard of Treatment Beyond Bypass Surgery for Patients With Multivessel Coronary Artery Disease?—Therapeutic Strategies for 3-Vessel Coronary Artery Disease: OPCAB vs PCI (PCI-Side)—. 2010;1011060972
54. Astin F, Closs SJ, McLenachan J, Hunter S, Priestley CJJoAN. Primary angioplasty for heart attack: mismatch between expectations and reality? 2009;65(1):72-83.
55. Conrad MF, Kang J, Cambria RP, Brewster DC, Watkins MT, Kwolek CJ, et al. Intrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. 2009;50(4):799-805.
56. Cannon RO, 3rd. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. Clinical chemistry. 1998;44(8 Pt 2):1809-19.
57. Gornik HL, Creager MA. Arginine and endothelial and vascular health. The Journal of nutrition. 2004;134(10):2880-7.
58. Shima Y, Maeda T, Aizawa S, Tsuboi I, Kobayashi D, Kato R, et al. L-arginine import via cationic amino acid transporter CAT1 is essential for both differentiation and proliferation of erythrocytes. Blood. 2006;107(4):1352-6.
59. Singh K, Coburn LA, Barry DP, Boucher JL, Chaturvedi R, Wilson KT. L-arginine uptake by cationic amino acid transporter 2 is essential for colonic epithelial cell restitution. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2012;302(9):1061-73.
60. Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. Biochimica et biophysica acta. 1999;1411(2-3):334-50.
61. Hammermann R, Dreissig MD, Mössner J, Fuhrmann M, Berrino L, Göthert M, et al. Nuclear factor-kappaB mediates simultaneous induction of inducible nitric-oxide synthase and Up-regulation of the cationic amino acid transporter CAT-2B in rat alveolar macrophages. Molecular pharmacology. 2000;58(6):1294-302.
62. Lin WC, Tsai PS, Huang CJ. Catecholamines' enhancement of inducible nitric oxide synthase-induced nitric oxide biosynthesis involves CAT-1 and CAT-2A. Anesthesia and analgesia. 2005;101(1):226-32.
63. Morris SM, Jr. Enzymes of arginine metabolism. The Journal of nutrition. 2004;134(10):2743-7.
64. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiological reviews. 2000;80(3):1107-213.

65. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Schenke WH, Kirby M, Csako G, et al. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation*. 2000;101(18):2160-4.
66. Wilson AM, Harada R, Nair N, Balasubramanian N, Cooke JP. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation*. 2007;116(2):188-95.
67. Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, Szpajer M, Janik K, Gniot J, et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiologia polska*. 2005;62(5):421-7.
68. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8782-8783):1546-50.
69. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *Jama*. 2006;295(1):58-64.
70. Au Yeung SL, Lin SL, Lam HS, Schooling CM. Effect of L-arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine on ischemic heart disease risk: A Mendelian randomization study. *American heart journal*. 2016;182:54-61.
71. Wirleitner B, Rudzite V, Neutrauer G, Murr C, Kalnins U, Erglis A, et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *European journal of clinical investigation*. 2003;33(7):550-4.
72. Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Oja SS, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clinical and experimental immunology*. 2007;148(1):106-11.
73. Pedersen ER, Midttun Ø, Ueland PM, Schartum-Hansen H, Seifert R, Igland J, et al. Systemic markers of interferon- γ -mediated immune activation and long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(3):698-704.
74. Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJ, Ueland PM, Strand E, Svingen GF, et al. Associations of plasma kynurenines with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(2):455-62.
75. Heldal K, Midtvedt KJD, aging. Managing transplant rejection in the elderly: the benefits of less aggressive immunosuppressive regimens. 2013;30(7):459-66.

