



**BİYOİNFORMATİK ANALİZ İLE DİLATE
KARDİYOMİYOPATİ İLİŞKİLİ ANAHTAR
GENLERİN BELİRLENMESİ VE MONOSODYUM
GLUTAMAT VE TANNİK ASİT UYGULANAN
SIÇANLARIN KALP DOKULARINDA İNCELENMESİ**

Habibe KARADAŞ

Danışman: Doç. Dr. Hamid CEYLAN

Yüksek Lisans Tezi

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

2025

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANA BİLİM DALI

**BİYOİNFORMATİK ANALİZ İLE DİLATE KARDİYOMİYOPATİ İLİŞKİLİ ANAHTAR
GENLERİN BELİRLENMESİ VE MONOSODYUM GLUTAMAT VE TANNİK ASİT
UYGULANAN SIÇANLARIN KALP DOKULARINDA İNCELENMESİ**

(Identification Of Key Genes Associated With Dilated Cardiomyopathy Through Bioinformatics
Analysis And Their Investigation In The Heart Tissues Of Rats Administered Monosodium Glutamate
And Tannic Acid)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Habibe KARADAŞ

Danışman: Doç. Dr. Hamid CEYLAN

Erzurum
Haziran, 2025



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

**BIYOİNFORMATİK ANALİZ İLE DİLATE KARDİYOMİYOPATİ İLİŞKİLİ ANAHTAR
GENLERİN BELİRLENMESİ VE MONOSODYUM GLUTAMAT VE TANNİK ASİT
UYGULANAN SIÇANLARIN KALP DOKULARINDA İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Hamid CEYLAN danışmanlığında, Habibe KARADAŞ tarafından hazırlanan bu çalışma, 20/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Doç. Dr. Hamid CEYLAN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Enver Fehim KOÇPINAR <i>Muş Alparslan Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif ÖMEROĞLU <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır

Enstitü Yönetim
Kurulunun .../.../.... tarih
ve sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof.Dr. Alper NUHOĞLU

Enstitü Müdürü

Aslı Islak İmzalıdır

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Doç. Dr. Hamid CEYLAN danışmanlığında sunulan “*Biyoinformatik Analiz İle Dilate Kardiyomiyopati İlişkili Anahtar Genlerin Belirlenmesi Ve Monosodyum Glutamat Ve Tannik Asit Uygulanan Sıçanların Kalp Dokularında İncelenmesi*” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	4	30
Kuramsal Temeller	2	30
Materyal ve Metot	16	35
Araştırma Bulguları	3	20
Tartışma ve Sonuç	0	20
Tezin Geneli	5	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Habibe KARADAŞ	Doç. Dr. Hamid CEYLAN
10.6.2025	10.6.2025
İmza: Aslı Islak İmzalıdır	İmza: Aslı Islak İmzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiş olup, Tezimin hazırlanması sırasında bana rehberlik eden ve değerli önerilerde bulunan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hamid CEYLAN'a,

Erzurum Atatürk Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarlarını kullanma imkânı veren Bölüm Başkanımız Sayın Prof. Dr. Orhan ERDOĞAN'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca laboratuvar çalışmalarında yan yana olduğumuz, desteklerini benden esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Hilal TOSUN, Esra Nur YEŞİLKENT, Neslihan ÖZTÜRK, Duygu KIZIR ve Medine Sibel KARAĞAÇ'a,

Hayatımın her anında ve aşamasında yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Habibe KARADAŞ

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOİNFORMATİK ANALİZ İLE DİLATE KARDİYOMİYOPATİ İLİŞKİLİ ANAHTAR GENLERİN BELİRLENMESİ VE MONOSODYUM GLUTAMAT VE TANNİK ASİT UYGULANAN SIÇANLARIN KALP DOKULARINDA İNCELENMESİ

Habibe KARADAŞ

Danışman: Doç. Dr. Hamid CEYLAN

Amaç: Bu tez çalışmasında, biyoinformatik analizler kullanılarak dilate kardiyomiyopati (DCM) ile ilişkili anahtar genlerin belirlenmesi ardından, yaygın olarak kullanılan bir gıda katkı maddesi olan monosodyum glutamat (MSG) ile doğal bir polifenol olan tannik asit (TA) uygulanan sıçanların kalp dokularında, bu genlerin ekspresyon seviyelerinin ayrıntılı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma kapsamında yirmi dört sıçan rastgele kontrol ve deney gruplarına ayrılmıştır. Kontrol grubundaki hayvanlar, 21 gün boyunca oral gavaj yoluyla salin ile muamele edilirken; deney gruplarına ise 21 gün boyunca, günde bir kez oral gavaj yoluyla TA, MSG ve MSG+TA uygulanmıştır. Tedavi sonrası, MSG'nin kalp dokularında kardiyak hasara yol açıp açmadığı ve TA'nın olası kardiyoprotektif etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla, kardiyak hasar biyobelirteci olarak kabul edilen genlerin ekspresyon seviyeleri ölçülmüş ve elde edilen veriler doğrultusunda, TA'nın MSG kaynaklı olası kardiyotoksisite üzerindeki kardiyoprotektif etkisi analiz edilmiştir. Ayrıca, tüm deney gruplarında belirlenen anahtar genlerin ifade düzeyleri Real-Time PCR yöntemiyle nicel olarak belirlenmiştir.

Bulgular: 21 gün sonunda, MSG ile tedavi edilen sıçanların kalp dokularında kardiyak hasarla ilişkili belirteç genlerin ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Buna karşın, TA ile tedavi edilen sıçanlarda bu genlerin anormal ekspresyon seviyelerinin tersine çevrilebildiği belirlenmiştir. Ayrıca, belirlenen anahtar genlerin transkripsiyonel aktivitelerinin MSG maruziyeti sonrası önemli ölçüde arttığı, TA ile tedavi edilen kalp dokularında ise bu genlerin mRNA ekspresyon seviyelerinin baskılandığı gözlemlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, MSG'nin DCM ile ilişkili anahtar genlerin mRNA ekspresyon seviyelerini artırarak DCM gelişimine katkıda bulunabileceğini, ancak bu etkinin TA tarafından baskılanabildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyoinformatik, Kardiyomiyopati, Monosodyum glutamat, Tannik asit, Sıçan

Haziran 2025, 84 sayfa

ABSTRACT

MASTER THESIS

IDENTIFICATION OF KEY GENES ASSOCIATED WITH DILATED CARDIOMYOPATHY THROUGH BIOINFORMATICS ANALYSIS AND THEIR INVESTIGATION IN THE HEART TISSUES OF RATS ADMINISTERED MONOSODIUM GLUTAMATE AND TANNIC ACID

Habibe KARADAŞ

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hamid CEYLAN

Purpose: In this thesis, it is aimed to identify key genes associated with dilated cardiomyopathy (DCM) through bioinformatics analyses, and subsequently to investigate in detail the expression levels of these genes in the heart tissues of rats treated with monosodium glutamate (MSG), a commonly used food additive, and tannic acid (TA), a natural polyphenol.

Method: Within the scope of the study, twenty-four rats were randomly assigned to control and experimental groups. The animals in the control group were administered saline via oral gavage once daily for 21 days. In contrast, the experimental groups received TA, MSG, or a combination of MSG and TA via oral gavage once daily over the same 21-day period. Following the treatment, the potential of MSG to induce cardiac damage in heart tissues and the possible cardioprotective effects of TA were evaluated. To this end, the expression levels of genes recognized as biomarkers of cardiac injury were measured, and based on the resulting data, the cardioprotective effect of TA against MSG-induced potential cardiotoxicity was analyzed. Furthermore, the expression levels of key genes identified in all experimental groups were quantitatively determined using the Real-Time PCR method.

Results: At the end of the 21-day treatment period, a significant increase in the expression levels of cardiac injury-related marker genes were observed in the heart tissues of rats treated with MSG. In contrast, it was found that the abnormal expression levels of these genes were reversed in rats treated with TA. Furthermore, the transcriptional activity of the key genes was significantly increased following MSG exposure, whereas the mRNA expression levels of these genes were suppressed in heart tissues treated with TA.

Conclusion: The findings of this study suggest that MSG may contribute to the development of DCM by upregulating the mRNA expression of key DCM-associated genes; however, this effect appears to be attenuated by TA.

Keywords: Bioinformatics, Cardiomyopathy, Monosodium glutamate, Tannic acid, Rat

June 2025, 84 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
GİRİŞ.....	1
KURAMSAL TEMELLER.....	3
Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar	3
Kardiyovasküler Hastalıklar.....	4
Yaygın Görülen Kardiyomiyopatiler	5
Kardiyomiyopatilerin Sınıflandırılması	6
Dilate Kardiyomiyopati.....	8
Dilate Kardiyomiyopatinin Prevalansı	9
Dilate Kardiyomiyopatinin Genetik Temeli	9
Dilate Kardiyomiyopatide Tanı ve Tedavi.....	11
Dilate Kardiyomiyopatide Risk Faktörleri.....	14
Monosodyum Glutamat (MSG)	17
Sekonder Metabolitler	23
Tannik Asit (TA).....	25
MATERYAL VE METOT	28
Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	28
Mikroarray Veri Profilleri	29
DEG'ler İçin Veri Ön İşleme ve Tarama.....	29
DEG'lerin Hastalık Gen Kürasyonu	29
Protein- Protein Etkileşimi.....	29
Hub Genlerin Fonksiyonel ve Yolak Zenginleştirme Analizi.....	30
Hayvan Bakımı ve Model Oluşturma	30

Gen Ekspresyon Analizleri	31
Kalp dokusundan total RNA izolasyonu.....	31
Komplementer DNA (cDNA) sentezi.....	32
Primer Dizaynı	33
Kantitatif Real Time PCR (qPCR) Aşaması	34
İstatistiksel Analiz.....	34
ARAŞTIRMA BULGULARI	35
DCM ilişkili Ortak DEG'lerin Tanımlanması	35
Veri Ön İşleme ve Tarama	35
PPI Ağ Analizi	36
Gen Ontoloji ve Yolak Zenginleştirme Analizi	37
qPCR Analizleri	37
Kardiyak Hasar Belirteç Genlerinin mRNA Ekspresyon Seviyeleri	37
Anahtar Genlerin mRNA Ekspresyon Seviyeleri	39
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	46
EKLER	60
EK-1. DEG'lerin GO (Gen Ontolojisi) ve KEGG (Genlerin ve Genomların Kyoto Ansiklopedisi) Yolak Zenginleştirme Analizi Sonuçları. MF; Moleküler Fonksiyon, BP; Biyolojik Süreç, CC; Hücresel Bileşen.....	60
ÖZGEÇMİŞ.....	71

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Özellikleri	28
Tablo 2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar	28
Tablo 3. GEO Verileri	29
Tablo 4. cDNA Sentez Reaksiyon Bileşenleri	32
Tablo 5. cDNA Sentez Reaksiyon Protokolü	32
Tablo 6. qPCR’da Kullanılmak Üzere Dizayn Edilmiş Primer Setlerine Ait Bilgiler	33
Tablo 7. Real-Time PCR Reaksiyon Karışımı.....	34
Tablo 8. Real-Time PCR Reaksiyon Şartları.....	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2021 Yılı Küresel Kardiyomiyopati & Miyokardit Mortalite Oranları	6
Şekil 2. Deneysel uygulama protokolü.....	31
Şekil 3. Entegre üç GEO veri kümesi arasındaki DEG'ler için Venn diyagramı	35
Şekil 4. Hastalık-gen kürasyonu Venn diyagramları. (A) Kürasyon veritabanlarının Venn diyagramı. (B) Hem GEO veri kümelerinde hem de kürasyon veritabanlarında paylaşılan ortak genlerin Venn diyagramı.....	36
Şekil 5. DCM ile ilişkili hub genlerinin PPI ağı. (A) STRING veritabanı ile oluşturulan ham PPI ağı. (B) Cytoscape ile görselleştirilen PPI ağı. Kenarlar PPI'yi ve yeşil düğümler yukarı düzenlenmiş genleri temsil eder..	36
Şekil 6. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>Anf</i> mRNA ekspresyon seviyesi.....	37
Şekil 7. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>Nppb</i> mRNA ekspresyon seviyesi	38
Şekil 8. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>β-Mhc</i> mRNA ekspresyon seviyesi.....	39
Şekil 9. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>Igf1</i> mRNA ekspresyon seviyesi.....	39
Şekil 10. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>Edn1</i> mRNA ekspresyon seviyesi.....	40
Şekil 11. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>Lmna</i> mRNA ekspresyon seviyesi	40
Şekil 12. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>Ttn</i> mRNA ekspresyon seviyesi.....	41
Şekil 13. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki <i>Actb</i> mRNA ekspresyon seviyesi.....	41

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
µl	Mikro Litre
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ADI	Kabul Edilebilir Günlük Alım Miktarı
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ARVC	Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati
BOH	Bulaşıcı Olmayan Hastalık
cDNA	Komplementer DNA
CMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
DCM	Dilate Kardiyomiyopati
DEGs	Diferansiyel Olarak İfade Edilen Genler
dk	Dakika
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Komitesi
EKG	Elektrokardiyografi
EMB	Endomiyokardiyal Biyopsi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FASEB	Amerikan Deneysel Biyoloji Dernekleri Federasyonu
FDA	Gıda ve İlaç Kurumu
FDC	Ailesel Dilate Kardiyomiyopati
g	Gram
GEO	Gen İfadesi Omnibus
GEPIA	Gen İfadesi Profilleme Etkileşimli Analizi
GO	Gen Ontoloji
HCM	Hipertrofik kardiyomiyopati
ICD	İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
IDC	İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati
ISFC	Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri ve Kontaminantları Ortak Uzman Komitesi

KEGG	Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazları
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
mRNA	Mesajcı RNA
MSG	Monosodyum Glutamat
NYHA	New York Kalp Derneği
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPI	Protein-Protein Etkileşimi
qPCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RCM	Restriktif kardiyomyopati
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türlerinin
rpm	Revolutions Per Minute
rRNA	Ribozomal RNA
SCF	Gıda Bilimsel Komitesi
sn	Saniye
STRING	Etkileşimli Genlerin/Proteinlerin Alınması İçin Arama Aracı
TA	Tannik Asit
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
$\mu\text{mol/L}$	Mikromol/Litre

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya genelinde ölümlerin önemli bir kısmından sorumlu olan ve giderek yaygınlaşan ciddi bir sağlık sorunudur. Bu hastalıklar arasında yer alan dilate kardiyomiopati (DCM), kalp kasının genişlemesi ve işlev kaybıyla karakterize bir durumdur (Piper & McDonagh, 2015). DCM'nin kesin nedeni tam olarak anlaşılacakla birlikte, çeşitli faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Kemoterapi sürecinde kullanılan ilaçlar, hareketsiz yaşam tarzı, alkol ve sigara tüketimi ile dengesiz beslenme gibi unsurlar DCM için risk oluşturmaktadır (Andersson *et al.* 2022; Andreini *et al.* 2023; Piper & McDonagh, 2015). Özellikle beslenme alışkanlıkları, değiştirilebilir bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar, belirli gıda bileşenlerinin ve metabolik ürünlerin, kalp dokusunda inflamasyon ve oksidatif strese yol açarak DCM riskini artırabileceğini göstermektedir. Ayrıca, sağlıksız beslenme alışkanlıklarının kardiyovasküler hastalıkların tedavi sürecini olumsuz etkilediği de gözlemlenmiştir (Nakagomi *et al.* 2016).

Günümüzde, küreselleşmenin etkisiyle birlikte beslenme alışkanlıklarında önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Özellikle işlenmiş ve hazır gıdaların tüketimi son yıllarda belirgin bir şekilde artmıştır (Alt *et al.* 2022). Bu ürünlerin lezzetini, görünümünü ve raf ömrünü iyileştirmek amacıyla çeşitli gıda katkı maddeleri kullanılmaktadır (Partridge *et al.* 2019). Bunlardan biri olan monosodyum glutamat (MSG), işlenmiş gıdalara umami tadı kazandıran yaygın bir gıda katkı maddesidir (Niaz *et al.* 2018). Resmi sağlık kuruluşları tarafından belirli seviyelerde güvenli kabul edilse de MSG'nin farklı organ sistemleri üzerinde toksik etkileri olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Aşırı MSG tüketiminin obezite, karaciğer hasarı, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kalp rahatsızlıkları gibi sorunlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hazzaa *et al.* 2020). Bu nedenle, gıda kaynaklı risk faktörlerinin ve bunların etki mekanizmalarının anlaşılması, KVH'nin önlenmesi ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

Son dönemde, doğal kökenli biyoaktif bileşikler, kanser, obezite ve KVH gibi kompleks sağlık sorunlarıyla mücadelede giderek daha fazla ilgi görmektedir (Tosun *et al.* 2024). Bu bileşikler, sentetik ilaçlara kıyasla daha az yan etkiye sahip olmaları nedeniyle avantajlıdır. Özellikle bitkisel kaynaklı polifenollerin, DCM gibi hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Komici *et al.* 2020). Tannik asit (TA), doğal bir polifenol olup antioksidan, anti-inflamatuar ve antikanserojen özellikleriyle bilinir (Öztürk *et al.* 2024).

Bu özellikleri sayesinde TA, kalp krizi, böbrek yetmezliği ve kanser gibi hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterebilir.

Biyoinformatik analiz yöntemlerinin kullanımı, modern tıp ve moleküler biyoloji alanında yapılan araştırmalara önemli bir ivme kazandırmıştır. Bu yöntemler özellikle çok faktörlü hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması, potansiyel biyobelirteçlerin tanımlanması ve terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından temel bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda multifaktöriyel bir hastalık olan DCM' nin moleküler temellerinin aydınlatılmasında, çeşitli biyoinformatik analiz yaklaşımlarının bütüncül bir biçimde kullanımı, araştırmanın hem kapsamını genişletmekte hem de elde edilen bulguların bilimsel değerini önemli ölçüde artırmaktadır (Karadas *et al.* 2025).

Bu çalışmada, DCM ile ilişkili genlerin belirlenmesi amacıyla gen ekspresyon verileri üzerinde biyoinformatik analizler gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, deneysel hayvan modelleri kullanılarak MSG maruziyetinin ve TA uygulamasının DCM ile bağlantılı genlerin düzenlenmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir.

KURAMSAL TEMELLER

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

Kronik hastalıklar olarak da bilinen bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH), uzun vadeli ve ağır seyreden tıbbi durumlardır (Unwin & Alberti, 2006). BOH'lar genetik, fizyolojik, davranışsal ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişebilmektedir. BOH, 2021 yılında dünya genelindeki pandemi dışı ölümlerin %75'ini oluşturmuş ve yaklaşık 43 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. 2021 yılında 18 milyon kişi, 70 yaşından önce bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölmüştür; bu erken ölümlerin %82'si ise düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmiştir. Tüm bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin %73'ü, düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir (World Health Organization [WHO], 2024a). BOH kaynaklanan ölümlerin en sık nedenleri arasında kanser, kronik solunum yolu hastalıkları, diyabet ve KVH yer almaktadır. Güncel verilere göre durum şu şekildedir:

Kanser, normal hücre sel düzenin, genetik veya epigenetik değişiklikler sonucu bozulmasıyla ortaya çıkan, kontrolsüz hücre çoğalması, invazyon ve sıklıkla uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesi ile karakterize edilen, çok faktörlü ve evrimsel süreçler içeren bir hastalıklar grubudur (Diori Karidio & Sanlier, 2021). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2021 verilerine göre, kanser kaynaklı ölümler yaklaşık 10 milyondur (WHO, 2024a).

Kronik solunum yolu hastalıkları (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve pulmoner hipertansiyon), hava yollarını, alveolleri, interstisyel dokuyu ve pulmoner damar yapısını uzun süreli etkileyen, genellikle ilerleyici, tam anlamıyla iyileştirilemeyen, ancak tedaviyle kontrol altına alınabilen hastalıklar grubudur (Crestani, 2005). WHO 2021 verilerine göre, kronik solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan ölümler yaklaşık 4 milyondur (WHO, 2024a).

Diyabet, pankreas yeterli insülin üretmediğinde veya vücut ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanmadığında ortaya çıkan kan glukoz seviyelerinin yüksek olduğu kronik bir hastalıktır (Egan & Dinneen, 2019). WHO 2021 verilerine göre, diyabet kaynaklı ölümler yaklaşık 2 milyondur (WHO, 2024a).

KVH ise kalp ve kan damarlarını etkileyen hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır (Gaziano *et al.* 2006). WHO 2021 verilerine göre, KVH kaynaklı ölümler en az 19 milyondur. BOH'a bağlı ölümlerin büyük bir kısmını KVH teşkil etmektedir. Bu dört hastalık grubu, tüm erken BOH ölümlerinin %80'ini oluşturmaktadır (WHO, 2024a).

Bireyler için bulaşıcı olmayan hastalıkların temel risk faktörleri on yıllardır iyi bilinmektedir ve neredeyse tüm ülkelerde benzerdir. Tütün kullanımı, doymuş ve trans yağ, tuz ve şeker oranı yüksek gıdalarla sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve zararlı alkol tüketimi tüm yeni bulaşıcı olmayan hastalık vakalarının üçte ikisinden fazlasına neden olmakta ve bulaşıcı olmayan hastalıklara sahip kişilerde komplikasyon riskini artırmaktadır (Habib & Saha, 2010).