76. Zhang L, Ovchinnikova O, Jönsson A, Lundberg AM, Berg M, Hansson GK, et al. The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid lowers plasma lipids and decreases atherosclerosis in hypercholesterolaemic mice. 2012;33(16):2025-34.
77. Cole JE, Astola N, Cribbs AP, Goddard ME, Park I, Green P, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development. 2015;112(42):13033-8.
78. Bhattacharya S, Granger CB, Craig D, Haynes C, Bain J, Stevens RD, et al. Validation of the association between a branched chain amino acid metabolite profile and extremes of coronary artery disease in patients referred for cardiac catheterization. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):191-6.
79. Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Crosslin DR, Haynes C, et al. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(2):207-14.
80. Layman DK. The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *The Journal of nutrition*. 2003;133(1):261-7.
81. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric obesity*. 2013;8(1):52-61.
82. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature medicine*. 2011;17(4):448-53.
83. Qin LQ, Xun P, Bujnowski D, Daviglius ML, Van Horn L, Stamler J, et al. Higher branched-chain amino acid intake is associated with a lower prevalence of being overweight or obese in middle-aged East Asian and Western adults. *The Journal of nutrition*. 2011;141(2):249-54.
84. Nagata C, Nakamura K, Wada K, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community: the Takayama study. *American journal of epidemiology*. 2013;178(8):1226-32.
85. Mels C, Schutte A, Schutte R, Huisman H, Smith W, Fourie C, et al. The link between vascular deterioration and branched chain amino acids in a population with high glycated haemoglobin: the SABPA study. *Amino acids*. 2013;45(6):1405-13.
86. O'Connell TM. The complex role of branched chain amino acids in diabetes and cancer. *Metabolites*. 2013;3(4):931-45.
87. She P, Van Horn C, Reid T, Hutson SM, Cooney RN, Lynch CJ. Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;

88. Doisaki M, Katano Y, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, et al. Regulation of hepatic branched-chain α -keto acid dehydrogenase kinase in a rat model for type 2 diabetes mellitus at different stages of the disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;393(2):303-7.
89. Laferrière B, Reilly D, Arias S, Swerdlow N, Gorroochurn P, Bawa B, et al. Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Science translational medicine*. 2011;3(80):80-2.
90. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell metabolism*. 2009;9(4):311-26.
91. Patti M-E, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(7):1519-29.
92. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):320-8.
93. Rom O, Grajeda-Iglesias C, Najjar M, Abu-Saleh N, Volkova N, Dar DE, et al. Atherogenicity of amino acids in the lipid-laden macrophage model system in vitro and in atherosclerotic mice: a key role for triglyceride metabolism. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2017;45:24-38.
94. Honda T, Ishigami M, Luo F, Lingyun M, Ishizu Y, Kuzuya T, et al. Branched-chain amino acids alleviate hepatic steatosis and liver injury in choline-deficient high-fat diet induced NASH mice. *Metabolism*. 2017;69:177-87.
95. Jiao J, Han S-F, Zhang W, Xu J-Y, Tong X, Yin X-B, et al. Chronic leucine supplementation improves lipid metabolism in C57BL/6J mice fed with a high-fat/cholesterol diet. *Food & nutrition research*. 2016;60(1):31304-5.
96. Zhao Y, Dai X-y, Zhou Z, Zhao G-x, Wang X, Xu M-j. Leucine supplementation via drinking water reduces atherosclerotic lesions in apoE null mice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016;37(2):196-203.
97. Bruckbauer A, Banerjee J, Cao Q, Cui X, Jing J, Zha L, et al. Leucine-nicotinic acid synergy stimulates AMPK/Sirt1 signaling and regulates lipid metabolism and lifespan in *Caenorhabditis elegans*, and hyperlipidemia and atherosclerosis in mice. *American journal of cardiovascular disease*. 2017;7(2):33-4.
98. Grajeda-Iglesias C, Rom O, Hamoud S, Volkova N, Hayek T, Abu-Saleh N, et al. Leucine supplementation attenuates macrophage foam-cell formation: Studies in humans, mice, and cultured macrophages. *Biofactors*. 2018;44(3):245-62.