BOH'ın gelişme riskini artıran faktörler, değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere temelde iki farklı şekilde sınıflandırılabilir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında sigara-alkol tüketimi, yüksek tansiyon, diyabet, obezite, fiziksel hareketsizlik ve yanlış beslenme bulunurken, değiştirilemez risk faktörleri arasında cinsiyet, etnik, yaş ve genetik faktörler bulunmaktadır (Budreviciute *et al.* 2020).

Geçmişte dünya genelindeki ölümlerin başlıca sebebi bulaşıcı ve paraziter hastalıklar iken günümüzde ise BOH bu listede birinci sırada yer almaktadır (Wu *et al.* 2022). Bu değişim, insanların yıllar içinde yaşam tarzlarının ve beslenme alışkanlıklarının değişmesine bağlanabilir.

Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH, kalp ve damarlar üzerinde etki gösteren geniş bir hastalık grubunu kapsar. Romatizmal kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı bu grupta yer alan başlıca klinik durumlardır (Gaziano *et al.* 2006). KVH'lar dünya genelinde meydana gelen ölümlerin önemli sebeplerinden biridir. 2019 yılında meydana gelen ölümlerin 17.9 milyonunun KVH kaynaklı olduğu bilinmektedir ve bu sayı tüm küresel ölümlerin %32'sine denk gelmektedir (WHO, 2024b). KVH, tütün kullanımı, hava kirliliği, alkolün zararlı kullanımı, fiziksel hareketsizlik, obezite ve sağlıksız beslenme gibi çevresel ve davranışsal risk faktörlerine bağlı olarak gelişmektedir (Bhatnagar, 2017). Davranışsal risk faktörlerinin etkileri bireylerde yüksek kan lipitleri, obezite, aşırı kilo, yüksek tansiyon ve yüksek kan şekeri olarak ortaya çıkabilir. Tütün kullanımının bırakılması, daha fazla meyve ve sebze tüketilmesi, alkolün zararlı kullanımından kaçınılması, düzenli fiziksel aktiviteler ve diyetle tuzun azaltılması gibi günlük hayatta yapılabilecek belli başlı ufak değişikliklerin KVH oluşma riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu geniş hastalık spektrumu içerisinde, özellikle miyokard dokusu üzerinde etki gösteren kardiyomiyopatiler, klinik seyirlerinin karmaşıklığı ve etiyolojik çeşitliliği nedeniyle önemli bir araştırma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır (Burke *et al.* 2016).

Yaygın Görülen Kardiyomiyopatiler

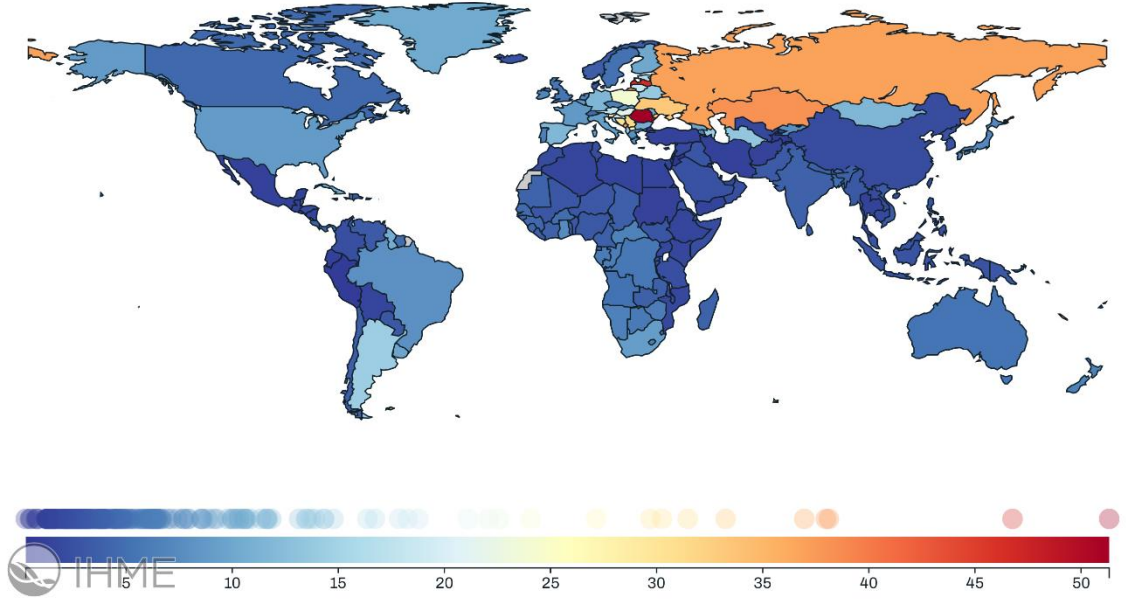
Kardiyomiyopatiler, kalp kasını etkileyen ve çeşitli nedenlerle gelişen hastalıklar olarak, zaman içinde değişen tanı ve sınıflandırma yaklaşımlarıyla tıbbî literatürde önemli bir yer tutmuştur ve bu hastalıkların sınıflandırılması, yıllar içinde farklı teoriler ve anlayışlarla şekillenmiştir. Kardiyomiyopati terimi, ilk kez 1957'de Wallace Brigden tarafından, etiyojisi bilinmeyen ve koroner arter hastalığına bağlı olmayan nadir miyokard hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır ve bu terim, zamanla kardiyomiyopatilerin özgül bir hastalık grubu olarak ele alınmasına olanak sağlamıştır (Brigden, 1957).

Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), en sık görülen kalıtsal kardiyomiyopati türüdür. Sıklıkla sarkomer proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant kalıtım ve değişken penetrans göstererek nesiller boyu aktarılan bir hastalıktır. HCM, kalp kasında özellikle sol ventrikül (LV) duvarında görülen hipertrofi ile karakterizedir. Bu kalınlaşma kapak hastalıkları veya hipertansiyon gibi kalbi aşırı yüke maruz durumlar olmaksızın ortaya çıkmaktadır (Marian & Braunwald, 2017).

Restriktif kardiyomiyopati (RCM), diyastol sonu basıncının yükselmesine, diyastolik disfonksiyona ve kalp kulakçıklarının genişlemesine yol açan, ventrikül duvarlarının sertleşmesi ile karakterize bir hastalıktır. Ventriküller dilate değildir, duvar kalınlığı fizyolojik sınırları içerisindedir ve bu sayede sistolik fonksiyon genellikle korunmuş olur. Sistolik fonksiyonda ve ventriküllerin yapısında meydana gelen bozulmalar yalnızca sekonder RCM'nin ileri evrelerinde görülmektedir. RCM, sonradan edinilmiş veya kalıtsal olarak ortaya çıkabilmektedir ve sarkomer proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar bu kardiyomiyopati türünde de tanımlanmıştır (Mughtar *et al.* 2017).

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (ARVC), genellikle ailesel geçiş gösteren bir miyokard hastalığıdır. Patolojik olarak, sağ ventrikül miyokardının fibröz ve yağ dokusu ile yer değiştirmesiyle karakterizedir. Klinik olarak ise, sağ ventrikül kökenli ventriküler aritmiler ile kendini gösterir. Bugüne kadar çeşitli etiyopatogenetik teoriler öne sürülmüş olsa da hastalığın kesin nedenleri hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Corrado *et al.* 2017).

DCM, tipik olarak sol ventrikülün dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu ile karakterize olan bir kalp kası hastalığıdır. DCM görülen bireylerde kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Hastalığın en sık görülen ilk klinik bulguları arasında atriyal veya ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm yer alır (Ciarambino *et al.* 2021).



Şekil 1. 2021 Yılı Küresel Kardiyomiyopati & Miyokardit Mortalite Oranları (Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME], 2023)

Kardiyomiyopatilerin Sınıflandırılması

Kardiyomiyopatilerin tanımlanması ve sınıflandırılması, kardiyoloji literatüründe zaman içinde önemli evrelerden geçmiştir. 1960'lardan itibaren başlayan bu süreçte, hastalığın etiyojisi, klinik özellikleri ve genetik temelleri hakkında artan bilgi birikimi, farklı sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (Maron *et al.* 2006).

1960'larda kardiyomiyopati alanında yapılan çalışmalarda daha sistematik bir sınıflandırma oluşturmaya odaklanılmıştır. 1968 yılına gelindiğinde ise kardiyomiyopati terimi WHO tarafından etiyojisi bilinmeyen, kardiyomegali ve kalp yetmezliği ile karakterize olan miyokardiyal hastalıkları tanımlamak için kullanılmıştır (Richardson *et al.* 1996).

1969 yılında Goodwin ve Oakley kardiyomiyopatilerin etiyojistik kökenlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak, tanıyı kolaylaştırmak ve tedavi stratejilerini belirlemeye yardımcı olmak için kardiyomiyopatileri; RCM, HCM ve DCM olarak üç ana kategoriye ayırmıştır (Goodwin & Oakley, 1972).

1980 yılında WHO ve Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu (ISFC) birlikte yürüttükleri çalışma sonucunda kardiyomiyopatiyi, etiyojisi bilinmeyen miyokardiyal hastalıklar olarak tanımlamışlardır ve bu hastalıklardaki patojenik mekanizmalar hakkında mevcut olan bilgilerin eksikliğine ve yetersizliğine dikkat çekmişlerdir (Brandenburg, 1980). 1995 yılında, WHO/ISFC bu tanımı revize ederek kardiyomiyopatileri, miyokardiyal

disfonksiyonla ilişkili miyokard hastalıkları şeklinde yeniden tanımlamış ve iki ana kategori altında sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada, primer kardiyomyopatiler, doğrudan kalp kasını etkileyen hastalıklar olarak kabul edilirken; sekonder kardiyomyopatiler ise iskemik kalp hastalığı, valvüler hastalıklar ve hipertansiyon gibi hastalıkların kalp kasında oluşturduğu hasar sonucu gelişen durumlar olarak tanımlanmıştır. Bu revizyonla birlikte kardiyomyopatiler için kullanılan sınıflandırma genişletilmiştir, ARVC bu sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Ayrıca 1995 yılında yapılan düzenlemelerde sınıflandırılmamış kardiyomyopatiler de tanımlanmıştır (Richardson, 1996).

2006 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) yıllar içinde kardiyomyopatiler hakkındaki bilgilerin artması, önceki sınıflandırmalardaki terminolojik tutarsızlıkların giderilmesi ve bu hastalıkların genetik temellerini daha iyi anlayabilmek amacıyla yeni bir sınıflandırma sistemi önermiştir. AHA'nın önerdiği sınıflandırma, kardiyomyopatileri primer ve sekonder olarak iki ana gruba ayırmakla birlikte, özellikle primer kardiyomyopatilerin genetik etiyojilerine odaklanmıştır. Primer kardiyomyopatiler, esas olarak kalp kasını etkileyen hastalıklar olarak tanımlanmış ve etiyojilerine göre üç alt grupta sınıflandırılmıştır: genetik (HCM, ARVC), edinilmiş (tako-tsubo, miyokardit) ve mikst (DCM, RCM). Sekonder kardiyomyopatiler ise, kalp kasındaki hasarın başka sistemik hastalıklar veya durumlar nedeniyle geliştiği bozukluklar olarak tanımlanmıştır (Maron *et al.* 2006).

2008 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), AHA tarafından geliştirilen sınıflandırmayı yetersiz bulmuş ve bu sınıflandırmadaki eksikliklere dikkat çekmiştir. AHA, kardiyomyopatileri yalnızca miyokardın yapısal değişiklikleri ve işlevsel bozuklukları üzerinden tanımlamıştır. Ancak bu sınıflandırmada kardiyomyopatiye neden olabilecek sekonder hastalıklar gibi etiyojistik faktörlere (konjenital kalp hastalıkları, hipertansiyon, koroner arter hastalığı) yer verilmemiştir. ESC, kardiyomyopatilerin klinik fenotiplere göre daha ayrıntılı bir biçimde ele alınması gerektiğini vurgulamıştır. ESC sınıflaması, primer ve sekonder kardiyomyopati ayırımından kaçınmıştır çünkü bu ayrımlar her zaman kesin sınırlarla belirlenememektedir. ESC'nin sınıflandırmasına göre kardiyomyopatiler beş ana grupta toplanmıştır: DCM, ARVC, RCM, HCM ve sınıflandırılmamış kardiyomyopati. Ayrıca kardiyomyopatiler genetik açıdan iki ana gruba ayrılmıştır: Ailesel ve ailesel olmayan kardiyomyopatiler. Ailesel kardiyomyopatiler, genetik bir mutasyonun veya kalıtsal bir yatkınlığın, birden fazla aile bireyinde hastalık oluşturduğu durumlardır (Elliott *et al.* 2008). Bu hastalıklar genellikle otozomal dominant kalıtım gösterir. Ailesel olmayan kardiyomyopatiler genetik faktörlerden bağımsız olarak gelişen hastalıklardır ve genellikle

çevresel etmenlerin veya diğer sistemik sağlık sorunlarının etkisiyle ortaya çıkar bu sebeple idiyopatik ya da edinilmiş olarak sınıflandırılırlar (Salemi *et al.* 2021).

2013 yılında Arbustini ve arkadaşları, kardiyomiyopatilerin sınıflandırılmasında yenilikçi bir yaklaşım olarak MOGE(S) sınıflandırmasını önermişlerdir. Bu yeni sistem, kardiyomiyopatilerin değerlendirilmesinde morfolojik ve fonksiyonel özelliklerin yanı sıra genetik ve etiyolojik faktörlerin de göz önünde bulundurulmasını sağlamaktadır. MOGE(S) sınıflandırma sistemi, genetik mutasyonlar, kazanılmış nedenler ve kardiyomiyopatilerin indüksiyonunda yer alan diğer durumları kapsayan hızla büyüyen bilgilerin sınıflandırılmasını içermektedir (Arbustini *et al.* 2013). MOGE(S) kısaltması, beş temel bileşenden oluşmaktadır: M morfofonksiyonel fenotip, O organ tutulumunu, G genetik veya ailevi kalıtım örüntüsünü, E etiyolojiyi ve fonksiyonel durumu, S ise fonksiyonel sınıflandırmayı ifade etmektedir. MOGE(S) sınıflaması, kardiyomiyopatilerin daha ayrıntılı ve klinik açıdan anlamlı bir şekilde sınıflandırılmasını sağlayarak, tedavi yaklaşımlarını iyileştirmeyi ve hastaların yönetilmesini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (Westphal *et al.* 2017).

Dilate Kardiyomiyopati

DCM, sol ventrikül dilatasyonu ve bozulmuş miyokardiyal sistolik disfonksiyon ile karakterize edilen, iskemik olmayan bir kalp kası hastalığıdır. DCM, genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, alkol ve toksinler, metabolik ve endokrin bozukluklar, bazı ilaçların uzun süreli kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve belirli genetik mutasyonlar gibi çok çeşitli etiyolojik faktörlerin bir araya gelmesiyle gelişebilmektedir (Wang *et al.* 2023). Yüksek prevalans ve morbidite/mortalite oranları nedeniyle hem yetişkinler hem de pediatrik popülasyonlar için önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Ayrıca, aritmi ve kalp yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biridir. Hastalığın klinik seyri, yaşa bağlı olarak farklılık gösterebilir; semptomlar genellikle hastalığın ileri evrelerinde belirginleşir (Towbin *et al.* 2006). DCM, idiyopatik ve ailesel kökenli olmak üzere iki ana kategoride ele alınabilir; tek bir aile üyesinde ve belirgin bir neden olmaksızın ortaya çıktığında "idiyopatik dilate kardiyomiyopati" (IDC) olarak adlandırılırken, birden fazla aile üyesinde görüldüğünde ise "ailesel dilate kardiyomiyopati" (FDC) olarak tanımlanır. İdiyopatik vakalar, genellikle belirgin bir genetik ya da çevresel faktör olmaksızın gelişirken, ailesel vakalarda genetik yatkınlık önemli bir rol oynamaktadır (Taylor *et al.* 2006). Tedavi yaklaşımları, hastalığın evresine ve klinik özelliklerine göre değişkenlik gösterir; ilaç tedavileri, kardiyak cihazlar ve gerektiğinde cerrahi müdahale seçenekleri arasında yer alır (Bozkurt *et al.* 2016).

Dilate Kardiyomiopatinin Prevalansı

DCM prevalansına ilişkin veriler, büyük ölçekli, nüfus temelli ve titiz epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği nedeniyle sınırlıdır. Bu alandaki ilk sistematik veriler, 1975–1984 yılları arasında ABD'nin Minnesota eyaletindeki Olmsted County'de, Codd ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif bir çalışmadan elde edilmiştir. Çalışmada, ekokardiyografi (n=41) ve/veya anjiyografi (n=16) ile değerlendirilen 46 idiopatik DCM vakası tespit edilmiş; bunlardan 4'ü otopsi sırasında tanımlanmıştır. Bu bulgulara göre DCM prevalansı 100.000 kişide 36,5 olarak bildirilmiş ve erkek/kadın oranı 3,4 olarak hesaplanmıştır (Codd *et al.* 1989).

İdiopatik DCM'nin insidans ve prevalansına ilişkin literatürde yer alan veriler oldukça değişkendir. Bu durum, kullanılan tanı kriterlerindeki farklılıklar ile incelenen popülasyonların etnik yapıları arasındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Manolio *et al.* 1992). Aynı dönemde İngiltere'nin iki farklı bölgesinde yapılan bir çalışmada, prevalans 100.000'de 8,3 olarak bulunmuştur. İtalya'nın Trieste kentinde yürütülen iki yıllık bir çalışmada ise otopsi ile yılda 100.000'de 4,5, klinik olarak yılda 100.000'de 2,5 vaka bildirilmiş; böylece toplam yıllık insidans 100.000'de 7,0 olarak hesaplanmıştır (Rakar *et al.* 1997). Japonya'da 2002 yılında yapılan bir başka çalışmada, yıllık insidans 100.000'de 3,6; tahmini brüt prevalans ise 100.000'de 14 olarak bildirilmiş ve bu da yaklaşık her 7.000 kişiden birinin etkilenebileceğini göstermektedir (Miura *et al.* 2002).

Ancak, modern tanı yöntemlerinin ve güncel tanı kriterlerinin sistematik olarak uygulandığı, geniş ölçekli nüfus temelli epidemiyolojik çalışmalar yapılmadığı sürece, DCM'nin gerçek prevalansı net bir şekilde ortaya konulamayacaktır (Sweet *et al.* 2015).

Dilate Kardiyomiopatinin Genetik Temeli

DCM, genetik temelli faktörlerin belirleyici rol oynadığı, kalp kası fonksiyonlarını bozan ve progresif bir hastalıktır. Çoğu DCM vakası idiopatik olarak kabul edilse de vakaların yaklaşık %20-35'i ailesel DCM olarak bilinen kalıtsal temele dayandırılabilir (Bozkurt *et al.* 2016). Hastanın birinci derece akrabalarından en az ikisine DCM tanısı konması ya da birinci derece akrabalarından birinin 35 yaşından önce DCM'ye bağlı ani şekilde hayatını kaybetmesi durumunda, vaka ailesel DCM olarak değerlendirilir (Mestroni *et al.* 1999). Ailesel DCM için en yaygın kalıtım şekli otozomal dominanttır; X'e bağlı, otozomal resesif ve mitokondriyal kalıtım gibi diğer türleri de vardır ancak yaygın değildir (McKenna & Judge, 2021). Hastalarda görülen prezentasyon genellikle eksik penetrans ve değişken ekspresyon ile karakterize olup, büyük bir klinik fenotipik heterojenite söz konusudur (Fu & Eisen, 2018).

Ailesel DCM vakalarının %30'unda, hastalığın etiyolojisinden tek gen mutasyonlarının sorumlu olduğu belirlenmiş, geriye kalan vakalar ise tanımlanamayan veya idiyopatik ailesel DCM olarak sınıflandırılmıştır. Bugüne kadar DCM patolojisinden sorumlu olduğu düşünülen 40 farklı gen mutasyonu tanımlanmıştır (Hershberger *et al.* 2010). DCM'nin etiyolojisinden sorumlu genler, kardiyomiyositlerin yapısı ve fonksiyonu ile bağlantılı proteinleri kodlar. Bu nedenle, bu genlerde meydana gelen mutasyonlar kalbin normal işleyişinin bozulmasına yol açar (Favalli *et al.* 2016). Bu genler; iyon kanalları, nükleer zarf, sarkomer, transkripsiyon faktörleri, hücreler arası iyon bağlantıları ve hücre iskeleti proteinlerini kodlamaktadır. Dolayısıyla, bu proteinlerin meydana gelen herhangi bir işlev kaybı, kalpte mekanik kuvvet iletiminin aksamasına, miyokardiyal kontraktilitenin azalmasına ve kardiyomiyositlerdeki hücre homeostazının bozulmasına yol açarak DCM'nin patogenezinde katkıda bulunur (Mestroni *et al.* 2014).

Titin (*Ttn*) vücutta en bol bulunan çizgili kas proteinlerinden biridir ve en büyük insan proteindir. Sarkomerin oluşumunu ve uzunluğunu kontrol eder. Diyastolik dolum sırasında kasın pasif elastikiyetini sağlamak için bir yay görevi görür ve kasın aktif kasılma kuvvetini düzenler. *Ttn*, sarkomerin stabilitesini ve yapısını korurken gerilim altındaki hareketini sınırlar bu etkileri ventrikül fonksiyonu için önemlidir. Dev protein *Ttn* genini kodlayan gende meydana gelen mutasyonlar, ailesel DCM'ye yol açar ve bu vakaların %25'inden sorumludur (Herman *et al.* 2012).

Nükleer zarfta bulunan nükleer proteinler iki katmandan oluşmaktadır; endoplazmik retikulumla doğrudan bağlantılı olan dış nükleer zar ve iç nükleer zar. Lamin A/C, hücre çekirdeğini çevreleyen nükleer zarfta özellikle yüksek düzeyde bulunan yapısal filament proteindir ve nükleer filament ağı içinde yer alırlar. Bu proteinler, hücrenin dayanıklılığına, mekanik stabilitesine ve nükleer zarın yapısının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. LMNA geninde meydana gelen mutasyonlar nükleer membranın stabilitesini bozar ve ailesel DCM vakalarının yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır (Gupta *et al.* 2010).

Kardiyomiyositlerde bol miktarda bulunan ve sodyum kanal proteinini kodlayan SCN5A geni, gerekli olan durumlarda sodyum iyonlarının hücrelere akışında bir aracı olarak görev görmektedir. Kalp odacıklarının eşzamanlı olarak kasılmasını sağlayan aksiyon potansiyelinin depolarizasyonundan ve kalp kasının kasılmasından sorumludur. SCN5A geni kalbin iletim sisteminde önemli bir rol oynamaktadır ve bu gende meydana gelen mutasyonlar, iletim bozukluklarına ve aritmilere yol açmaktadır. SCN5A mutasyonları DCM vakalarının %2'sini oluşturmaktadır (Zaklyazminskaya & Dzemeshevich, 2016).

Dilate Kardiyomiyopatide Tanı ve Tedavi

Tanı

DCM'nin klinik tablosu genellikle altta yatan nedenden bağımsız olarak gelişir. Karında, bacaklarda ve ayak bileklerinde şişlik, nefes darlığı, kalbe ulaşan oksijen miktarının azalmasından kaynaklı göğüs ağrısı ve yorgunluktan; kardiyojenik şok, akut dekompanseasyon ya da aritmiye kadar uzanan çeşitli klinik belirtilerle kendini gösterebilir. DCM'ye ait klinik belirtiler genellikle sol ventrikül veya her iki ventrikülün eş zamanlı sistolik işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Kalp yetmezliğine dair semptomlar subakut, akut, kronik veya fulminan olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca çarpıntı ve atipik göğüs ağrısı da bu belirtilere eşlik edebilir (Fu & Eisen, 2018).

DCM'li bireyler genellikle 20 ila 50 yaş aralığında tanı alırlar (Halliday *et al.* 2018). Genellikle ilk tanı için kullanılan yöntem ekokardiyografi'dir. Ekokardiyografi ile, DCM tanısında tipik olan ventriküler dilatasyon ve yaygın hipokinezi belirgin şekilde saptanabilmektedir. Bu yöntem, enfeksiyöz, sarkoidoz ve genetik etkenler gibi olası etiyojilerin belirlenmesine olanak tanımanın yanı sıra hastalığın prognozu hakkında da bilgi sağlayabilmektedir. Tanı, sol ventrikülün diyastol sonu hacmi veya çapının, yaş ve vücut yüzey alanına göre düzeltilmiş normatif değerlere kıyasla normalin 2 standart sapma kadar yüksek olması ve ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altında bulunmasıyla konur (Pinto *et al.* 2016).

Elektrokardiyografi (EKG), DCM'nin ilk değerlendirilmesinde ve incelenmesinde kullanılması gereken bir diğer yöntemdir. EKG incelemelerinde çoğu durumda belirgin bir anormallik gözlenmese de bazı hastalarda atriyoventriküler iletim süresinde uzama, sol dal bloğu veya T dalgası değişiklikleri gibi elektriksel iletim sistemi ile ilgili bozukluklar saptanabilmektedir. Supraventriküler aritmiler ve sinüs taşikardisi, DCM' bireylerde sıklıkla görülürken, vakaların yaklaşık %25'inde, paroksizmal ventriküler taşikardi atakları gözlemlenmektedir (Fu & Eisen, 2018). Ambulatuvar Holter izleme, bu tür aritmilerin detaylı bir şekilde değerlendirilebilmesi için kullanılan etkili bir yöntemdir. Özellikle sürekli veya paroksizmal ventriküler taşikardi ile prematüre ventriküler kompleksler gibi ritim bozukluklarının ayırıcı tanısında önemli bilgiler sunmaktadır (Zimetbaum & Goldman, 2010). DCM'nin tanısal değerlendirmesi yalnızca elektrofizyolojik testler ve kardiyak görüntüleme yöntemleriyle sınırlı değildir. Tanı süreci; moleküler biyobelirteçler, genetik analizler ve kardiyovasküler sistem dışı parametrelerin birlikte ele alındığı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu bütüncül değerlendirme, tanısal kesinliği artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastalığın altta yatan etiyojik nedenlerinin ortaya konmasında da kritik bir rol oynamaktadır (Buch *et al.* 2024).

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR), DCM'nin ön değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Hastalığın etiyojisi hakkında bilgi verebilmektedir. CMR yöntemi hem ventriküler dilatasyonun ayrıntılı değerlendirilmesi hem de inflamasyonun göstergesi olan ödem ve fibrozis bulgularının saptanması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (Friedrich & Marcotte, 2013).

Koroner anjiyografi DCM'nin tanısal süresinde endike olan bir yöntemdir çünkü olası iskemik etiyojinin dışlanmasına olanak tanır. Endomiyokardiyal biyopsi (EMB) ise yalnızca altta yatan nedenin saptanmasının tedavi kararlarını doğrudan etkileyeceği durumlarda endikedir; bu nedenle hemokromotoz, sarkoidoz veya miyokardit şüphesinin olduğu vakalarda kullanılır (Merlo *et al.* 2018).

DCM'nin genetik yapısı, DCM'li bireylerin aile üyelerinde genetik testlerin yapılmasını gerektirmektedir. Mevcut bilimsel veriler, DCM vakalarının yaklaşık %20 ila %35'inin, ailesel DCM olarak tanımlanan kalıtsal bir temele dayandığını ve bu durumun, hastalıkla ilişkili 40'tan fazla gende saptanan patojenik ya da olası patojenik gen varyantlarından kaynaklandığını göstermektedir (McKenna & Judge, 2021). Genetik testler, DCM'li hastalarda klinik yönetimi etkileyebilir; çünkü kullanılan bu testler sayesinde yüksek riskli bireyler önceden tespit edilerek uygun takip ve önleyici tedavi stratejileri uygulanabilir (Morales & Hershberger, 2013).

Tedavi

DCM'de tedavi yaklaşımlarının temel amacı, kalp fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve kalp yetmezliği semptomlarının azaltılmasıdır. Bu doğrultuda çeşitli cihaz temelli yaklaşımlar ve farmakolojik tedavi seçenekleri kullanılmaktadır (Lorenzo-Almorós *et al.* 2017). Hastalığın ileri evrelerinde, cihaz temelli yaklaşımlar ve farmakolojik tedaviler kardiyak fonksiyonları sürdürmekte yetersiz kalabilir; bu durumda cerrahi müdahalelere başvurulması gerekebilir. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında kalp nakli sürecinde geçici/kalıcı olarak kullanılan mekanik kardiyak destek cihazlarının implatasyonu ve kalp nakli yer almaktadır.

DCM için güncel optimal medikal tedavi, sodyum-glukoz kotransportör-2 (SGLT2) inhibitörleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri), anjiyotensin reseptör-nepriisin inhibitörleri (ARNI) ve beta-blokörleri içermektedir (McMurray *et al.* 2014). ACE inhibitörlerinin kullanımının öksürüğe sebebiyet verdiği vakalarda ARB'ler kullanılabilir. ARNI, ACE inhibitörleri ile kıyaslandığında, kalp yetmezliği olan hastalarda, hastaneye yatış oranlarını ve ölüm riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, kronik kalp yetmezliği tedavisinde ACE inhibitörlerinin yerine geçebilecek güçlü bir alternatif

olarak değerlendirilmektedir (Zannad *et al.* 2011). If kanalı inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri, beta blokörler ve ACE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hastaneye yatış sıklığının azalması ve sağkalım oranının artması gibi ek klinik faydalar sağlamaktadır. Ayrıca gerekli durumlarda nitratlar, hidralazin, digoksin, ivabridin ve diüretikler kullanılabilir. Kullanılan tüm farmakolojik tedaviler; kalp hızı ve ritmi, kan basıncı ve böbrek fonksiyonu ile biyokimyasal parametreler dikkate alınarak, uluslararası tedavi kılavuzlarına uygun olarak yapılmalıdır (Ramzy, 2017).

DCM hastalarında, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm riski yüksektir. Bu riski azaltmak amacıyla implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisi, belirli hasta gruplarında tercih edilen bir yaklaşımdır. Güncel ESC ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) kılavuzlarına göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %35 veya daha düşük olan, New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf II–III kalp yetersizliği bulunan ve optimal medikal tedaviye rağmen iyileşme göstermeyen hastalarda, primer koruma amacıyla ICD implantasyonu önerilmektedir (Champ-Rigot *et al.* 2020). ICD, kalbin içine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla ritmi sürekli izler; tehlikeli bir aritmi saptadığında kalbe elektriksel şok vererek normal ritmi geri kazandırır. 2016 yılında yayımlanan DANISH çalışması, iskemik olmayan DCM hastalarında ICD'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmadığını göstermiştir (Yafasova *et al.* 2022). Ancak alt grup analizlerinde, 70 yaş altı hastalarda ICD kullanımının mortaliteyi belirgin şekilde azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, CMR ile miyokardiyal fibrozis saptanan ve RBM20, DSP, FLNC ve LMNA gibi genlerde mutasyon taşıyan hastalar gibi yüksek riskli alt gruplarda, ICD endikasyonu LVEF bağımsız olarak değerlendirilebilir (Ferreira *et al.* 2023). Bu sebeple ICD implantasyonu uygulama kararı, yalnızca ejeksiyon fraksiyonuna değil, ventriküler aritmi varlığı, ailesel ani ölüm öyküsü ve genetik yatkınlık gibi faktörlerin varlığına dikkat edilerek verilmektedir. Sonuç olarak, DCM'de ICD tedavisi kılavuzlara uygun olmakla birlikte, hastaya özgü risk profiline bütüncül değerlendirilmesini gerektirir (van der Lingen *et al.* 2024).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), DCM'li bireylerde sol ventrikül ve sağ ventrikül arasındaki elektriksel iletim gecikmesine bağlı gelişen mekanik dissenkroniyi düzeltmeyi amaçlayan bir cihaz tedavisidir. CRT, atriyum, sol ve sağ ventriküle yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kalbin farklı bölgelerini senkronize biçimde uyararak ventriküler kasılmanın eş zamanlı gerçekleşmesini sağlar. Bu sayede kalp debisi artar ve semptomlar azalır (Schultheiss *et al.* 2019). Güncel ESC ve ACC kılavuzlarına göre CRT; sol dal bloğu ile birlikte QRS süresi ≥ 130 ms olan, NYHA sınıf II–IV semptomları devam eden, sinüs ritminde olan ve optimal medikal tedaviye rağmen LVEF %35 veya daha düşük olan hastalarda endikedir

(Abraham *et al.* 2002). Bununla birlikte, CRT endikasyonu yalnızca bu gibi ölçütlerle değil, aynı zamanda yaş, atriyal ritim durumu, ventriküler dissenkroni varlığı ve hastanın klinik durumu gibi faktörler de göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (Tymińska *et al.* 2022). Sonuç olarak, DCM’de CRT, belirli hasta gruplarında hem yaşam kalitesini artırmakta hem de prognozu iyileştirmektedir. Tedavi kararı, kılavuz kriterleri ile birlikte bireysel hasta özellikleri dikkate alınarak multidisipliner bir yaklaşımla verilmektedir (Chen *et al.* 2014).

Dayanıklı sol ventrikül destek cihazları (LVAD), ileri evre kalp yetmezliği olan ve kalp transplantasyonu için aday olan ya da bekleme sürecinde destek gerektiren hastalarda kullanılan mekanik destek sistemleridir (Roesel *et al.* 2024). DCM hem kalp transplantasyonu hem de LVAD implantasyonu için yaygın bir endikasyondur. Kalp transplantasyonu yüksek sağkalım oranları ile ilişkilendirilse de organ temini sınırlıdır. Güncel kılavuzlar, LVAD’in kalp transplantasyonuna köprü tedavi olarak veya transplantasyon yapılamayan hastalarda kalıcı destek olarak kullanılmasını önermektedir (Behnoush *et al.* 2023). LVAD implantasyonu sonrası hastalarda sağkalım oranlarında belirgin artış gözlenmiştir. Ancak cihaz kaynaklı komplikasyonlar, tromboembolik olaylar ve enfeksiyon gibi riskler nedeniyle hastaların düzenli takibi gerekmektedir (Jezovnik *et al.* 2017).

Dilate Kardiyomiopati Risk Faktörleri

DCM’nin gelişiminde çevresel, biyolojik ve genetik faktörler etkili olabilmektedir. Özellikle genetik faktörlerin rolü, hastalığın ailesel formunun tanımlanmasıyla daha net bir şekilde ortaya çıkmış ve vakaların önemli bir kısmının kalıtsal olduğu bildirilmiştir (Maron *et al.* 2006). Bunun birlikte, çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar, inflamasyon, uzun süreli alkol tüketimi, toksinlere maruz kalma ve diyet hastalığın patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi demografik faktörlerin hastalığın seyrini etkileyebileceği gösterilmiştir (Gigli *et al.* 2024).

İnflamasyon

İnflamasyon DCM gelişiminde rol oynamaktadır. Genetik, viral veya çevresel faktörlerin etkisiyle kalp kasında meydana gelen hasar, inflamasyon sürecinin tetiklenmesine yol açar (Monda *et al.* 2020). İnflamasyon sürecinin başlaması, bağışıklık hücrelerinin (B lenfositler, T lenfositler, MAST hücreleri ve makrofajlar) aktif hale gelmesini ve kalp dokusuna yerleşmesini tetikler. Bu hücreler kalp kasında kolajen birikimi, remodelling ve fibrozis gibi süreçleri teşvik eden sitokinleri salgılar (Fairweather *et al.* 2004). Fibroz, kalp dokusunda hasar oluştuğunda inflamasyonun bir sonucu olarak gelişir ve DCM hastalığının karakteristik bir özelliğidir. Bölgesel işlev bozukluğu ve/veya hacim aşırı yüklenmesi, kardiyak iş yükünü ve

kalp duvarındaki stresini artırır (Pinto *et al.* 2016). Bu durum, fetal genlerin aktive olmasına, miyositlerin fetal programlamaya girmesine ve miyofibroblastlara dönüşmesine yol açar. Bu mekanizmalar, fibroz oluşumunun hem bir sonucu hem de bir nedeni olarak etkili olur. Zamanla, fibrotik skar dokusu hasar gören dokunun yerini alır ve kalp kasını sertleştirir. Bu sertleşme, kalbin dilatasyonunu hızlandırarak kalp yetmezliğinin ilerlemesine sebep olur (Noutsias *et al.* 2011).

Enfeksiyon

Enfeksiyonların, DCM etiolojisinin yaklaşık %30'unu teşkil ettiği ve bu enfeksiyonlar genellikle miyokardit ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. DCM ile en sık ilişkilendirilen viral etmenlerden biri enterovirüslerdir (Cabrerizo *et al.* 2017). Bunun yanı sıra herpesvirüs ve adenovirüsler de DCM'li bireylerde sıklıkla tespit edilen diğer viral etmenlerdir (Pauschinger, Bowles, *et al.* 1999). DCM'li bireylerden alınan miyokardiyal biyopsi örneklerinin analizinde, viral genomun ve viral replikasyonun varlığına dair moleküler bulgular elde edilmiştir (Pauschinger, Doerner, *et al.* 1999). Biyopsi ile viral genomun pozitif olarak tanımlanması, DCM hastalığının daha hızlı bir şekilde ilerlemesiyle ve daha kötü klinik tablolar ile ilişkilendirilmiştir (Caforio *et al.* 2007).

Alkol kullanımı

Kronik alkol kullanımı da DCM hastalığının gelişiminde etkili olan önemli çevresel etmenlerden biridir. Genellikle 30-55 yaş aralığında bulunan ve en az 10 yıl boyunca yüksek oranda alkol tüketen erkek bireylerde görülmektedir (Piano, 2002). DCM kaynaklı ölümler arasında alkolik kardiyomiyopati oranının %6,9 olduğu ve kadınlara kıyaslarda erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Model hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, akut ve kronik etanol uygulamasının kardiyak kontraktileti bozduğu ve kontraktil protein α -miyozin ağır zincirinin ekspresyon seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Lang *et al.* 1985). Uzun süreli kokain kullanımının da ölümcül aritmilere ve DCM'ye neden olduğu bilinmektedir. Kokainin, kardiyomiyositler için toksik olan ve nekroza yol açan katekolaminlerin salınımını artırarak sol ventrikül disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. (Havakuk *et al.* 2017)

Kemoterapi

DCM, antrasiklinler gibi kemoterapötik ajanlarla yapılan kanser tedavilerinden sonra bir yan etki olarak gelişebilmektedir (Bellinger *et al.* 2015). DCM'ye yol açan antrasiklinler arasında idarubisin, epirubisin ve doksorubisin bulunmaktadır. Streptomyces peucetius varyantı Caesius'un kültürlerinden izole edilen antrasiklin grubu bir antibiyotik olan doksorubisin, farklı kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Grein, 1987). Doksorubisin, DNA ve tip II

topoizomeraza bağlanarak DNA çift sarmal yapısında kırıklar oluşmasına ve transkriptom değişikliklerine yol açar; bu da mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve kardiyak hücre ölümü ile sonuçlanır (Zhang *et al.* 2012). Doksorubisinin önemli yan etkilerinden biri, konjestif kalp yetmezliğine ve DCM'ye neden olabilen doza bağımlı, kümülatif ve progresif miyokardiyal hasardır. Miyokardiyal hasarın bir biyobelirteci olan Troponin I, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteyi ve DCM gelişimi riskini öngörmede etkili bir serum biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (Chatterjee *et al.* 2010).

Beslenme

DCM, genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerle de şekillenen bir miyokard hastalığıdır ve bu faktörler arasında beslenme hem önlenabilir hem de değiştirilebilir bir risk unsuru olarak öne çıkmaktadır (Schultheiss *et al.* 2019). Bu doğrultuda, beslenme alışkanlıkları hastalığın gelişimi ve ilerlemesi üzerinde doğrudan etkili olabilir. Mikrobesein eksiklikleri, malnütrisyon ve yoğun şekilde işlenmiş, besin değeri düşük gıdaların tüketimine dayalı sağlıksız diyet modelleri; kardiyak yapı ve işlev üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir. Bu tür beslenme bozuklukları, inflamatuvar yanıtları ve oksidatif stresi tetikleyerek miyokardiyal hasara zemin hazırlayabilir (Zhong *et al.* 2025).

Malnütrisyon, bir besin ögesine gereksinim ile bu ögenin alımı arasındaki dengesizlik sonucu, mikrobesein, enerji ve proteinlerde kümülatif yetersizliklerin oluşması ve bunun fiziksel ve bilişsel performans, bağışıklık sistemi fonksiyonları, büyüme ve gelişme gibi yaşamsal işlevler üzerinde olumsuz etkiler yaratmasıdır (Mehta *et al.* 2013). Malnütrisyon, harcanan enerjinin alınan enerjiyi aşması durumunda oluşur. DCM ve malnütrisyon arasında karşılıklı bir döngü bulunmaktadır. DCM; kronik inflamasyon, metabolik bozukluklar ve gastrointestinal malabsorpsiyon gibi mekanizmalar aracılığı ile malnütrisyonu sebebiyet verirken, malnütrisyon ise DCM gelişiminde temel bir risk faktörü olarak görülmektedir (Dasgupta & Aly, 2016).

Mikro besin öğelerinin yetersiz alımının, insan kalp sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu besin öğelerinin yetersizliği, kardiyomiyositlerin mitokondriyal fonksiyonu, kasılma ve iyileşme yeteneklerini olumsuz yönde etkiler ve hastalığın prognozu ile doğrudan ilişkilidir (Lennie *et al.* 2018). Kalp yetersizliğinden muzdarip olan bireylerin yaklaşık %40'ında mikro besin eksikliği gözlemlenmiştir (McKeag *et al.* 2017). Selenyum; tahıl, kuruyemiş, kırmızı et ve deniz ürünlerinde bulunan bir mikro besin ögesidir. Selenyum, selenoprotein olarak adlandırılan bir grup enzimin yapısına katılarak biyolojik işlevlerini yerine getirmelerini sağlar (Al-Mubarak *et al.* 2021). Selenyum eksikliği, genellikle Çin'in bazı bölgelerinde görülen ve ölümcül bir gidişata sahip olan Keshan hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Yang *et al.* 1988). Nadir bir DCM formu olan bu hastalığın görüldüğü bölgelerde, toprakta

bulunan selenyum miktarının son derece düşük olduğu gözlemlenmiştir. Keshan hastalığı, selenyum takviyesi ile geri döndürülebilen bir hastalıktır. Bu durum mikrobelerin, özellikle selenyumunun kardiyak sağlık üzerindeki etkisine dikkat çekmektedir (Loscalzo, 2014). Karnitin, karaciğer ve böbreklerde endojen olarak sentezlenebilen, ayrıca et ve süt ürünleri aracılığıyla dışarıdan da alınabilen, doğal bir amino asit türevidir (Fu *et al.* 2013). Karnitin eksikliği, yağ asitlerinin karaciğerde ketonlara, diğer tüm dokularda ise karbondioksit dönüşmesini engelleyerek mitokondriyal oksidasyonu durdurur ve bu durum sitozolde lipid birikimine yol açar. İskelet ve kalp kaslarının enerji üretiminin büyük bir kısmı yağ asitlerinin oksidasyonundan sağlandığı için karnitin eksikliği bu dokuları doğrudan etkilemektedir (Waber *et al.* 1982). Tripp ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sistemik karnitin eksikliğinden kaynaklı, endokardiyal fibroelastoz benzeyen ağır seyirli bir ailesel DCM vakası bildirmiştir (Tripp *et al.* 1981).