99. Bifari F, Nisoli E. Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view. *British journal of pharmacology*. 2017;174(11):1366-77.
100. Sun L, Hu C, Yang R, Lv Y, Yuan H, Liang Q, et al. Association of circulating branched-chain amino acids with cardiometabolic traits differs between adults and the oldest-old. *Oncotarget*. 2017;8(51):88882.
101. Gannon NP, Schnuck JK, Vaughan RA. BCAA metabolism and insulin sensitivity—Dysregulated by metabolic status? *Molecular nutrition & food research*. 2018;62(6):1700756-7.
102. Pedersen H, Gudmundsdottir V, Nielsen H, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen B, et al. Consortium M. Kristiansen K, Brix S, Raes J, Wang J, Hansen T, Bork P, Brunak S, Oresic M, Ehrlich SD, Pedersen O. 2016:376-81.
103. Madonna R, De Caterina R. Atherogenesis and diabetes: focus on insulin resistance and hyperinsulinemia. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012;4(65):309-13.
104. Nagata C, Wada K, Tamura T, Kawachi T, Konishi K, Tsuji M, et al. Dietary intakes of glutamic acid and glycine are associated with stroke mortality in Japanese adults. 2015;145(4):720-8.
105. Macronutrients M. Glutamic Acid, the Main Dietary Amino Acid, and Blood Pressure. 2009;
106. Zheng Y, Hu FB, Ruiz-Canela M, Clish CB, Dennis C, Salas-Salvado J, et al. Metabolites of glutamate metabolism are associated with incident cardiovascular events in the PREDIMED PREvencion con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) Trial. 2016;5(9):3755-6.
107. Ma W, Heianza Y, Huang T, Wang T, Sun D, Zheng Y, et al. Dietary glutamine, glutamate and mortality: two large prospective studies in US men and women. 2018;47(1):311-20.
108. Zhao JV, Kwok MK, Schooling CMJTL. Effect of glutamate and aspartate on ischaemic heart disease, blood pressure, and diabetes: a Mendelian randomisation study. 2018;392:23-4.
109. Arsenian MJCC. Potential cardiovascular applications of glutamate, aspartate, and other amino acids. 1998;21(9):620-4.
110. Svedjeholm R, Ekroth R, Joachimsson P, Ronquist G, Svensson S, Tydén HJTJot, et al. Myocardial uptake of amino acids and other substrates in relation to myocardial oxygen consumption four hours after cardiac operations. 1991;101(4):688-94.
111. Taegtmeyer H, Peterson M, Ragavan V, Ferguson A, Lesch MJJoBC. De novo alanine synthesis in isolated oxygen-deprived rabbit myocardium. 1977;252(14):5010-8.

112. Gailis L, Benmouyal EJCjob. Endogenous alanine, glutamate, aspartate, and glutamine in the perfused guinea-pig heart: effect of substrates and cardioactive agents. 1973;51(1):11-20.
113. Veitch K, Hombroeckx A, Caucheteux D, Pouleur H, Hue LBJ. Global ischaemia induces a biphasic response of the mitochondrial respiratory chain. Anoxic pre-perfusion protects against ischaemic damage. 1992;281(3):709-15.
114. Berkowitz S, Perille T, Lesch M, editors. Anaerobic Amino-Acid Metabolism As A Potential-Energy Source In Mammalian Heart. Clinical Research; 1978: Slack Inc 6900 Grove Rd, Thorofare, NJ 08086 **Baskı yılı**
115. Mudge G, Mills R, Taegtmeier H, Gorlin R, Lesch MJTJoci. Alterations of myocardial amino acid metabolism in chronic ischemic heart disease. 1976;58(5):1185-92.
116. Thomassen A, Nielsen T, Bagger J, Henningsen PJCS. Myocardial exchanges of glutamate, alanine and citrate in controls and patients with coronary artery disease. 1983;64(1):33-40.
117. Ozcan V, Beşoğlu Y, Tünerir B, Dernek S, Erden T, Ozdemir C, et al. [The effect of glutamate and aspartate on myocardial protection at cardiopulmonary bypass]. Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2004;4(2):114-9.
118. Zhang S, Zhang S, Wang H, Wu W, Ye YJM. Arginine methylation dysfunction increased risk of acute coronary syndrome in coronary artery disease population: a case-control study. 2017;96(7):
119. Miyazaki K, Masaki N, Adachi TJVF. Arginine deficiency measured by global arginine bioavailability ratio in patients with acute coronary syndrome. 2018;2(2):80-7.
120. Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, et al. Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: a previously unrecognized complication. Pediatrics. 2013;131(1):327-30.
121. Venkateswaran L, Scaglia F, McLin V, Hertel P, Shchelochkov OA, Karpen S, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency: a possible risk factor for thrombosis. 2009;53(1):100-2.
122. Ding Y, Pedersen ER, Svingen GF, Helgeland Ø, Gregory JF, Løland KH, et al. Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 polymorphisms modify the associations of plasma glycine and serine with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris in WENBIT (Western Norway B Vitamin intervention trial). 2016;9(6):541-7.
123. Ding Y, Svingen GF, Pedersen ER, Gregory JF, Ueland PM, Tell GS, et al. Plasma glycine and risk of acute myocardial infarction in patients with suspected stable angina pectoris. 2015;5(1):2621-2.