Diyet, KVH'nin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Gıdaların işlenmesi, diyet kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Gıdaların işlenme düzeyi, minimal işlemde ultra işlenmiş gıdalara kadar geniş bir yelpazede değişmektedir. Ultra işlenmiş gıdalar tekrarlayan endüstriyel işlemlerin sonucunda, lezzetli, uzun raf ömrüne sahip ve tüketime hazır hale getirilen ürünlerdir. Abur cuburların yanı sıra, az yağlı ve düşük kalorili ürünler, besin açısından zenginleştirilmiş ürünler, şekerli içecekler, aromalı yoğurtlar ve kahvaltılık gevrekler gibi birçok gıda ürünü bu sınıfa dahildir (Monteiro *et al.* 2019). Yakın geçmişte yapılan ve 60 milyondan fazla katılımcının bulunduğu 39 kohort çalışmasının incelendiği bir meta analiz, günlük yalnızca bir porsiyon fazla ultra işlenmiş gıda tüketiminin kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini artırdığını göstermiştir (Guo *et al.* 2023).

Monosodyum Glutamat (MSG)

Gıda katkı maddeleri, zamanla artan büyük ölçekli gıda işleme ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu maddeler, işlenmiş gıdaların fabrikalardan tüketicilere ulaşana kadar geçen süreçte güvenli bir şekilde muhafaza edilebilmesini sağlamak için kullanılır. Aynı zamanda, gıdaların görünüm, koku, doku ve tat gibi duyu özelliklerini değiştirmek veya geliştirmek amacıyla da kullanılmaktadır. Gıda katkı maddeleri, kimyasal olarak sentezlenebileceği gibi minerallerden, hayvanlardan veya bitkilerden de izole edilebilir. Günümüzde kullanılan binlerce farklı katkı maddesi bulunmakta olup, işlevlerine göre üç ana kategoride sınıflandırılırlar: tatlandırıcılar, enzim preparatları ve diğer katkı maddeleri (WHO, 2024c).

1866 yılında kimyager Karl Heinrich Ritthausen, buğdayda bulunan gluten protein kompleksini sülfürik asit ile hidrolize ederek bir amino asit olan glutamik asidi izole etmiştir

(Vickery & Schmidt, 1931). Bu keşif, proteinlerin yapı taşlarının belirlenmesine yönelik erken dönem çalışmalar arasında yer almaktadır. MSG ($C_5H_8NO_4Na$) ise L-glutamik asidin sodyum tuzu olup doğada yaygın olarak bulunan bir amino asit türevidir (Thuy *et al.* 2020). Bu bileşik ilk kez 1908 yılında Japon bilim insanı Kikunae Ikeda tarafından tanımlanmıştır (Ikeda, 1908). O dönemde tatlar yalnızca dört temel kategoriye ayrılıyordu: tatlı, ekşi, tuzlu ve acı. Ancak Ikeda, özellikle deniz yosunu (kombu) ve et ürünlerinde belirgin şekilde hissedilen ve mevcut dört temel tatla açıklanamayan farklı bir tat duyusunun var olabileceğini öne sürmüştü ve bu özgün tadı “umami” olarak adlandırmıştır (Sano, 2009). 1907 yılında Ikeda, umami tadından sorumlu olan bileşiği belirlemek amacıyla kelp (*Laminaria japonica*) üzerinde kimyasal analizlere dayalı bir araştırma başlatmıştır. Yaptığı çalışmalar sonucunda yaklaşık bir yıl içinde umami tadının kaynağının MSG olduğunu tespit etmiştir.

MSG'nin keşfinin ardından, 1908 yılının aralık ayında bu maddenin endüstriyel ölçekte üretilmesi amacıyla bir üretim yöntemi geliştirme çalışmalarına başlanmıştır. Erken dönem üretim süreci üç temel aşamadan oluşmaktadır: ekstraksiyon, izolasyon ve saflaştırma. Ikeda, yüksek L-glutamik asit içeriği nedeniyle buğday glutenini uygun bir hammadde kaynağı olarak belirlemiş ve bu doğrultuda, glutenin asidik hidroliziyle, L-glutamatın eldesine yönelik çalışmalarını başlatmıştır (Giacometti *et al.* 1979). Ekstraksiyon aşamasında gluten, hidroklorik asit ile yaklaşık 20 saat hidrolize edilmiştir. Ardından süzülerek artıklar uzaklaştırılmış ve elde edilen sıvı yoğunlaştırılarak bir ay süreyle bekletilmiştir. L-glutamik asit, yoğun hidroklorik asit içerisinde oldukça düşük bir çözünürlüğe sahiptir bu sebeple kristalleşme sırasında yalnızca L-glutamik asit kristal yapı oluşturur ve diğer amino asitler veya safsızlıklar kristal yapıya katılmazlar. Bu sayede L-glutamik asidin eldesi ve belli oranlarda saflaştırılması sağlanabilmektedir. İzolasyon aşamasında, elde edilen L-glutamik asit hidroklorür kristalleri süzülerek alınmış ve suda çözündürülmüştür. Elde edilen çözelti, içindeki artıkların uzaklaştırılması için tekrar süzülmüş ve pH değeri, 3,2'ye ayarlanmıştır. Bu çözelti yaklaşık bir hafta bekletilmiştir; böylece, diğer amino asitleri içermeyen ve saflığı artıran α -form L-glutamik asit kristalleri oluşmuştur. Son basamak olan saflaştırma aşamasında ise, izole edilen α -form L-glutamik asit kristalleri yeniden suda çözülerek demir kaplara aktarılmış ve nötr bir pH elde etmek için çözeltiliye sodyum bikarbonat eklenmiş, turnusol kâğıdı kullanılarak pH değişimi takip edilmiştir. Elde edilen MSG çözeltisi aktif karbon kullanılarak renksizleştirilmiş, süzülmüş ve ısıtılarak yoğunlaştırılmıştır. Bu aşamalardan sonra soğutma işlemi uygulanmış ve MSG kristallerinin oluşumu gözlenmiştir. Oluşan kristaller kırılarak toz haline getirilmiş ardından santrifüj işlemi uygulanarak ana çözelti uzaklaştırılmıştır (Sano *et al.* 1990). Son olarak elde edilen kristaller kurutulmuş, elenmiş ve MSG tozu hâline getirilen son ürün ambalajlanmıştır. 1909 yılına gelindiğinde ilk ticari MSG üretimi bu yöntem kullanılarak

başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Üretilen bu ilk ticari MSG açık kahverengi toz bir halde ve yaklaşık %85 saflıkla piyasaya sürülmüştür. Her ne kadar bu yöntem MSG'nin saflaştırılmasında etkili olmuş olsa da kullanılan hammaddenin sınırlı olması, düşük verim, uzun işlem süresi ve yüksek enerji tüketimi gibi çeşitli dezavantajlar nedeniyle, alternatif ve daha verimli saflaştırma yöntemlerinin geliştirilmesi gerekliliği doğmuştur.

1950'li yıllara gelindiğinde fermantasyon ve kimyasal sentez olmak üzere iki farklı üretim süreci geliştirilmiştir. Kimyasal sentez yönteminde hammadde olarak akrilonitril tercih edilmiştir (Yoshida, 1970). Bunun temel nedeni, o dönemde Japonya'da hızla gelişen poliakrilik elyaf endüstrisinin etkisiyle akrilonitrilin kolay temin edilebilir ve ekonomik açıdan avantajlı bir kaynak hâline gelmiş olmasıdır. Bu yöntemde sırayla Okso ve Strecker reaksiyonları uygulanmakta ardından elde edilen bileşik sodyum hidroksit ile parçalanarak ve DL-disodyum glutamat elde edilmektedir. Glutamat, iki optik izomer formunda (L-glutamat ve D-glutamat) bulunabilen bir amino asittir. L-glutamat doğada daha yaygın olarak bulunan ve umami lezzetten sorumlu olan formdur. Bu sebeple saflaştırma aşamasında bu iki formun birbirinden ayrılması gerekmektedir. Optik çözümüleme yolu ile L-glutamat ayrıştırılarak MSG üretimi sağlanır (Sano, 2009). Ancak bu kimyasal sentez süreci; çok aşamalı, teknik olarak karmaşık ve maliyet açısından yüksek olduğundan, ilerleyen yıllarda yerini mikrobiyal fermantasyon yöntemlerine bırakmıştır.

Fermantasyon yöntemi, spesifik bir amino asidin kültür ortamında özel olarak seçilmiş mikroorganizmalar tarafından yüksek miktarlarda sentezlenebildiği bir üretim sürecidir. Seçilen mikroorganizma, amonyak ve karbonhidratlarla kültüre edilir ve L-izomer glutamat sentezleyerek doğrudan kültür ortamına salgılar. Hücre, glutamat dehidrojenaz enzimini kullanarak indirgeyici amonyak fiksasyonu ile 2-oksoglutarattan glutamat üretir. 1957 yılında Kinoshita ve arkadaşları, yüksek düzeyde L-glutamik asit sentezleyip, biriktirme yeteneğine sahip ilk bakteri suşlarını (*Micrococcus glutamicus*) keşfetmişlerdir (Kinoshita *et al.* 1957). Bu gelişmeyi takiben, L-glutamat üretimi açısından verimli olan birçok mikroorganizma izole edilmiştir. Bu suşlar arasında *Brevibacterium flavum*, *Brevibacterium lactofermentum* ve *Corynebacterium glutamicum* gibi türler öne çıkmaktadır. Söz konusu bakteriler, hareketsiz, spor oluşturmayan, gram pozitif bakterilerdir. Fermantasyon yöntemi, hücrelerin L-izomer glutamatı doğrudan kültür ortamına salgılaması sayesinde izolasyon sürecini basitleştirir. Bu yöntemin geliştirilmesiyle birlikte MSG üretim hızı ve verimi artmış, böylece artan MSG talepleri büyük ölçüde karşılanabilir hale gelmiştir.

MSG, IUPAC adıyla sodyum 2-aminopentanedioat, günümüzde dünya genelinde en yaygın kullanılan lezzet artırıcı gıda katkı maddelerinden (E621) biridir (Kayode *et al.* 2023).

Halk arasında ‘‘Çin tuzu’’ olarak bilinen bu madde 232 °C erime noktasına ve 169,11 g/mol moleküler ağırlığına sahiptir (Hajihassani *et al.* 2020). MSG, alkolde sınırlı çözünürlüğe sahip olmakla birlikte, yağ ve bazı organik çözücülerde çözünür. Bununla birlikte, en yüksek çözünürlüğü sulu çözeltilerde gözlemlenir; 25 °C sıcaklıkta sudaki çözünürlüğü yaklaşık olarak 385.000 mg/L’dir (Hajihassani *et al.* 2020). Kimyasal kompozisyonu açısından değerlendirildiğinde, monosodyum glutamatın yaklaşık %78’i glutamat anyonundan, %12’si sodyum katyonundan ve %10’u kristal yapıya bağlı su moleküllerinden oluşmaktadır (Daub *et al.* 2009). Bu bileşiğin gıda katkı maddesi olarak kullanılmaya başlanması, Ikeda’nın umami tat duyusunu tanımlamasıyla mümkün olmuştur. Beyaz kristal bir toz yapıda olan MSG ağırlıklı olarak kabuklu deniz ürünleri, sebze, peynir, deniz yosunu ve et gibi gıdalarda bulunan ve esansiyel olmayan bir amino asittir (Appaiah, 2010). MSG’nin güvenliği uzun yıllar çeşitli akademik uzman kurulları ve önde gelen kuruluşlar tarafından kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Gıda Katkı Maddeleri ve Kontaminantları Ortak Uzman Komitesi (JECFA), glutamik asit ve tuzları için sayısal bir ‘‘kabul edilebilir günlük alım miktarı’’ (ADI) gerekli olmadığını bildirmiştir. (Joint & Additives, 1988) Gıda ve İlaç Kurumu (FDA), Gıda Bilimsel Komitesi (SCF) ve Amerikan Deneysel Biyoloji Dernekleri Federasyonu (FASEB) tarafından da bu görüş desteklenmiştir (Commission, 1982; Parliament, 1909; Raiten *et al.* 1995a). Avrupa Gıda Güvenliği Komitesi (EFSA), MSG’nin güvenliğine ilişkin yeni bir değerlendirme yapmış ve kabul edilebilir günlük alım miktarını ‘‘30 mg/kg vücut ağırlığı’’ olarak belirlemiştir (Henry-Unaeze, 2017).

Avrupa ve ABD’de yapılan gıda tüketim analizlerine göre, gıdalarla birlikte alınan MSG’nin günlük ortalama tüketim miktarı yaklaşık 0,6 gramdır. Bu miktar kişiden kişiye 0,3-1,0 değerleri arasında değişiklik göstermektedir (Geha *et al.* 2000). Raiten, Giacometti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, gıdalarla birlikte alınan MSG’nin günlük tüketiminin 0,4-0,5 gram arasında olduğu bildirilmiştir (Giacometti *et al.* 1979; Raiten *et al.* 1995b). Doğu ve Güneydoğu Asya bölgelerinde gıdalarla alınan MSG miktarı, Avrupa’daki değerlerden 2-3 kat daha yüksektir. Örneğin, Güney Kore’de günlük MSG tüketiminin 1,6-2,3 gram arasında değişirken, Tayvan’da 1,5-3,0 gram ve Japonya’da ise 1,1-1,6 gram arasında olduğu bildirilmiştir (Henry-Unaeze, 2017; Lee & Lee, 1986). Belirtilen MSG tüketim miktarları, bireylerin günlük toplam glutamat alımının yalnızca %5 ila %10’unu oluşturmaktadır (Brosnan *et al.* 2014). Yetişkin bireyler, mutfak kültürü, beslenme alışkanlıkları ve etnik köken gibi faktörlerden bağımsız olarak, günlük ortalama 10 ila 20 gram arasında glutamat almaktadır (Giacometti *et al.* 1979).

Periferik Dokularda Glutamatın Fonksiyonları

Glutamat, merkezi sinir sisteminde yer alan uyarıcı nörotransmitter bir moleküldür ve bazı nörolojik hastalıkların patogenezinde rol almaktadır (Burbaeva *et al.* 2014). Son yıllarda, spesifik glutamat taşıyıcılarının ve glutamat reseptörlerinin karaciğer, akciğer, bağışıklık sistemi, mide, böbrek ve kalp gibi nörolojik olmayan dokularda da ifade edildiği gösterilmiştir. Ayrıca glutamatın, mide ülseri, karaciğer inflamasyonu ve miyokard iskemisi gibi nörolojik olmayan hastalıklarda da farklı etki gösterdiği saptanmıştır. Glutamat, bulunduğu dokunun özelliklerine ve konsantrasyonuna bağlı olarak farklı biyolojik etkiler gösterebilir; bazı durumlarda toksik etki yaratırken, başka koşullarda koruyucu işlevler üstlenebilir (Du *et al.* 2016).

Glutamatın işlevi ve hücre dışındaki seviyeleri, glutamat reseptörleri ve glutamat taşıyıcıları tarafından kontrol edilir (Huang & Bergles, 2004). Glutamat taşıyıcıları, hücre içine glutamatın alınması ve hücre dışındaki glutamatın temizlenmesi işlevlerini düzenler (Camacho & Massieu, 2006). Bugüne kadar, uyarıcı amino asit taşıyıcısı 4 (EAAT4), uyarıcı amino asit taşıyıcısı 5 (EAAT5), uyarıcı amino asit taşıyıcısı 1 (EACC1), glutamat/aspartat taşıyıcısı (GLAST) ve glutamat taşıyıcı 1 (GLT1) olmak üzere beş farklı glutamat taşıyıcısının, hücre dışındaki glutamatın temizlenmesinde ve bu sürecin düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir (Robert *et al.* 2014). İnsanlarda ise EAAC1, GLT1 ve GLAST genlerine karşılık gelen homologlar vardır bunlar sırasıyla, uyarıcı amino asit taşıyıcısı 3 (EAAT3), uyarıcı amino asit taşıyıcısı 2 (EAAT2), uyarıcı amino asit taşıyıcısı 1 (EAAT1) olarak adlandırılmaktadır. Ters glutamat transportu yani glutamatın hücre içinde hücre dışına taşınması ise glutamat/sistin taşıyıcı sistemi (System X_c⁻) tarafından kontrol edilmektedir (da Cunha *et al.* 2011). Hücre dışındaki glutamatın uygun seviyede tutulmasında, glutamat taşıyıcıları rol oynamaktadır. Bazı hastalıklarda taşıyıcıların işlevinde meydana gelebilecek değişiklikler, glutamatın hücre dışındaki seviyelerini ve buna bağlı olarak da etkilerini değiştirebilmektedir (Rao & Sari, 2012).

Glutamat reseptörleri ise sinyallerin algılanmasında ve iletilmesinde rol oynar. Glutamatın iki temel reseptör grubu bulunmaktadır; metabotropik G-protein bağlı glutamat reseptörleri (mGlu) ve iyonotropik glutamat reseptörleri (iGlu) (Traynelis *et al.* 2010). iGlu reseptörleri kendi içinde üç alt gruba ayrılmaktadır: N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA), α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit reseptörü (AMPA, Glu1-4) ve kainat reseptörü (Ka1-2, Glu5-7). Glutamatın potasyum, kalsiyum ve sodyum iyon kanalları üzerindeki düzenleyici etkisi, iGlu reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilir (Green & Nayeem, 2015). mGlu reseptörleri ise esas olarak siklik guanozin monofosfat (cGMP), guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı protein, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve inositol trifosfat (IP₃) gibi G-

proteinine bağılı ikincil haberci sistemlerin düzenlenmesinde rol oynar (Yin & Niswender, 2014).

Son yıllarda, glutamat reseptörlerine karşı antagonistler geliştirilmiştir. Bu antagonistlerin, periferik hastalıklarda tedavi potansiyeli taşıdığı ve sinir sistemi üzerinde nöroprotektif etki gösterdiği, yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur (Pitsikas, 2014). Antagonistler, etki ettikleri glutamat reseptörlerinin alt tiplerine karşılık gelecek şekilde üç gruba ayrılır; mGluR (metabotropik glutamat reseptör) antagonistleri, NMDA reseptör antagonistleri ve AMPA reseptör antagonistleri (Chan & MaassenVanDenBrink, 2014). Glutamat kaynaklı patolojik durumların, NMDA reseptör antagonisti dizosilpin (MK-801) ve mGlu reseptör antagonisti (RS)-1-aminoindan-1,5-dikarboksilik asit (AIDA) ile engellenebileceği gösterilmiştir (Hillhouse *et al.* 2014).

Monosodyum Glutamatın Kardiyotoksitesisi

Son yıllarda, glutamat sinyallemesinin yalnızca sinir sistemi ile sınırlı olmadığını bağışıklık sistemi, mide, karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp gibi periferik dokularda da etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca glutamat ve glutamat reseptörlerinin nörolojik olmayan bazı hastalıklarda doku fibrozisi ve inflamasyon gibi süreçlerin de düzenlenmesinde rol aldığı bildirilmiştir (Du *et al.* 2016).

Günümüzde, kalp dokusunda EAAT5 ve GLAST taşıyıcı proteinlerini kodlayan mRNA'ların varlığı bilinmektedir. Ayrıca, mGlu5, mGlu3, mGlu 2, mGlu1, NMDA reseptör 1, Ka 2 ve Glu2/3 reseptörlerinin de kalpte ifade edildiği gösterilmiştir. Ancak, glutamatın kalpteki rolü ve kalbe karşı potansiyel zararları henüz yeterince tartışmaya açık bir konu olarak güncelliğini korumaktadır (Gill & Pulido, 2001).

Glutamatın kalp dokusundaki rolü ve etkileri incelendiğinde, özellikle MSG maruziyetinin kardiyak dokuda toksik etkilere yol açtığı görülmektedir. MSG maruziyeti, oksidatif stres biyobelirteçlerinde, özellikle malondialdehitte (MDA) maruz kalınan doza bağılı olarak bir artışa sebep olarak kalpte lipid peroksidasyonunun arttığını gösterir (Hazzaa *et al.* 2020). Lipid peroksidasyon seviyelerinin artması hücre zarlarında hasar oluşumuna yol açmaktadır. Eş zamanlı olarak, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri önemli ölçüde azalır ve kalbin reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize etme yeteneğini zayıflatır. Oksidatif stresin artması mitokondriyal fonksiyonları bozar; mitokondri membran bütünlüğü zarar görür ve ATP üretimi düşer, bu da kardiyomiyositlerde enerji eksikliğine yol açar (Rosca & Hoppel, 2013). Ayrıca MSG, kalp dokusunda inflamatuvar yanıtın artmasına neden olur; bu süreçte NF-κB yolu aktive olur ve TNF-α ile IL-6 gibi

proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yükselir. Bu inflamasyon, kalp dokusunda fibrozis gelişimini tetikleyerek miyokard yapısında remodellemeye ve fonksiyon kaybına yol açar (Banerjee *et al.* 2021). Son olarak, MSG'nin aşırı kalsiyum girişine neden olarak hücre içi kalsiyum dengesini bozan etkileri, apoptozun tetiklenmesine zemin hazırlar; bu mekanizma, mitokondri kaynaklı hücre ölümünü destekler (Das *et al.* 2024).

Sekonder Metabolitler

Bitkilerde bulunan primer ve sekonder metabolitler, bitkinin büyümesi ve hayatta kalması için elzemdir (Jeyasri *et al.* 2023). Vitaminler, amino asitler, karbonhidratlar, proteinler ve lipitler primer metabolitlerdir ve fotosentez, solunum ve hücre bölünmesi gibi temel süreçlerde görev alırlar (Tariq *et al.* 2023). Sekonder metabolitler ise esas olarak bitkinin çevresel etkileşimlerinde ve savunma mekanizmalarında rol oynar (Chen *et al.* 2022). Ayrıca, bitkinin strese karşı geliştirdiği tepkilerde ve tat, koku ile renk gibi özelliklerin oluşumunda etkilidirler. Sekonder metabolitler, antifungal, antibakteriyel, antiparaziter, antikanser, immünosupresif, kolesterol düşürücü ve herbisit etkisi gibi işlevleri sayesinde çeşitli endüstrilerde ve tıbbi uygulamalarda geniş kullanım alanı bulmaktadır (Keswani *et al.* 2019). Günümüzde 200.000'den fazla sekonder metabolit tanımlanmıştır (Mohiuddin, 2019). Sekonder metabolitler yapısal özellikleri ve biyosentez yollarına göre 3 ana gruba ayrılmaktadır: Terpenoidler, alkaloidler ve fenolik bileşikler (Kabera *et al.* 2014).

Fenolik bileşikler, bitkiler ve bitki kaynaklı içecek ve yiyeceklerde yaygın olarak bulunan bir sekonder metabolittir (Cheynier, 2012). Fenolik bileşikler, bitkinin normal gelişimi sırasında, UV radyasyonu ve stres gibi farklı durumlara karşı yanıt olarak sentezlenirler (Winkel-Shirley, 2002). Bu bileşikler, bir veya daha fazla hidroksil grubu taşıyan aromatik bir halkaya sahiptir ve yapıları basit bir fenolik molekülden karmaşık yüksek molekül kütleli bir polimere kadar değişebilmektedir (Vuolo *et al.* 2019). Fenolik bileşikler, genellikle suda çözünen organik bileşiklerdir (Harborne & Harborne, 1973). Yapısal açıdan fenolik bileşikler, basit fenollerden başlayarak daha karmaşık yapıları bileşiklere kadar çeşitlilik gösterir. Bitkilerde bulunan başlıca fenolik bileşikler; lignanlar, tanenler, fenolik asitler, stilbenler ve flavonoidlerdir (Saltveit, 2017). Polifenoller ise fenolik bileşikler içinde yapısal olarak birden çok fenol biriminin kimyasal bağlarla birleşmesi sonucu oluşan daha özgül ve kompleks bir alt gruptur. Yapılarında bir veya daha fazla benzen halkasına bağlı iki veya daha fazla hidroksil grubuna sahiptirler (Ciupei *et al.* 2024). Yıllar boyunca farklı bitkilerde 8000'den fazla polifenol çeşidi tanımlanmıştır (Eseberri *et al.* 2022). Polifenoller de kendi içerisinde, flavonoidler ve flavonoid olmayan polifenoller olmak üzere 2 gruba ayrılır. Flavonoid olmayan polifenoller ise; fenolik asit, lignanlar, stilbenler ve tanenler olarak alt gruplara ayrılır (Maniglia

et al. 2021). Polifenoller, meyve, sebze, kahve, çay, çikolata ve şarap gibi gıda maddelerinde bulunur. İnsan diyetinde polifenollerin varlığı, kanser, diyabet ve KVH önlemeye yardımcı olmaktadır (Rasouli *et al.* 2017).

Flavonoidler, iki aromatik halka ile bunları bağlayan üç karbonlu bir zincirin oluşturduğu oksijen içeren heterosiklik C halkasından oluşan bileşiklerdir. Flavonoidler, antosiyaninler, flavanoller, flavanlar, izoflavanonlar, flavonlar ve flavonollerini içeren çeşitli alt sınıflara ayrılırlar (Karak, 2019). Şarap, çay, kakao, sebze ve meyve gibi gıdalarda bol miktarlarda bulunurlar. Bu bileşikler, bitkilerde, hayvanlarda ve bakterilerde çeşitli biyolojik işlevlere sahiptirler, dejeneratif hastalıklara ve oksidatif strese karşı koruma sağlarlar (Ullah *et al.* 2020).

Fenolik asitler, sinamik asit veya benzoik asitin türevleri olarak tanımlanırlar. Çoğu zaman bir glikozid, ester veya amin grubuna bağlı olarak bulunurlar. Fenolik asit kaynakları çeşitlilik göstermektedir. Bitkiler, içecekler, yağlı tohumlar, baklagiller ve tahıllarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Organoleptik ve besleyici özelliklere katkıda bulunmanın yanı sıra güçlü antioksidan özellikleri sayesinde sağlık açısından da önemli kullanım alanlarına sahiptirler (Kumar & Goel, 2019).

Lignanlar, iki fenilpropanoid biriminin (C₆-C₃) β-karbonları (C₈-C_{8'}) arasında kovalent bağla birbirine bağlanmasıyla oluşan bir kimyasal yapıya sahiptir. Temel iskeletleri, 2,3-dibenzilbütan yapısına sahip iki koniferil alkol kalıntısından oluşur (Ciupei *et al.* 2024). Lignanlar, meyve, sebze, baklagiller, badem, buğday kepeği, keten tohumu, arpa gibi gıdalarda bulunur. Lignanlar açısından zengin bir diyet, kardiyovasküler hastalık riskini düşürmektedir (Rodríguez-García *et al.* 2019).

Stilbenler, yapısal olarak genellikle iki izomerik formda bulunan C₆-C₂-C₆ iskeletine sahiptirler. Stilbenler, oksidasyon, aşırı ısıya maruz kalma ve mikrobiyal saldırılar gibi bitkiyi abiyotik veya biyotik strese maruz bırakan durumlarda biosentezlenirler (Teka *et al.* 2022). En yaygın olan stilben üzümde bulunan resveratrodür. Resveratrol, kanser hücreleri ile savaşır, lipid metabolizmasını iyileştirir, yaşlanma karşıtı ve kardiyoprotektif özelliklere sahiptir (Xia *et al.* 2010).

Tanenler, aromatik halkalar içeren polifenollerdir (de Melo *et al.* 2023). Tohumlarda, tahıllarda, yeşil çay, kahve, sebze ve meyvelerde bulunan tanenler, bitkilerin büyüme, gelişme, savunma gibi süreçlerinde ve insan sağlığı üzerinde geniş etkilere sahiptir. Tanenler, uzun yıllardır deri endüstrisinde, deriye renk verme ve işleme amacıyla kullanılmaktadır (Singh & Kumar, 2020). Ayrıca tanen içeren çeşitli bitki türleri yıllardır, antimikrobiyal ajan, kanser önleyici, hemostatik ajan, ishal önleyici ve astrenjan etkileri nedeniyle geleneksel tıpta uzun

süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte metali korozyondan koruma, su arıtma, petrol endüstrisi, hayvan yemi ve şarap üretimi gibi pek çok alanda da kullanım potansiyeline sahiptir (Das *et al.* 2020). Tanenler, kondanse tanenler ve hidrolize edilebilir tanenler olmak üzere kendi içerisinde 2 alt gruba ayrılmaktadır (Chung *et al.* 1998). Kondanse tanenler, flavan-3-ol monomerlerinin genellikle C₄-C₈ pozisyonları arasında kurulan karbon-karbon bağlarıyla polimerleşmesi sonucu oluşan, hidrolize dirençli polifenolik bileşiklerdir. Bu monomerler, iki aromatik halka (A ve B halkaları) ile bir oksijen içeren heterosiklik halkadan (C halkası) oluşan tipik flavonoid iskeletine sahiptir (Mbugua & Pell, 2001). Hidrolizlenebilir tanenler ise genellikle bir şeker (glukoz) birimine heksahidroksidifenik asit türevleri (ellagik asit) veya gallik asit esterlerinin bağlanması ile oluşurlar. Sahip oldukları ester bağları sebebi ile yüksek sıcaklık ve asitlere karşı duyarlıdırlar ve kolayca hidrolize uğrarlar. Esterleşme tipine bağlı olarak, bu tanenler ellagitaninler ve gallotaninler olarak alt sınıflara ayrılır (Durazzo *et al.* 2019).

Tannik Asit (TA)

En basit hidrolizlenebilir tanen türü olan TA, FDA tarafından onaylanmış yaygın olarak kullanılan bir gıda katkı maddesidir (Guo *et al.* 2021). TA, kimyasal olarak merkezi bir glukoz molekülünün hidrosil gruplarına, 10 adet galloil grubunun ester bağları ile bağlanmasıyla oluşmaktadır (Jing *et al.* 2022). Moleküler formülü C₇₆H₅₂O₄₆ ve moleküler ağırlığı yaklaşık 1701.2 g/mol olan tannik asit (TA), yapısındaki çok sayıda fenolik hidrosil grubu nedeniyle zayıf asidik özellik gösterir ve ortalama pKa değeri yaklaşık 6'dır (Ghigo *et al.* 2018). TA, üzüm, şarap, nar, yaban mersini, çay, kahve, badem, ceviz, çikolata ve bazı baharat türlerinde doğal olarak bulunmaktadır. Gıdanın tadı, rengi ve raf ömrü üzerinde etkili olabilmektedir. Hidrolizlenebilir tanenlerin, gallotanin sınıfında yer alan TA, antimikrobiyal, antitümör, antioksidan, anti-inflamatuar, nöroprotektif ve kardiyoprotektif gibi geniş kapsamlı fizyolojik aktiviteleri sayesinde son yıllarda bilimsel ve klinik araştırmalarda önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir (Guo *et al.* 2021).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nörodejenerasyon, kanser ve KVH gibi klinik patolojilerin gelişiminde oksidatif stresin ve inflamasyonun önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Sıçanlarda formalinle indüklenen pençe ödemi modelinde yapılan bir çalışmada, TA'nın anti-inflamatuar potansiyeli değerlendirilmiştir. Miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesi, inflammatuar yanıtın değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılmıştır çünkü inflamasyonlu dokularda, MPO aktivitesi önemli ölçüde artmaktadır. Formalin enjeksiyonunu takiben MPO enzim aktivitesinde artış gözlenmiş ve MPO aktivitesinin inhibisyonu, anti-inflamatuar etkinliğin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Çalışmada formalin

enjeksiyonu sonrası indometazin uygulanan gruplarda ödem inhibisyonu gözlenmiştir. Aynı şekilde TA ile tedavi edilen gruplarda da ödem inhibisyonu gözlenmiştir. Bu bulgular, TA'nın MPO aktivitesini azaltarak inflamasyon sürecini baskılayabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak TA'nın anti-inflamatuar etkisinin altta yatan moleküler mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Soyocak *et al.* 2019).

DOX, karaciğer, özofagus, safra kanalları ve meme dokularında görülen yumuşak doku sarkomlarının, osteosarkomların ve katı tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır. Terapötik faydalarına rağmen, doza bağlı kardiyotoksitesisi sebebi ile kullanımı sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada TA'nın, DOX kaynaklı antikanser etkinliği ve kardiyotoksitesite üzerindeki etkileri *in vitro* ve *in vivo* modeller kullanılarak çalışılmıştır. H9c2 sıçan kalp miyoblast hücrelerinin kullanıldığı deneysel çalışmada DOX uygulamasından sonra TA tedavisinin hücre ölümünü ve LDH salınımını önlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca H9c2 hücrelerinde ve meme tümörü oluşturulan sıçanlarda DOX uygulamasından sonra sitoplazmik vakuolizasyonda doza bağlı bir artış gözlenirken, TA uygulamasının vakuolizasyonu azaltarak DOX kaynaklı miyokardiyal hasara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Mevcut çalışmada DOX ve TA kombinasyonunun MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde, hücre canlılığını anlamlı düzeyde azalttığı ve TA'nın, DOX'un antikanser etkinliğini artırdığı da gösterilmiştir (Tikoo *et al.* 2011).

TA'nın potansiyel kardiyoprotektif etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmada, izoproterenol (ISO) kullanılarak sıçanlarda deneysel miyokardiyal iskemi modeli oluşturulmuştur. Sentetik bit katekolamin olan ISO'nun supramaksimal dozlarda uygulanması, miyokard nekroz gelişimine yol açmaktadır. TA'nın doz-bağımlı etkilerini değerlendirmek amacıyla, sıçanlar iki gruba ayrılmış ve bu gruplara 7 gün boyunca intraperitoneal yolla sırasıyla düşük yüksek dozda TA uygulanmıştır. ISO grubundaki hayvanlara ise aynı süre boyunca yalnızca tuzlu su verilmiştir. Yedinci günün sonunda, tüm gruplara intravenöz yolla ISO enjekte edilerek miyokardiyal iskemi modeli oluşturulmuştur. EKG ile yapılan değerlendirmelerde, ISO uygulanan sıçanlarda kalp hızında artış ve miyokardiyal hasara bağlı ST segment artışı gözlemlenirken TA ön uygulaması yapılan gruplarda kalp hızı ve ST segment yükselmesinde anlamlı bir artış görülmemiştir. Işık mikroskobu ile yapılan histolojik değerlendirmelerde TA uygulaması yapılan sıçanların kalp dokuları ISO grubu ile karşılaştırıldığında önemsiz düzeyde apoptozis gözlenmiş ve iyi korunmuş normal bir kalp kası morfolojisi sergilediği belirlenmiştir. Bu bulgular TA'nın ISO kaynaklı miyokardiyal iskemi hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca, TA ile ön tedavi, ISO

kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu azaltarak oksidatif strese karşı antioksidan savunmayı güçlendirmiştir (Hu *et al.* 2015).



MATERYAL VE METOT

Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Özellikleri

Cihaz Adı	Marka/Model
Saf Su Cihazı	MINI pure DestUp
Otoklav	Hirayama Hiclave
PCR Cihazı	SensQuest Labcycler
Soğutmalı Santrifüj	Hettich Mikro 220R
Otomatik Pipetler	Thermo Scientific
Magnetik Karıştırıcı	Heidolph MR Hei-Standart
Hassas Terazi	Ohaus Pioneer
Vorteks	Fisons WhirliMixer
Nanodrop	Thermo Scientific / Multiskan GO
Real-Time PCR Cihazı	Qiagen R111416
Kar Makinesi	Angelantoni
Buz Dolabı (+4°C)	Bosch
Derin Dondurucu (-20°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-86°C)	New Brunswick Scientific
pH Metre	Mettler Toledo
Homojenizatör	Bead Blaster
Çeker Ocak	Space Series Fume Cupboard
Mini Santrifüj	Aosheng 40
Kesim Aletleri	Fine Science Tools

Tablo 2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

Kimyasal	Marka
Etanol	Sigma
Lysis Reagent	Bio-Rad
RNas OUT	Thermo Scientefic
Reverse Transcriptase Buffer	Bio-Rad
5x iScript Reaksiyon Karışımı	Bio-Rad
iScript ters transkriptaz	Bio-Rad
Nükleaz-free su	Aosheng 40
Wash Buffer 1	Bio-Rad
Wash Buffer 2	Bio-Rad
Elüsyon Buffer	Bio-Rad
Syber Green	Bio-Rad

Mikroarray Veri Profilleri

Çalışmamızın ilk aşamasında, Gene Expression Omnibus (GEO) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) veritabanından DCM ile ilişkili üç bağımsız ve halka açık veri kümesi temin edildi (Edgar *et al.* 2002).

Tablo 3. GEO Verileri

GEO Erişim Numarası	Örnek Sayısı	Platform	Referans
GSE120895	47 DCM'li bireyden alınan EMB, 8 sağlıklı bireyden alınan kalp örnekleri	GPL570 (Affymetrix)	(Witt <i>et al.</i> 2019)
GSE17800	40 DCM'li bireyden alınan EMB, 8 sağlıklı bireyden alınan kalp örnekleri	GPL570 (Affymetrix)	(Ameling <i>et al.</i> 2013)
GSE19303	73 DCM'li bireyden alınan EMB, 8 sağlıklı bireyden alınan kalp örnekleri	GPL570 (Affymetrix)	(Ameling <i>et al.</i> 2016)

DEG'ler İçin Veri Ön İşleme ve Tarama

DCM'li ve sağlıklı bireylerin kalp dokularından alınan örneklerde farklı ifade edilen genler (DEG'ler) tarandı ve GEO2R (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo2r>) kullanılarak analiz edildi (Edgar *et al.* 2002). Analizde, p-değeri 0,05'ten küçük ve $|\log_2FC| \geq 0,5$ veya olan genler DEG olarak kabul edildi. Tüm veri kümelerinde ortak olan genler, liste karşılaştırma aracı (<http://www.molbiotools.com/listcompare.html>, 10 Haziran 2025) kullanılarak Venn diyagramı yardımıyla görselleştirildi.

DEG'lerin Hastalık Gen Kürasyonu

DCM ile ilgili gen küratörlüğü için, tanımlanmış DEG'ler kullanılarak, gen-hastalık ilişkilerini içeren DisGeNet veritabanında (<https://www.disgenet.org/>) metin madenciliği yapıldı (Piñero *et al.* 2016). Ayrıca ücretsiz biyobelirteç veritabanı BIONDA (<http://bionda.mpc.ruhr-uni-bochum.de/start.php>, 10 Haziran 2025) ve insan hastalıkları veritabanı MalaCards (<https://www.malacards.org/>, 10 Haziran 2025) üzerinden veri taraması gerçekleştirildi. Son olarak, DCM'ye ilişkin tüm veri kümeleri ve küratörlüğü yapılan aday genler arasındaki ortak DEG'ler, liste karşılaştırma aracı (<http://www.molbiotools.com/listcompare.html>, 10 Haziran 2025) kullanılarak oluşturulan Venn diyagramı ile görselleştirildi.

Protein- Protein Etkileşimi

Tanımlanan DEG'ler tarafından kodlanan proteinlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini analiz etmek amacı ile, bir protein-protein etkileşim (PPI) ağı değerlendirmesi yapıldı. Bu ağ, STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins; <https://string-db.org/>)

çevrimiçi veritabanı kullanılarak varsayılan parametreler altında oluşturuldu ve elde edilen etkileşim ağı Cytoscape yazılımı (sürüm 3.9.1) aracılığıyla görselleştirildi (Shannon *et al.* 2003; Szklarczyk *et al.* 2019)

Hub Genlerin Fonksiyonel ve Yolak Zenginleştirme Analizi

Seçilen DEG'ler için; Gen Ontolojisi (GO), Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) yolak zenginleştirme analizleri ve hastalık ilişkilerini belirlemek için ToppGene Suite platformunun ToppFun modülü (<https://toppgene.cchmc.org/enrichment.jsp>) kullanıldı (Chen *et al.* 2009; Consortium, 2021; Kanehisa *et al.* 2016).

Hayvan Bakımı ve Model Oluşturma

Çalışmada 24 adet Sprague Dawley ırkı sıçan (*Rattus norvegicus*, erkek, 9-10 haftalık, 180±20 g) kullanılmıştır. Canlıların bakımı ve deneysel uygulamalar Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK) tarafından onaylanan Etik Kurul Onay Belgesi (2021-3/63) ile AÜ Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Hayvanlar deney süresince standart nem (40 – 60%), ışık (12 saat aydınlık – 12 saat karanlık) ve oda sıcaklığı şartlarında ızgaralı plastik kafeslerde muhafaza edildi. Canlılara çalışma süresince taze su ve yem erişim imkânı (ad-libitum) sağlandı. MSG ve TA uygulamasında canlılara verilecek madde miktarları MSG konsensusu ve FDA verilerine ek olarak konu ile ilişkili öne çıkan kardiyotoksisite çalışmaları referans alınarak belirlendi. Sıçanlar (n=24) tartıldıktan sonra rastgele Kontrol (n=6), TA (n=6), MSG (n=6) ve MSG+TA (n=6) olacak şekilde 4 farklı gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu: 21 gün boyunca oral gavaj yoluyla salin ile muamele edildi.