- 124.** Han D, Choi JH, Kim S, Park SM, Shin DG, Kang M-K, et al. Changes in serum serotonin levels in patients with acute coronary syndrome and stable angina undergoing percutaneous coronary intervention. 2020;48(12):300060520970104
- 125.** Rapport MM, Green A, Page IHJBC. Serum vasoconstrictor (serotonin). 1949;176:1243-51.
- 126.** Golino P, Ashton J, Buja L, Rosolowsky M, Taylor A, McNatt J, et al. Local platelet activation causes vasoconstriction of large epicardial canine coronary arteries in vivo. Thromboxane A2 and serotonin are possible mediators. 1989;79(1):154-66.
- 127.** Li N, Wallen N, Ladjevardi M, Hjemdahl PJBc, haemostasis faiji, thrombosis. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. 1997;8(8):517-23.
- 128.** Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, Abe M, Tabara Y, Nagai T, et al. Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. 2006;29(4):227-32.
- 129.** Frishman WH, Grewall PJAom. Serotonin and the heart. 2000;32(3):195-209.
- 130.** Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JEJC. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. 1999;100(5):483-9.

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme tarihi: 16-Nis-2021 14:58 +03

NUMARA: 056086496

Kaldıra Sayısı: 11423

Gönderildi: 1

KORONER ARTER HASTALIĞI
CİDDİYETİ İLE KAN AMİNO ASİT
DÜZEYİ İLİŞKİSİ Melek Alan
tarafından

Benzerlik Endeksi

%9

Kaynağa göre Benzerlik

İnternet Sources: %7

Yayınlar: %2

Öğrenci Ödevleri: %5

1% match (27-Kas-2020 tarihli internet)
<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/53877>

1% match (02-May-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
Sınıf: MEHMET ENES
Ödev: MEHMET ENES
Ödev Numarası: [1123498397](#)

< 1% match (09-Nis-2020 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Süleyman Demirel University on 2020-04-09](#)

< 1% match (08-Şub-2018 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Gaziantep Üniversitesi on 2018-02-08](#)

< 1% match (17-Ara-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi on 2019-12-17](#)

< 1% match (14-Tem-2015 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Eastern Mediterranean University on 2015-07-14](#)

< 1% match (10-Ara-2020 tarihli internet)
<https://www.pytunerbas.com.tr/amino-asitler-ve-proteinler/>

< 1% match (03-Nis-2021 tarihli internet)
<http://abakus.inonu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11516/18496/Tec%20Dovyas%24%81.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (28-Oca-2021 tarihli internet)
<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/506813>

< 1% match (10-Nis-2020 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Harran Üniversitesi on 2020-04-10](#)

< 1% match (14-May-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
Sınıf: Ömer uluca
Ödev: tez
Ödev Numarası: [1130275673](#)

< 1% match (19-Şub-2021 tarihli internet)
<https://reportori.uniro.hr/oladoca/object/object/4642/datastream/PDF>

< 1% match (17-Kas-2020 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Gaziantep Üniversitesi on 2020-11-17](#)

< 1% match (25-Oca-2021 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Ankara University on 2021-01-25](#)