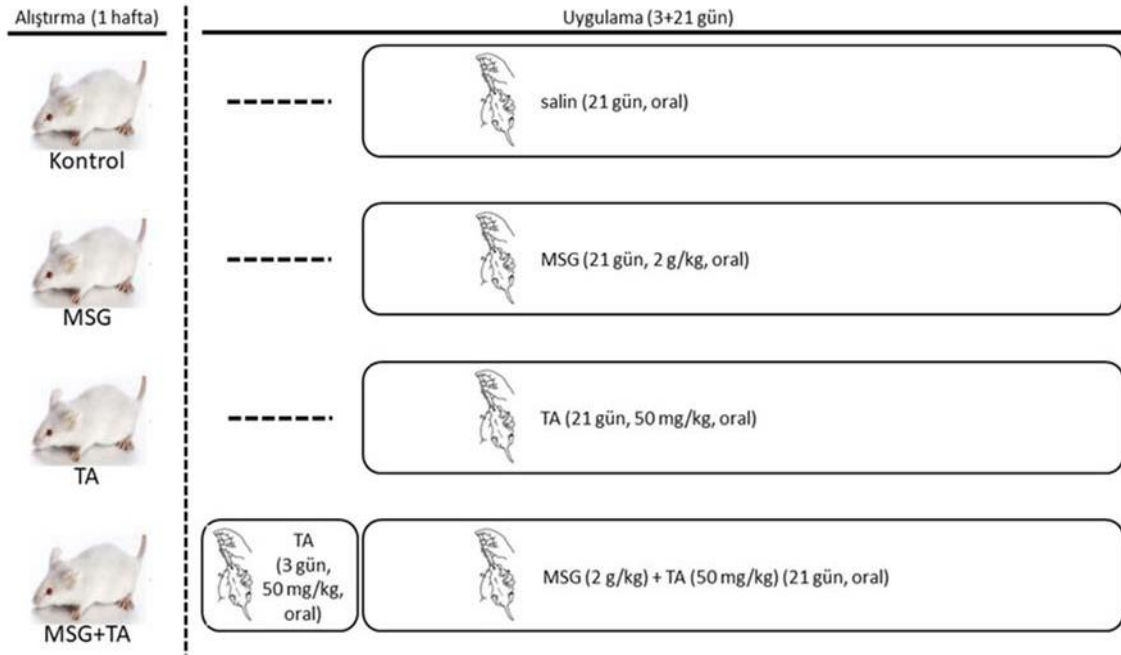
TA Grubu: 21 gün süresince günlük hazırlanan TA, 50 mg/kg oral gavaj yoluyla verildi (Tüzmen *et al.* 2015).

MSG Grubu: 21 gün süresince günlük hazırlanan MSG, (2 g/kg) oral gavaj yoluyla verildi (Beyreuther *et al.* 2007).

MSG+TA: koruma için öncelikle 3 gün boyunca oral gavaj yoluyla sadece TA (50 mg/kg) ve daha sonra 21 gün süresince oral gavaj yoluyla günlük hazırlanan MSG (2 g/kg) ve TA (50 mg/kg) kombinasyonu uygulandı.

Bu süreçler tamamlandıktan 24 saat sonra hayvanların servikal dislokasyon ile ötenazileri gerçekleştirildi. Kalp dokuları, soğuk 1X PBS içeren petri kaplarına alınarak özenle

ayrıldı. Elde edilen karaciğer örnekleri sıvı azot eşliğinde taşındı ve deneylerde kullanılmak üzere -86°C'de muhafaza edildi.



Şekil 2. Deneysel uygulama protokolü

Gen Ekspresyon Analizleri

Kalp dokusundan total RNA izolasyonu

Canlılardan alınan kalp doku örneklerinden total RNA izole etmek için ticari kit (Aurum Total RNA Mini Kit, BIO-RAD) kullanıldı. İzole edilen genetik materyale ait konsantrasyon ve saflık derecesi Nanodrop cihazı ile ölçüldü. Protokol doğrultusunda izlenen adımlar;

- Kalp dokuları, -80°C'den çıkarılarak buz üzerinde bekletildi.
- Her bir doku örneğinden küçük parçalar alındı ve steril ortamda petri kaplarında parçalandı.
- Parçalanmış dokulardan 30 mg alınarak steril tüplere aktarıldı.
- Tüplere, 700 µL Lizis Tamponu eklendi ve pipet ile karıştırıldı.
- Tüplerin kapakları kapatılarak homojenizatör cihazına yerleştirildi ve 1 dakika boyunca homojenize edildi.
- Homojenize edilen dokular, 12,000 xg hızında, 3 dakika boyunca, santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası elde edilen süpernatantlar steril tüplere aktarıldı.
- Süpernatantlara eşit miktarda (%1:1 oranında) 700 µL %60 etanol eklendi ve karışım vorteks ile iyice karıştırıldı süpernatant ve etanol karışımı, kit kolonlarına aktarıldı. 1 dakika boyunca santrifüj edildi.

- Santrifüj sonrası süpernatantlar atıldı. Fitreler tekrar tüplere yerleştirildi. 80 µl DNase I karışımı kit kolonlarına eklendi ve tüpler 25 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Yıkama işlemleri tamamlandıktan tüpler 2 dakika boyunca kolonun kuruması için santrifüj edildi. RNA içeren kolonlar yeni steril tüplere aktarıldı.
- Her kolona 80 µL elüsyon çözeltisi eklenip 1 dakika bekletildi ardından 12,000 xg hızında, 2 dakika boyunca santrifüj edildi.
- RNA örnekleri tüplerde toplandı ve kolonlar atıldı.
- İzole edilen RNA örneklerinden 15 µL analiz için ayrıldı.
- Kalan RNA'lar, uzun süreli saklama için -80°C'de, kısa süreli kullanım için ise -20°C'de muhafaza edildi.

Komplementer DNA (cDNA) sentezi

İzole edilen mRNA'lardan, Real-Time PCR analizlerinde kalıp DNA olarak kullanılmak üzere iScript™ Reverse Transcription Supermix for RT-qPCR (Bio-Rad) kiti kullanılarak komplementer DNA (cDNA) sentezlendi. cDNA sentezi için PCR tüplerinde hazırlanan bileşenler **Tablo 4** ve reaksiyon protokolü **Tablo 5**'te gösterildi.

Tablo 4. cDNA Sentez Reaksiyon Bileşenleri

Bileşenler	µl
5x iScript Reaksiyon Karışımı	4
iScript Ters Transkriptaz	1
Nuclease-free Su	Değişken
Kalıp RNA	Değişken
Toplam Hacim	20

Tablo 5. cDNA Sentez Reaksiyon Protokolü

Reaksiyon Protokolü	dk	°C
Bağlanma	5	25
Ters Transkriptaz	20	46
RT inaktivasyonu	1	95
Opsiyonel Basamak	∞	+4

cDNA sentezi için uygulanan protokol:

- İlk adımda mRNA örnekleri vorteks kullanılarak karıştırıldı. Her RNA örneği için bir stok tüpü ve bir 1/10 dilüsyon tüpü hazırlandı.

- Otoklavlanarak steril hale getirilen PCR tüplerine 5x iScript Reaksiyon Karışımı, iScript Ters Transkriptaz eklendi.
- Sonraki aşamada yapılan hesaplamalar doğrultusunda belirlenen miktarlarda Nuclease-free su ve mRNA eklenerek karışım son hacime ayarlandı.
- Tablo 5'te verilen cDNA sentez reaksiyon protokolü uygulandı. Tüpler PCR cihazına yerleştirilerek reaksiyon başlatıldı.
- Reaksiyon sonlandıktan sonra elde edilen cDNA ürünleri, Real Time PCR analizinde kullanılmak üzere -20°C'de saklandı.

Primer Dizaynı

Gen ekspresyon seviyelerinin tayini yapılacak olan hedef genlere ait özgün primer dizileri gen sekansları (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) veri tabanından elde edildikten sonra Primer 3 programının (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>) versiyonu kullanılarak tasarlandı (Tablo 6). Dizayn edilen primerlerin hedef özgünlükleri ise NCBI içerisindeki BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) modülü kullanılarak doğrulandı.

Tablo 6. qPCR'da Kullanılmak Üzere Dizayn Edilmiş Primer Setlerine Ait Bilgiler

GEN SEMBOLÜ	ERİŞİM NUMARASI	SEKANS	T _m (°C)
<i>β-Mhc</i>	NM_017240.2	F: 5'-TTGATGTGCTGGGCTTCAC-3'	60.42
		R: 5'-CTCCTCCCTCTGCTTCTGTT-3'	59.98
<i>Anf</i>	M27498.1	F: 5'-AGAGAGTGAGCCGAGACAGC-3'	59.89
		R: 5'-AGCCCTTGGTGATGGAGAA-3'	60.61
<i>Bnp</i>	M25297.1	F: 5'-ACAAGAGAGAGCAGGACACC-3'	59.12
		R: 5'-AAAGCAGGAGCAGAATCATC-3'	59.20
<i>Actb</i>	NM_031144.3	F: 5'-TGTGGATTGGTGGCTCTATC-3'	59.78
		R: 5'-AGAAAGGGTGTAACGCAG-3'	60.23
<i>Igf1</i>	NM_178866.4	F: 5'-TTACTTCAACAAGCCCACAGG-3'	60.15
		R: 5'-ATCCACAATGCCCGTCTG-3'	60.50
<i>Ttn</i>	XM_039106393.1	F: 5'-GCGCATAACAACATCGTGG-3'	59.70
		R: 5'-TCAGCTCTGTCGGTCCTTTG-3'	59.97
<i>Lmna</i>	NM_001002016.2	F: 5'-TAGAGGGTGTGGTGATTGGTG-3'	60.82
		R: 5'-AGATGGGAAGTGGGATGAAG-3'	60.86
<i>Edn1</i>	NM_012548.2	F: 5'-TTGCCTCTTCTGCTGTCTG-3'	59.31
		R: 5'-ATCTCCTGGCTCTCTGGATG-3'	59.36
<i>Gapdh</i>	NM_017008.3	F: 5'-AAACCCATCACCATCTTCCA-3'	60.17
		R: 5'-ATACTCAGCACCAGCATCACC-3'	60.16

Kantitatif Real Time PCR (qPCR) Aşaması

Hedef genlerin, kalp dokularındaki kantitatif gen ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi amacıyla SYBR Green yöntemi kullanılarak Real-Time PCR analizi gerçekleştirildi. Bu analizlerde, kalp dokularından izole edilen total RNA'lerden revers transkripsiyon yöntemiyle sentezlenen cDNA'lar kalıp olarak kullanıldı. Deney tasarımı, her bir cDNA örneği için üç teknik tekrar yapıldı ve toplamda 36 tüp hazırlandı ve uygun şekilde etiketlendi. Tüm amplifikasyon işlemleri, SYBR® Green Supermix (Bio-Rad) kullanılarak, Tablo 8'de belirtilen termal döngü koşulları altında gerçekleştirildi. Veri analizinde gen ekspresyon düzeylerinin normalizasyonu amacıyla referans (housekeeping) gen olarak Gapdh kullanıldı ve sonuçlar $\Delta\Delta C_t$ metodu (Livak & Schmittgen, 2001) ile değerlendirildi.

Tablo 7. Real-Time PCR Reaksiyon Karışımı

PCR reaksiyon karışım içeriği	Miktar (µl)
Master Mix	12.5
Forward Primer	0.25
Reverse Primer	0.25
Su	9.5
cDNA	2,5
Toplam	25

Tablo 8. Real-Time PCR Reaksiyon Şartları

Sıcaklık (°C)	Süre (dk)	Döngü Sayısı
50	2	1
95	10	
95	10	45
60	1	

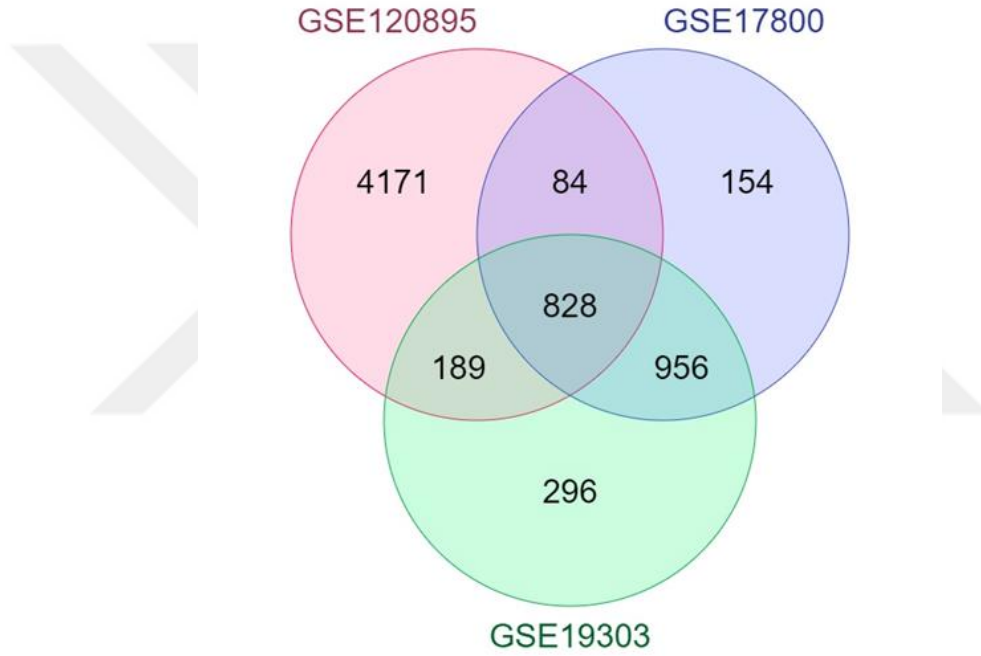
İstatistiksel Analiz

Karaciğer dokusu üzerinde yapılan tüm deneyler, her bir grup için üç tekrür olacak şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen verilere tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Veri değerlendirmesi için GraphPad Prism version 5.00 paket programı (GraphPad Software, San Diego, USA) kullanıldı ($^{ns}p > 0,05$, $^*p \leq 0,05$, $^{**}p \leq 0,01$, $^{***}p \leq 0,001$, $^{****}p \leq 0,0001$).

ARAŞTIRMA BULGULARI

DCM İlişkili Ortak DEG'lerin Tanımlanması

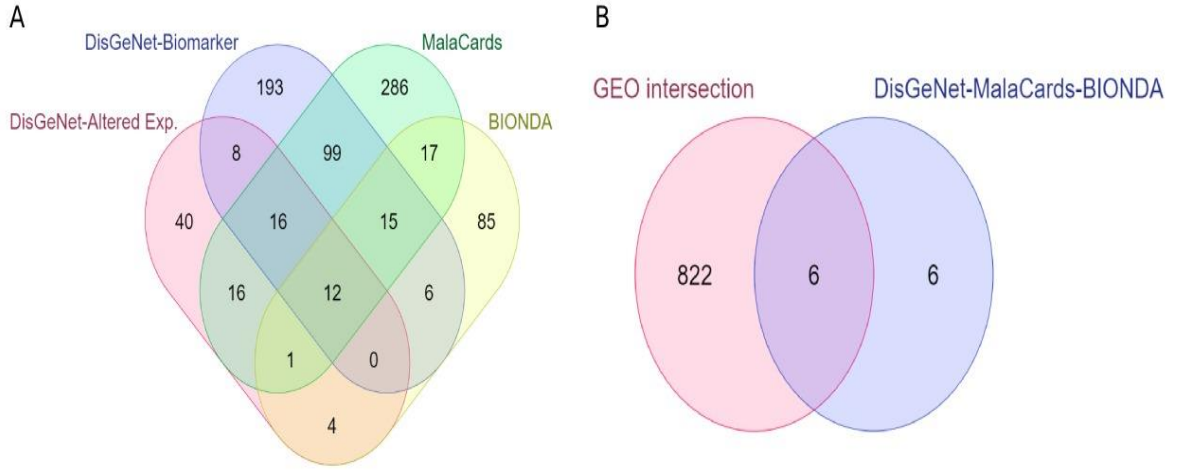
GEO2R kullanılarak GSE120895, GSE17800 ve GSE19303 veri setlerinden sırasıyla upregüle ve downregüle edilmiş DEG'ler tarandı. Ardından, Venn şeması kullanılarak bu üç veri setinde ortak olan ve DCM ile ilişkili 828 paylaşılan upregüle gen belirlendi ve ileri analizler için seçildi. Kullanılan üç veri setinde ortak downregüle edilmiş herhangi bir gen tespit edilmedi.



Şekil 3. Entegre üç GEO veri kümesi arasındaki DEG'ler için Venn diyagramı

Veri Ön İşleme ve Tarama

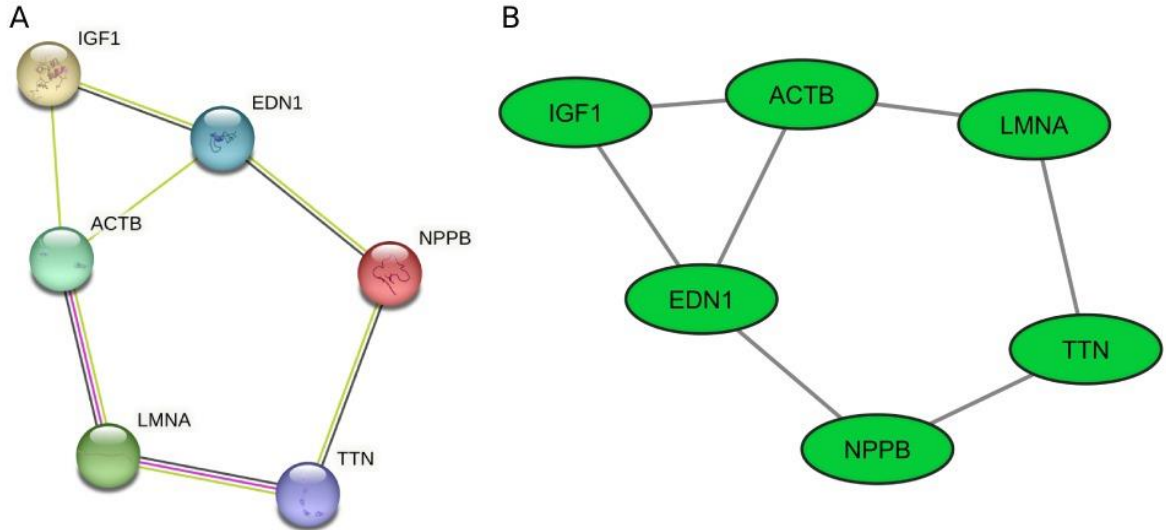
GEO veri setlerinden elde edilen DEG'lerin geçerliliğini doğrulamak için DisGeNet, BIONDA ve MalaCards gibi referans veritabanları kullanıldı. DisGeNet veritabanından, DEG'lerin hastalık fenotipiyle bağlantısını gösteren ekspresyon değişim verileri ve bu genlerin hastalığın etiyolojisindeki işlevsel rollerini belgeleyen biyobelirteç verileri çıkarıldı. Analiz sonuçlarına göre DisGeNet'te 36, BIONDA'da 140 ve MalaCards'te 462 DCM ile ilişkili gen belirlendi. Bu üç veritabanında 12 ortak gen tespit edildi. Son olarak, GEO veri setlerindeki DEG'ler ile referans veritabanlarından elde edilen sonuçların kesişiminde altı gen (IGF1, TTN, ACTB, LMNA, EDN1 ve NPPB) tespit edildi ve bu genler DCM için merkez (hub) genler olarak tanımlandı.



Şekil 4. Hastalık-gen kürasyonu Venn diyagramları. (A) Kürasyon veritabanlarının Venn diyagramı. (B) Hem GEO veri kümelerinde hem de kürasyon veritabanlarında paylaşılan ortak genlerin Venn diyagramı.

PPI Ağ Analizi

DCM tanısı almış bireylerin kalp dokularında, sağlıklı bireylerin kalp dokularıyla karşılaştırıldığında ekspresyon düzeyleri anlamlı şekilde değişen genler arasındaki etkileşimleri incelemek için bir PPI ağı oluşturuldu. Bu ağ önce STRING veritabanında haritalandı (A), ardından Cytoscape programı kullanılarak görselleştirildi (B). Yapılan ağ analizinde, PPI ağında altı düğüm ve yedi kenarın yer aldığı belirlendi ve hub genlerin etkileşim yapıları tanımlandı.



Şekil 5. DCM ile ilişkili hub genlerinin PPI ağı. (A) STRING veritabanı ile oluşturulan ham PPI ağı. (B) Cytoscape ile görselleştirilen PPI ağı. Kenarlar PPI'yi ve yeşil düğümler yukarı düzenlenmiş genleri temsil eder.

Gen Ontoloji ve Yolak Zenginleştirme Analizi

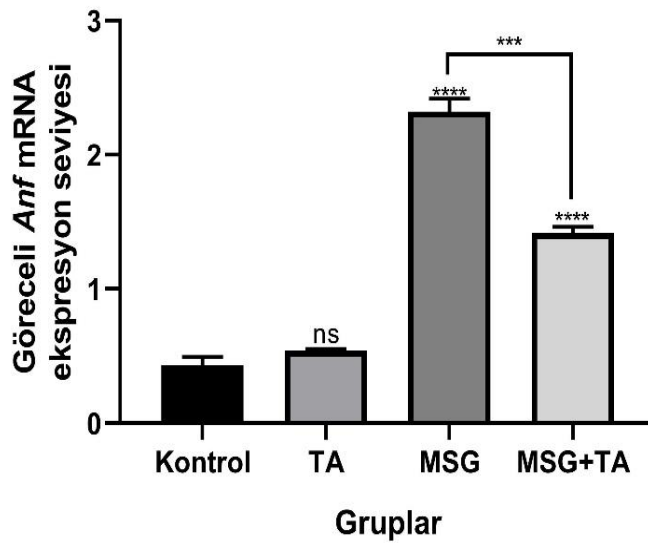
DCM ile ilişkili olduğu belirlenen altı farklı DEG'in potansiyel işlevlerini daha fazla aydınlatmak için, GO ve KEGG yolak zenginleştirme analizleri gerçekleştirildi. DEG'ler moleküler fonksiyonlar, biyolojik süreçler ve hücrel komponentler olmak üzere üç ana kategoride sistematik olarak sınıflandırıldı. Yolak zenginleştirme analizi, belirlenen hub genlerin kardiyomiyopati dahil olmak üzere çeşitli kardiyak patolojik durumlarda rol oynadığını ortaya koydu (bkz. Ek 1). Sonraki aşamada, hub genlerin transkripsiyonel değişimleri, MSG maruziyeti ve TA tedavisinden sonra sıçan kalp dokularında test edildi.

qPCR Analizleri

Kardiyak Hasar Belirteç Genlerinin mRNA Ekspresyon Seviyeleri

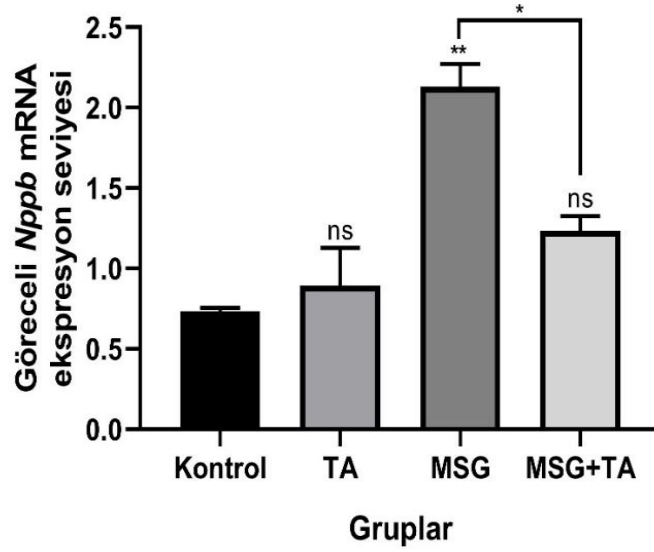
MSG'nin kalp dokusunda bir hasara yol açıp açmadığını ve TA uygulamasının olası kardiyak hasarı geri çevirip çevirmediğini test etmek amacıyla, kardiyak hasarın biyobelirteçleri olarak kabul edilen genlerin mRNA ekspresyon düzeyleri analiz edildi.

Atriyal natriüretik peptit hormonu Anf (*Nppa*) geninin mRNA ekspresyon düzeylerine ilişkin sonuçlara göre, kontrol grubuna kıyasla MSG uygulanan grupta Anf gen ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak MSG ile birlikte TA uygulanan grupta bu artış büyük ölçüde hafifletilmiştir. Sadece TA uygulanan grupta ise Anf mRNA ekspresyon düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular, MSG'nin kalp dokusu üzerinde kardiyotoksik bir etki oluşturduğunu, ancak TA uygulamasının bu etkiyi tersine çevirebildiğini ortaya koymaktadır.



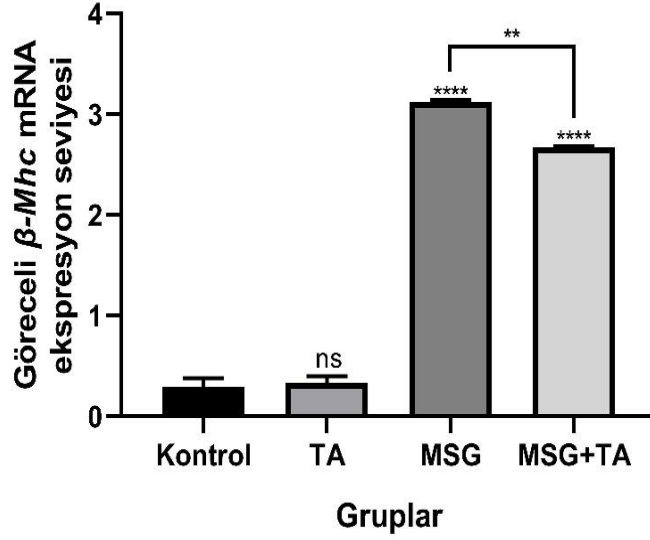
Şekil 6. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki Anf mRNA ekspresyon seviyesi

Natriüretik peptit öncüsü B; Nppb (*Bnp*), geninin mRNA ekspresyon düzeylerine ilişkin sonuçlara göre, kontrol grubuna kıyasla MSG uygulanan grupta Nppb gen ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak MSG ile birlikte TA uygulanan grupta bu artış büyük ölçüde hafifletilmiştir. Sadece TA uygulanan grupta ise Nppb mRNA ekspresyon düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular, MSG'nin kalp dokusu üzerinde kardiyotoksik bir etki oluşturduğunu, ancak TA uygulamasının bu etkiyi tersine çevirebildiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 7. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki *Nppb* mRNA ekspresyon seviyesi

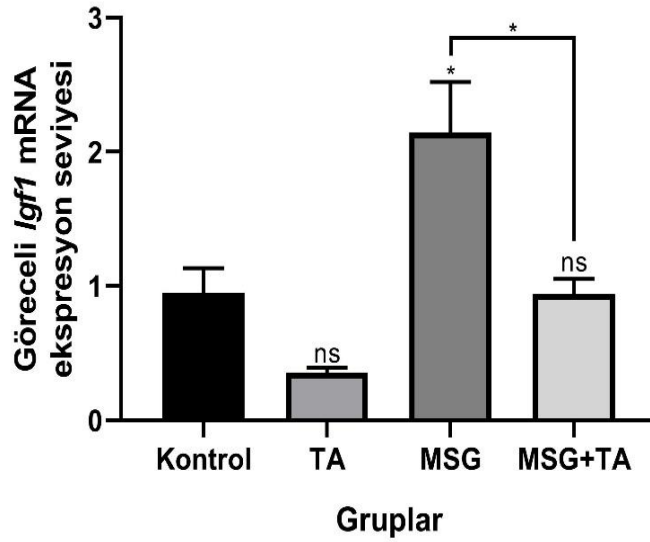
Miyozin ağır zincir 7 (β -*Mhc*), geninin mRNA ekspresyon düzeylerine ilişkin sonuçlara göre, kontrol grubuna kıyasla MSG uygulanan grupta β -*Mhc* gen ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak MSG ile birlikte TA uygulanan grupta bu artış büyük ölçüde hafifletilmiştir. Sadece TA uygulanan grupta ise β -*Mhc* mRNA ekspresyon düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular, MSG'nin kalp dokusu üzerinde kardiyotoksik bir etki oluşturduğunu, ancak TA uygulamasının bu etkiyi tersine çevirebildiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 8. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki β -Mhc mRNA ekspresyon seviyesi

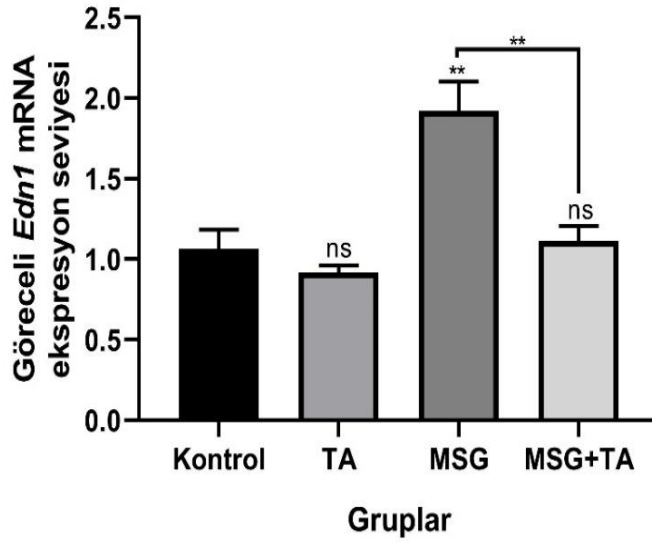
Anahtar Genlerin mRNA Ekspresyon Seviyeleri

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (*Igf1*), DCM ile ilişkili anahtar genlerden biridir ve yapılan qPCR analizleri sonucunda, *Igf1* geninin mRNA ekspresyon seviyelerinin MSG uygulanan grupta anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Ancak, MSG ile eş zamanlı olarak TA uygulanan grupta bu artışın belirgin düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir.



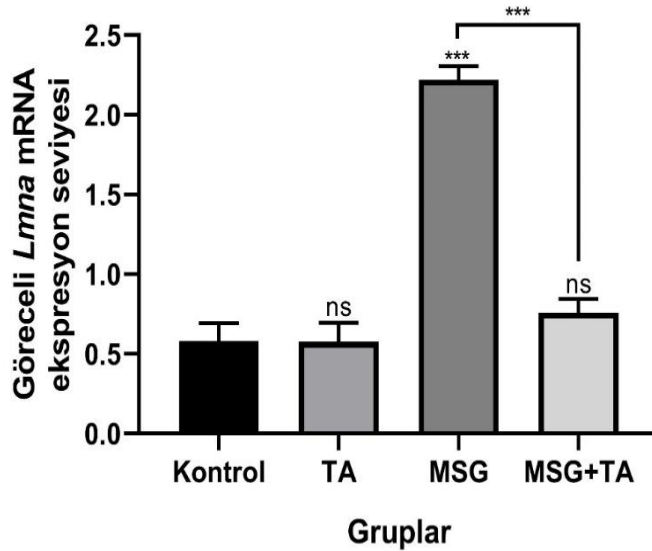
Şekil 9. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki *Igf1* mRNA ekspresyon seviyesi

Endotelin 1 (*Edn1*), DCM ile ilişkili anahtar genlerden biridir ve yapılan qPCR analizleri sonucunda, *Edn1* geninin mRNA ekspresyon seviyelerinin MSG uygulanan grupta anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Ancak, MSG ile eş zamanlı olarak TA uygulanan grupta bu artışın belirgin düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir.



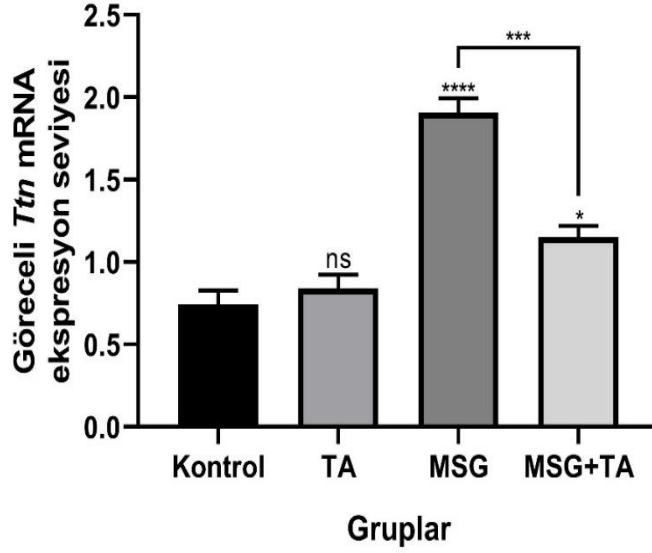
Şekil 10. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki *Edn1* mRNA ekspresyon seviyesi

Lamin A/C (*Lmna*), DCM ile ilişkili anahtar genlerden biridir ve yapılan qPCR analizleri sonucunda, *Lmna* geninin mRNA ekspresyon seviyelerinin MSG uygulanan grupta anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Ancak, MSG ile eş zamanlı olarak TA uygulanan grupta bu artışın belirgin düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir.



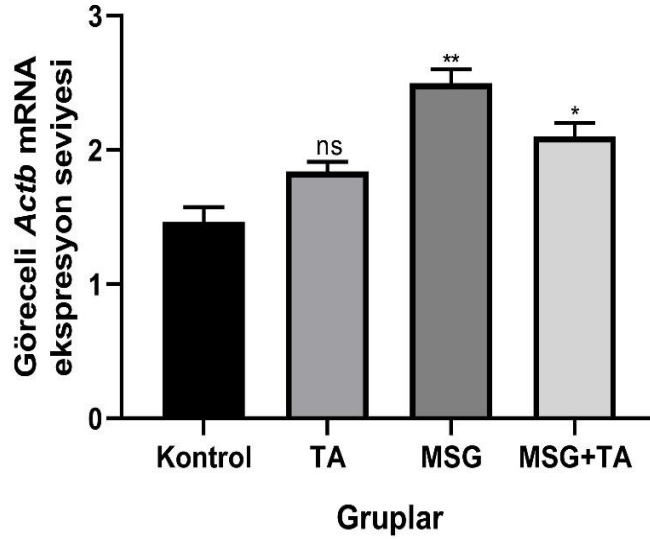
Şekil 11. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki *Lmna* mRNA ekspresyon seviyesi

Titin (*Ttn*), DCM ile ilişkili anahtar genlerden biridir ve yapılan qPCR analizleri sonucunda, *Ttn* geninin mRNA ekspresyon seviyelerinin MSG uygulanan grupta anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Ancak, MSG ile eş zamanlı olarak TA uygulanan grupta bu artışın belirgin düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir.



Şekil 12. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki *Ttn* mRNA ekspresyon seviyesi

Aktin beta (*Actb*), DCM ile ilişkili anahtar genlerden biridir ve yapılan qPCR analizleri sonucunda, *Actb* geninin mRNA ekspresyon seviyelerinin MSG uygulanan grupta anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Ancak, MSG ile eş zamanlı olarak TA uygulanan grupta bu artışın belirgin düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir.



Şekil 13. Tüm gruplarda sıçan kalp dokularındaki *Actb* mRNA ekspresyon seviyesi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında, biyoinformatik analizler aracılığıyla DCM ile ilişkili anahtar genler belirlenmiş ve bu genlerin ekspresyon düzeyleri, MSG ve TA uygulanan sıçanların kalp dokularında kantitatif olarak analiz edilmiştir. Çalışmada, MSG'nin kalp dokusu üzerinde oluşturduğu potansiyel toksik etkiler ile TA uygulamasının bu olumsuz etkileri gen düzeyinde azaltma potansiyeli değerlendirilmiştir.

KVH'ler, dünya genelinde yüksek mortalite oranına sahip BOH'ler arasında yer almakta ve yıllık ölümlerin büyük bir bölümünden sorumludur (Bennett *et al.* 2018). Bu bağlamda KVH için yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, günümüzde araştırmacıların ilgisini çekmektedir. KVH henüz tam olarak çözülememiş karmaşık süreçlere sahiptir bu sebeple hastalıkla ilişkili biyobelirteçlerin belirlenmesi, hastalığın ilerleyişinin engellenmesi ve bireylerin yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından son derece önemlidir. Birden fazla genin ekspresyon seviyelerinde meydana gelen düzensizliklerle ve poligenik yapıları ile karakterize olan KVH gibi kronik olmayan hastalıklarda, anahtar genlerin belirlenmesinde biyoinformatik yaklaşımlar önemli bir araştırma aracıdır (Ceylan, 2021).

Bu çalışmada, kamuya açık GEO veri setleri analiz edilmiştir. Çalışma kapsamında hem KVH önemli bir formu olan DCM ile ilişkili anahtar genler belirlenmiş hem de bu genlerin beslenme ile ilişkili etkileri deneysel sıçan modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Biyoinformatik analiz yapmak için GEO veritabanından GSE19303, GSE17800 ve GSE120895 olmak üzere üç farklı veri seti seçilmiştir. Yapılan analizler sonucunda DCM ile ilişkili 828 adet up-regüle, diferansiyel olarak eksprese edilen gen (DEG) belirlenmiştir. Daha sonra bu genler hastalığa özgü kritik anahtar genleri belirlemek amacıyla çeşitli hastalık-gen ilişki veritabanları (DisGeNet, MalaCards ve BIONDA) taranmış ve küratörlüğü yapılmış veriler doğrultusunda altı anahtar gen (NPPB, EDN1, LMNA, ACTB, TTN ve IGF1) belirlenmiştir.

IGF1 doğum sonrası somatik bölünmenin başlıca düzenleyicisidir ayrıca miyokardiyal hasarın uyarılmasında ve kardiyak büyümenin düzenlenmesinde rol oynayan bir büyüme hormonudur (Castellano *et al.* 2009). Yapılan klinik çalışmalar, IGF1 geninin aşırı ekspresyon seviyelerinin kalp yetmezliği gelişimine yol açtığını ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Farklı araştırmalar, uzun süreli IGF1 maruziyetinin kanser gelişimini tetikleyebileceğini ortaya koymuştur (Shanmugalingam *et al.* 2016). Birçok epidemiyolojik ve in vivo çalışmada, IGF1 geninin çeşitli kompleks mekanizmalar aracılığı ile yaşlanmayı

doğrudan etkilediği ve KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda IGF1 sinyal iletiminde meydana gelen azalmaların yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır (Andreassen *et al.* 2009). Mevcut çalışmada ise, MSG maruziyeti sonrasında sıçanların kalp dokularında IGF1 gen ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, MSG ile birlikte uygulanan TA tedavisinin, MSG kaynaklı IGF1 mRNA ekspresyonundaki artışı belirgin ölçüde azalttığı saptanmıştır.

EDN1, su ve tuz dengesinin düzenlenmesinde kritik rol oynayarak kan basıncının korunmasını sağlayan güçlü bir vazokonstriktördür (Ito *et al.* 1993). Önceki araştırmalar, DCM'li bireylerde hem plazma EDN1 seviyelerinin hem de kalp dokusundaki EDN1 mRNA transkripsiyon seviyelerinin arttığını ortaya koymuştur (Hathaway *et al.* 2015). Artan EDN1 peptit konsantrasyonu, lokal kardiyak endotelin sistemini aktive ederek damarların ve atardamarların daralmasına neden olmaktadır. Bu durum sol ventrikül üzerindeki yükün artmasına ve koroner kan akışının azalmasına dolayısıyla kalp kasılma fonksiyonunu olumsuz etkileyerek DCM gelişimine yol açar. Ayrıca, yapılan çalışmalar, EDN1'in aşırı ekspresyonunun inflamatuvar sitokinlerin up-regülasyonunu tetikleyerek miyokardit oluşumuna ve sonuç olarak kalp yetmezliğine yol açabileceğini ortaya koymuştur (Yang *et al.* 2004). Mevcut çalışmada ise, MSG maruziyeti sonrasında sıçanların kalp dokularında EDN1 gen ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, MSG ile birlikte uygulanan TA tedavisinin, MSG kaynaklı EDN1 mRNA ekspresyonundaki artışı belirgin ölçüde azalttığı saptanmıştır.

ACTB, sitoplazmik iskeletin önemli bir bileşenidir. Kas hücrelerinin kasılma fonksiyonunu, hücre hareketliliğinin ve hücreler arası sinyal iletiminin düzenlenmesinde görev alan, evrimsel olarak korunmuş bir proteindir (Bunnell *et al.* 2011). Kardiyomiyositlerin artan kasılma kapasitesi, özellikle doğum sonrası dönemde kalbin yeterli düzeyde kan pompalamasını sağlamak açısından kritik bir rol oynar (Gan *et al.* 2024). Ancak bu kasılma işlevinde ortaya çıkan yapısal ya da işlevsel bozukluklar, HCM ve DCM gibi kardiyomiyopatilerin gelişimine neden olabilmektedir (McNally & Mestroni, 2017). Farklı kardiyomiyopati modellerinde yürütülen gen ekspresyonu profillemeye çalışmaları, beta-aktin gibi çeşitli sitoskeletal proteinlerin aşırı düzeyde eksprese edildiğini ve bu durumun hem hücre proliferasyonunu hem de kardiyomiyosit kasılma işlevlerini desteklediğini göstermiştir (Liew & Dzau, 2004). Elde edilen bulgular, ACTB geninin kardiyomiyopati gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve bu süreçte kritik işlevsel dinamiklere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Mevcut çalışmada ise, MSG maruziyeti sonrasında sıçanların kalp dokularında ACTB gen

ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, MSG ile birlikte uygulanan TA tedavisinin, MSG kaynaklı ACTB mRNA ekspresyonundaki artışı belirgin ölçüde azalttığı saptanmıştır.

NPPB, kardiyovasküler sistemin dengede tutulmasında görev alan ve kalpte hormon işlevi gören bir proteindir (Man *et al.* 2018). NPPB, özellikle ventriküler ve atriyal miyokard hücrelerinde kalp yetmezliği ve kardiyak stres gibi durumlarda güçlü bir şekilde uyarılmaktadır. Bu özelliği sebebi ile, ANF geni ile birlikte başta kardiyomiyopati olmak üzere kalp yetmezliğiyle ilişkili hastalıkların tanısında ve izlenmesinde yaygın biçimde kullanılan güvenilir bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Sergeeva *et al.* 2014). Daha önceki çalışmalar, BNP, β Mhc ve Actb genlerinin transkript düzeylerinin, sağlıklı kalp dokusuna kıyasla fonksiyonel yetersizlik gösteren kalp örneklerinde belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur (Bedada *et al.* 2014). Mikrodizi tabanlı gen ekspresyon analizleri hem yeni başlangıçlı hem de son evre DCM tanısı almış kadın ve erkek hastaların kalp dokularında NPPB geninin anlamlı düzeyde aşırı eksprese edildiğini ortaya koymuştur (Haddad *et al.* 2008). Ayrıca, iskemik kalp hastalığı ve DCM'ye ait kalp örneklerinde gerçekleştirilen RNA-seq analizleri de NPPB'nin her iki klinik durumda da belirgin şekilde aşırı ifade edildiğini göstermiştir. Bu veriler, NPPB geninin ekspresyon düzeyinin doğru bir şekilde modüle edilmesinin, DCM'nin tedavisinde potansiyel bir onarıcı hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışmada ise, MSG maruziyeti sonrasında sıçanların kalp dokularında NPPB gen ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, MSG ile birlikte uygulanan TA tedavisinin, MSG kaynaklı NPPB mRNA ekspresyonundaki artışı belirgin ölçüde azalttığı saptanmıştır.