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015
< 1% match (02-Oca-2020 tarihi internet) https://www.scribd.com/document/401376540/1-kongresi-kitabi-pdf
< 1% match (23-May-2020 tarihi internet) https://www.usp.br/brasilia/diagnostico/5/5132/bde-12032013-164939/pt-br.pdf
< 1% match (26-Nis-2019 tarihi internet) http://hastaliklarveumman.blogspot.com/2015/11/kalp-damarlar.html
< 1% match (10-Ağu-2020 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Harran Üniversitesi on 2020-08-10
< 1% match (21-Ara-2020 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Balıkesir University on 2020-12-21
< 1% match (17-Tem-2018 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University on 2018-07-17
< 1% match (10-May-2020 tarihi internet) http://docs.new.edu.tr/library/6796649157.pdf
< 1% match (20-Oca-2021 tarihi internet) https://www.alliedacademies.org/articles/comparative-study-of-different-phytomolecules-acting-on-trbc-to-treat-rheumatoid-arthritis-10694.html
< 1% match (21-Tem-2019 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Uludağ University on 2019-07-22
< 1% match (23-Tem-2020 tarihi internet) http://www.opnaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/4765/10208523.pdf?isAllowed=y&sequence=1
< 1% match (04-Nis-2021 tarihi internet) https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1017620
< 1% match (08-Ara-2020 tarihi internet) https://suplementanalogical.com/bcaa-da-il-cincir-amino-asitleri-nedir/
< 1% match (08-Mar-2013 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Çanakkale Onsekiz Mart University on 2013-03-08
< 1% match (01-Oca-2019 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Çanakkale Onsekiz Mart University on 2019-01-01
< 1% match (17-Kas-2020 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Harran Üniversitesi on 2020-11-17
< 1% match (26-Eyl-2019 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Marmara University on 2019-09-26
< 1% match (24-Oca-2019 tarihi öğrenci ödevleri) Submitted to Marmara University on 2019-01-24
< 1% match (13-Nis-2021 tarihi internet) https://www.acarindex.com/pdf/acarindex-1629-3743.pdf
< 1% match (05-Kas-2017 tarihi internet) https://profdoc.um.ac.tr/articles/a/1045638.pdf
< 1% match (24-Tem-2019 tarihi internet) http://iafaw2019.iafaw.org/public/documents/iafaw2019-tam-metin.pdf
< 1% match (15-Haz-2019 tarihi internet) http://dspace.baskent.edu.tr/bitstream/handle/11727/2533/10101071.pdf?isAllowed=y&sequence=1
< 1% match (10-Mar-2021 tarihi internet)

16.04.2021

Türkin

https://dokuman.ruh/textbook-of-natural-medicine-2-volume-set-5th-edition-0323523420-9780323523424-9780323523790.html
< 1% match (02-Şub-2021 tarihli internet) https://dergiark.org.tr/tr/download/article-file/1135778
< 1% match (07-Ara-2019 tarihli internet) https://ej-eb.info/1201088186/14
< 1% match (05-Oca-2021 tarihli internet) http://repositorio.utfr.edu.br/jspui/handle/1/23652
< 1% match (27-Tem-2020 tarihli internet) https://www.iosr.com/v/94615/sk-nk-here-freelasyonlar-atoma-tesli-sitmetri-tabani?language=Turkish
< 1% match (13-Kas-2020 tarihli internet) https://www.sakubmadj.org.tr-tr/search-article-makale-arama-arastirma-makalesi/
< 1% match (20-Şub-2021 tarihli internet) http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/4157?show=full
< 1% match (12-Mar-2021 tarihli internet) http://kbb.dergisi.org/pdf/pdf_TKR_348.pdf
< 1% match (14-Nis-2021 tarihli internet) https://www.acarindex.com/doi/10.22424/224-236.pdf
< 1% match (03-Tem-2019 tarihli internet) https://www.sirmasdrich.com/nabazon/search?N=08&focus=product&interface=All&lang=en&mode=partial&maxRange=40&lon=105&term=atomic+tabasrion
< 1% match (21-Mar-2021 tarihli internet) https://www.suplementler.com/doktor-bankasi/en-yl-trn-workout-takviye-cosilleri
< 1% match (18-Oca-2019 tarihli internet) http://www.hemaisrelkveinovasyonkongresi.org/source/1.KONGREKİTABI.pdf
< 1% match (22-Mar-2021 tarihli internet) http://acikerisim.hacran.edu.tr:8080/jspui/bitstream/11513/2216/1/567344.pdf
< 1% match (27-Kas-2020 tarihli internet) https://www.nedir.org/es-salafu
< 1% match (15-Ara-2020 tarihli internet) https://qdoc.tms.gov/son-ann-hali-3bhi-fiyolaji-2-pdf-free.html
< 1% match (27-Kas-2020 tarihli internet) https://tr.taroma-massara.com/ga/amine-acids-that-cannot-be-synthesized-by-body_6084188