LMNA, memeli somatik hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilen bir nükleer ara filament proteindir ve çekirdek yapısının stabilizasyonu ile hücrel mekanik bütünlüğün korunmasında kritik rol oynar (Wang & Dobрева, 2023). LMNA geni, nükleer laminanın bileşenleri olan ara filament proteinleri olan nükleer lamin A ve nükleer lamin C'yi kodlar. Ayrıca, LMNA'nın miyositlerdeki ifadesi, kas hücrelerinin hasara karşı dayanıklılığını artırarak miyosit kaybının geciktirilmesine katkıda bulunur. Bununla birlikte, LMNA genindeki mutasyonlar, DCM'de sıkça görülmekte olup, kötü prognoz ve ani kardiyak ölüme yol açabilmektedir (McNally & Mestroni, 2017). LMNA, ailesel DCM'de en sık mutasyona uğrayan ikinci gendir ve vakaların %5-8'ini oluşturmaktadır (McNally & Mestroni, 2017). Mevcut çalışmada ise, MSG maruziyeti sonrasında sıçanların kalp dokularında LMNA gen ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Bununla

birlikte, MSG ile birlikte uygulanan TA tedavisinin, MSG kaynaklı LMNA mRNA ekspresyonundaki artışı belirgin ölçüde azalttığı saptanmıştır.

TTN geni kalp kaslarının kasılma ve gevşeme süreçlerinde rol oynamaktadır. İnsandaki en büyük protein olan ve dev protein olarak adlandırılan TTN geni, çizgili kasın elastikiyetinin sağlanmasında ve hücre içi sinyal iletiminde önemli işlevlere sahiptir (Hirayama-Yamada *et al.* 2021). Yetişkin kalp kası dokusunda eksprese edilen TTN, daha kısa olan N2B ve daha uzun olan N1BA olmak üzere iki farklı izoformda bulunmaktadır. Son araştırmalar, kalp yetmezliği yaşayan DCM hastalarından alınan kalp örneklerinde N2B ile N2BA izoformlarının ekspresyon oranında artış olduğunu ortaya koymuştur (Makarenko *et al.* 2004). Ayrıca, fare modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar da TTN geninin transkript düzeyinde kardiyomiyopati varlığında yükseldiğini göstermektedir (Collins *et al.* 1996). Mevcut çalışmada ise, MSG maruziyeti sonrasında sıçanların kalp dokularında TTN gen ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, MSG ile birlikte uygulanan TA tedavisinin, MSG kaynaklı TTN mRNA ekspresyonundaki artışı belirgin ölçüde azalttığı saptanmıştır.

Bu çalışma, MSG'nin sitoskeletal yapının yeniden düzenlenmesi, miyokardiyal kasılma fonksiyonları ve hücreler arası sinyal iletiminde görev alan ve DCM ile ilişkilendirilen kritik genlerde değişikliklere yol açarak DCM patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte, MSG ile indüklenen DCM gelişiminin, TA tedavisi ile etkili bir şekilde modüle edilebileceği ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular, DCM tedavisinde alternatif bir strateji sunmakla birlikte, mevcut çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Özellikle, bu mekanizmaların uzun vadeli etkilerinin doğrulanması için klinik çalışmalara ve ileri düzey deneysel analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, DCM'de rol oynayan anahtar genlerin etkilediği potansiyel ikincil mekanizmalar ve moleküler düzenleyiciler detaylı şekilde incelenmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışma, kapsamlı bir entegre biyoinformatik analiz ile tespit edilen hub genlerin ve ilgili biyolojik yolların, DCM progresyonunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu genler, gelecekte potansiyel biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak değerlendirilebilecek anlamlı moleküler adaylar olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, DCM ile ilişkili olduğu belirlenen altı merkezi genin ekspresyonu, MSG'ye maruz bırakılan ve TA ile tedavi edilen sıçanların kalp dokularında mRNA düzeyinde doğrulanmıştır. Her ne kadar elde edilen bulgular umut verici olsa da DCM tedavisi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzey in vivo deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abraham, W. T., Fisher, W. G., Smith, A. L., Delurgio, D. B., Leon, A. R., Loh, E., Kocovic, D. Z., Packer, M., Clavell, A. L., & Hayes, D. L. (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New England journal of medicine*, *346*(24), 1845-1853.
- Al-Mubarak, A. A., van der Meer, P., & Bomer, N. (2021). Selenium, selenoproteins, and heart failure: current knowledge and future perspective. *Current heart failure reports*, *18*, 122-131.
- Alt, K. W., Al-Ahmad, A., & Woelber, J. P. (2022). Nutrition and health in human evolution—past to present. *Nutrients*, *14*(17), 3594.
- Ameling, S., Bhardwaj, G., Hammer, E., Beug, D., Steil, L., Reinke, Y., Weitmann, K., Grube, M., Trimpert, C., & Klingel, K. (2016). Changes of myocardial gene expression and protein composition in patients with dilated cardiomyopathy after immunoabsorption with subsequent immunoglobulin substitution. *Basic research in cardiology*, *111*, 1-15.
- Ameling, S., Herda, L. R., Hammer, E., Steil, L., Teumer, A., Trimpert, C., Dörr, M., Kroemer, H. K., Klingel, K., & Kandolf, R. (2013). Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoabsorption therapy. *European heart journal*, *34*(9), 666-675.
- Andersson, C., Schou, M., Gustafsson, F., & Torp-Pedersen, C. (2022). Alcohol intake in patients with cardiomyopathy and heart failure: consensus and controversy. *Circulation: Heart Failure*, *15*(8), e009459.
- Andreassen, M., Raymond, I., Kistorp, C., Hildebrandt, P., Faber, J., & Kristensen, L. Ø. (2009). IGF1 as predictor of all cause mortality and cardiovascular disease in an elderly population. *European Journal of Endocrinology*, *160*(1), 25-31.
- Andreini, D., Bauce, B., Limongelli, G., Monosilio, S., Di Lorenzo, F., Angelini, F., Melotti, E., Monda, E., Mango, R., & Toso, E. (2023). Sport activity in patients with cardiomyopathies: a review. *Journal of Cardiovascular Medicine*, *24*(Supplement 2), e116-e127.
- Appaiah, K. M. (2010). Monosodium glutamate in foods and its biological effects. In *Ensuring global food safety* (pp. 217-226). Elsevier.
- Arbustini, E., Narula, N., Dec, G. W., Reddy, K. S., Greenberg, B., Kushwaha, S., Marwick, T., Pinney, S., Bellazzi, R., & Favalli, V. (2013). The MOGE (S) classification for a phenotype–genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(22), 2046-2072.
- Banerjee, A., Mukherjee, S., & Maji, B. K. (2021). Monosodium glutamate causes hepato-cardiac derangement in male rats. *Human & experimental toxicology*, *40*(12_suppl), S359-S369.
- Bedada, F. B., Chan, S. S., Metzger, S. K., Zhang, L., Zhang, J., Garry, D. J., Kamp, T. J., Kyba, M., & Metzger, J. M. (2014). Acquisition of a quantitative, stoichiometrically conserved ratiometric marker of maturation status in stem cell-derived cardiac myocytes. *Stem cell reports*, *3*(4), 594-605.

- Behnoush, A. H., Khalaji, A., Naderi, N., Ashraf, H., & von Haehling, S. (2023). ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Failure*, *10*(3), 1531-1544.
- Bellinger, A. M., Arteaga, C. L., Force, T., Humphreys, B. D., Demetri, G. D., Druker, B. J., & Moslehi, J. J. (2015). Cardio-oncology: how new targeted cancer therapies and precision medicine can inform cardiovascular discovery. *Circulation*, *132*(23), 2248-2258.
- Bennett, J. E., Stevens, G. A., Mathers, C. D., Bonita, R., Rehm, J., Kruk, M. E., Riley, L. M., Dain, K., Kengne, A. P., & Chalkidou, K. (2018). NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *The Lancet*, *392*(10152), 1072-1088.
- Beyreuther, K., Biesalski, H. K., Fernstrom, J. D., Grimm, P., Hammes, W. P., Heinemann, U., Kempster, O., Stehle, P., Steinhart, H., & Walker, R. (2007). Consensus meeting: monosodium glutamate—an update. *European journal of clinical nutrition*, *61*(3), 304-313.
- Bhatnagar, A. (2017). Environmental determinants of cardiovascular disease. *Circulation research*, *121*(2), 162-180.
- Bozkurt, B., Colvin, M., Cook, J., Cooper, L. T., Deswal, A., Fonarow, G. C., Francis, G. S., Lenihan, D., Lewis, E. F., & McNamara, D. M. (2016). Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *134*(23), e579-e646.
- Brandenburg, R. (1980). Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Heart*, *44*(6), 672-673.
- Brigden, W. (1957). Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. *The Lancet*, *270*(7008), 1243-1249.
- Brosnan, J. T., Drewnowski, A., & Friedman, M. I. (2014). Is there a relationship between dietary MSG obesity in animals or humans? *Amino acids*, *46*, 2075-2087.
- Buch, M. H., Mallat, Z., Dweck, M. R., Tarkin, J. M., O'Regan, D. P., Ferreira, V., Youngstein, T., & Plein, S. (2024). Current understanding and management of cardiovascular involvement in rheumatic immune-mediated inflammatory diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, *20*(10), 614-634.
- Budreviciute, A., Damiati, S., Sabir, D. K., Onder, K., Schuller-Goetzburg, P., Plakys, G., Katileviciute, A., Khoja, S., & Kodzius, R. (2020). Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. *Frontiers in public health*, *8*, 574111.
- Bunnell, T. M., Burbach, B. J., Shimizu, Y., & Ervasti, J. M. (2011). β -Actin specifically controls cell growth, migration, and the G-actin pool. *Molecular biology of the cell*, *22*(21), 4047-4058.
- Burbaeva, G. S., Boksha, I., Tereshkina, E., Savushkina, O., Prokhorova, T., & Vorobyeva, E. (2014). Glutamate and GABA-metabolizing enzymes in post-mortem cerebellum in Alzheimer's disease: phosphate-activated glutaminase and glutamic acid decarboxylase. *The Cerebellum*, *13*, 607-615.
- Burke, M. A., Cook, S. A., Seidman, J. G., & Seidman, C. E. (2016). Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(25), 2871-2886.
- Cabrerizo, M., Díaz-Cerio, M., Muñoz-Almagro, C., Rabella, N., Tarragó, D., Romero, M. P., Pena, M. J., Calvo, C., Rey-Cao, S., & Moreno-Docón, A. (2017). Molecular

- epidemiology of enterovirus and parechovirus infections according to patient age over a 4-year period in Spain. *Journal of Medical Virology*, 89(3), 435-442.
- Caforio, A. L., Calabrese, F., Angelini, A., Tona, F., Vinci, A., Bottaro, S., Ramondo, A., Carturan, E., Iliceto, S., & Thiene, G. (2007). A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *European heart journal*, 28(11), 1326-1333.
- Camacho, A., & Massieu, L. (2006). Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death. *Archives of medical research*, 37(1), 11-18.
- Castellano, G., Affuso, F., Di Conza, P., & Fazio, S. (2009). The GH/IGF-1 axis and heart failure. *Current cardiology reviews*, 5(3), 203-215.
- Ceylan, H. (2021). A bioinformatics approach for identifying potential molecular mechanisms and key genes involved in COVID-19 associated cardiac remodeling. *Gene reports*, 24, 101246.
- Champ-Rigot, L., Gay, P., Seita, F., Benouda, L., Morello, R., Pellissier, A., Alexandre, J., Saloux, E., & Milliez, P. (2020). Clinical outcomes after primary prevention defibrillator implantation are better predicted when the left ventricular ejection fraction is assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1), 48.
- Chan, K., & MaassenVanDenBrink, A. (2014). Glutamate receptor antagonists in the management of migraine. *Drugs*, 74, 1165-1176.
- Chatterjee, K., Zhang, J., Honbo, N., & Karliner, J. S. (2010). Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology*, 115(2), 155-162.
- Chen, D., Mubeen, B., Hasnain, A., Rizwan, M., Adrees, M., Naqvi, S. A. H., Iqbal, S., Kamran, M., El-Sabrou, A. M., & Elansary, H. O. (2022). Role of promising secondary metabolites to confer resistance against environmental stresses in crop plants: Current scenario and future perspectives. *Frontiers in plant science*, 13, 881032.
- Chen, J., Bardes, E. E., Aronow, B. J., & Jegga, A. G. (2009). ToppGene Suite for gene list enrichment analysis and candidate gene prioritization. *Nucleic acids research*, 37(suppl_2), W305-W311.
- Chen, Y., Duan, C., Liu, F., Shen, S., Chen, P., & Bin, J. (2014). Impact of etiology on the outcomes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(4), e94614.
- Cheyrier, V. (2012). Phenolic compounds: from plants to foods. *Phytochemistry reviews*, 11(2), 153-177.
- Chung, K.-T., Wong, T. Y., Wei, C.-I., Huang, Y.-W., & Lin, Y. (1998). Tannins and human health: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 38(6), 421-464.
- Ciarambino, T., Menna, G., Sansone, G., & Giordano, M. (2021). Cardiomyopathies: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7722.
- Ciupei, D., Colișar, A., Leopold, L., Stănilă, A., & Diaconeasa, Z. M. (2024). Polyphenols: From Classification to Therapeutic Potential and Bioavailability. *Foods*, 13(24), 4131.
- Codd, M., Sugrue, D., Gersh, B., & Melton 3rd, L. (1989). Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*, 80(3), 564-572.

- Collins, J. F., Pawloski-Dahm, C., Davis, M. G., Ball, N., Dorn, G. W., & Walsh, R. A. (1996). The role of the cytoskeleton in left ventricular pressure overload hypertrophy and failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 28(7), 1435-1443.
- Commission, E. (1982). Scientific Committee for Food (SCF). Reports of the Scientific Committee for Food.
- Consortium, G. O. (2021). The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. *Nucleic acids research*, 49(D1), D325-D334.
- Corrado, D., Link, M. S., & Calkins, H. (2017). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *New England journal of medicine*, 376(1), 61-72.
- Crestani, B. (2005). The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy*, 60(6), 715-734.
- da Cunha, A. A., Nunes, F. B., Lunardelli, A., Pauli, V., Amaral, R. H., de Oliveira, L. M., Saciura, V. C., da Silva, G. L., Pires, M. G. S., & Donadio, M. V. F. (2011). Treatment with N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (MK-801) protects against oxidative stress in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in the rat. *International immunopharmacology*, 11(6), 706-711.
- Das, A. K., Islam, M. N., Faruk, M. O., Ashaduzzaman, M., & Dungani, R. (2020). Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. *South African Journal of Botany*, 135, 58-70.
- Das, D., Banerjee, A., Manna, K., Sarkar, D., Shil, A., Sikdar, M., Mukherjee, S., & Maji, B. K. (2024). Quercetin counteracts monosodium glutamate to mitigate immunosuppression in the thymus and spleen via redox-guided cellular signaling. *Phytomedicine*, 126, 155226.
- Dasgupta, S., & Aly, A. M. (2016). Dilated cardiomyopathy induced by chronic starvation and selenium deficiency. *Case Reports in Pediatrics*, 2016(1), 8305895.
- Daub, C. D., Leung, K., & Luzar, A. (2009). Structure of aqueous solutions of monosodium glutamate. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(21), 7687-7700.
- de Melo, L. F. M., de Queiroz Aquino-Martins, V. G., da Silva, A. P., Rocha, H. A. O., & Scortecchi, K. C. (2023). Biological and pharmacological aspects of tannins and potential biotechnological applications. *Food Chemistry*, 414, 135645.
- Diori Karidio, I., & Sanlier, S. H. (2021). Reviewing cancer's biology: an eclectic approach. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 33, 1-17.
- Du, J., Li, X.-H., & Li, Y.-J. (2016). Glutamate in peripheral organs: Biology and pharmacology. *European journal of pharmacology*, 784, 42-48.
- Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazzo, E., Izzo, A. A., Novellino, E., & Santini, A. (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221-2243.
- Edgar, R., Domrachev, M., & Lash, A. E. (2002). Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository. *Nucleic acids research*, 30(1), 207-210.
- Egan, A. M., & Dinneen, S. F. (2019). What is diabetes? *Medicine*, 47(1), 1-4.
- Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., & McKenna, W. J. (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 29(2), 270-276.

- Eseberri, I., Trepiana, J., Léniz, A., Gómez-García, I., Carr-Ugarte, H., González, M., & Portillo, M. P. (2022). Variability in the beneficial effects of phenolic compounds: A review. *Nutrients*, *14*(9), 1925.
- Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., Gatewood, S., Njoku, D., Steele, R., Barrett, M., & Rose, N. R. (2004). Mast cells and innate cytokines are associated with susceptibility to autoimmune heart disease following coxsackievirus B3 infection. *Autoimmunity*, *37*(2), 131-145.
- Favalli, V., Serio, A., Grasso, M., & Arbustini, E. (2016). Genetic causes of dilated cardiomyopathy. *Heart*, *102*(24), 2004-2014.
- Ferreira, A., Ferreira, V., Antunes, M. M., Lousinha, A., Pereira-da-Silva, T., Antunes, D., Cunha, P. S., Oliveira, M., Ferreira, R. C., & Rosa, S. A. (2023). Dilated cardiomyopathy: a comprehensive approach to diagnosis and risk stratification. *Biomedicines*, *11*(3), 834.
- Friedrich, M. G., & Marcotte, F. (2013). Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *6*(5), 833-839.
- Fu, L., Huang, M., & Chen, S. (2013). Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean circulation journal*, *43*(12), 785-792.
- Fu, Y., & Eisen, H. J. (2018). Genetics of dilated cardiomyopathy. *Current cardiology reports*, *20*, 1-7.
- Gan, P., Wang, Z., Bezprozvannaya, S., McAnally, J. R., Tan, W., Li, H., Bassel-Duby, R., Liu, N., & Olson, E. N. (2024). RBPMS regulates cardiomyocyte contraction and cardiac function through RNA alternative splicing. *Cardiovascular Research*, *120*(1), 56-68.
- Gaziano, T., Reddy, K. S., Paccaud, F., Horton, S., & Chaturvedi, V. (2006). Cardiovascular disease. *Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition*.
- Geha, R. S., Ren, C., Beiser, A., Patterson, R., Greenberger, P. A., Grammer, L. C., Ditto, A. M., Harris, K. E., Shaughnessy, M. A., & Yarnold, P. R. (2000). Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *The Journal of nutrition*, *130*(4), 1058S-1062S.
- Ghigo, G., Berto, S., Minella, M., Vione, D., Alladio, E., Nurchi, V., Lachowicz, J., & Daniele, P. (2018). New insights into the protogenic and spectroscopic properties of commercial tannic acid: the role of gallic acid impurities. *New Journal of Chemistry*, *42*(10), 7703-7712.
- Giacometti, T., Filer, L., Garattini, S., & Kare, M. (1979). Free and bound glutamate in natural products. *Glutamic acid: advances in biochemistry and physiology*, 25-34.
- Gigli, M., Stolfo, D., Merlo, M., Sinagra, G., Taylor, M. R., & Mestroni, L. (2024). Pathophysiology of dilated cardiomyopathy: from mechanisms to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology*, 1-16.
- Gill, S. S., & Pulido, O. M. (2001). Glutamate receptors in peripheral tissues: current knowledge, future research, and implications for toxicology. *Toxicologic pathology*, *29*(2), 208-223.
- Goodwin, J., & Oakley, C. (1972). The cardiomyopathies. *British heart journal*, *34*(6), 545.
- Green, T., & Nayeem, N. (2015). The multifaceted subunit interfaces of ionotropic glutamate receptors. *The Journal of Physiology*, *593*(1), 73-81.
- Grein, A. (1987). Antitumor anthracyclines produced by *Streptomyces peucetius*. *Advances in applied microbiology*, *32*, 203-214.

- Guo, L., Li, F., Tang, G., Yang, B., Yu, N., Guo, F., & Li, C. (2023). Association of ultra-processed foods consumption with risk of cardio-cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 33(11), 2076-2088.
- Guo, Z., Xie, W., Lu, J., Guo, X., Xu, J., Xu, W., Chi, Y., Takuya, N., Wu, H., & Zhao, L. (2021). Tannic acid-based metal phenolic networks for bio-applications: a review. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(20), 4098-4110.
- Gupta, P., Bilinska, Z. T., Sylvius, N., Boudreau, E., Veinot, J. P., Labib, S., Bolongo, P. M., Hamza, A., Jackson, T., & Ploski, R. (2010). Genetic and ultrastructural studies in dilated cardiomyopathy patients: a large deletion in the lamin A/C gene is associated with cardiomyocyte nuclear envelope disruption. *Basic research in cardiology*, 105, 365-377.
- Habib, S. H., & Saha, S. (2010). Burden of non-communicable disease: global overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 4(1), 41-47.
- Haddad, G. E., Saunders, L. J., Crosby, S. D., Carles, M., Del Monte, F., King, K., Bristow, M. R., Spinale, F. G., Macgillivray, T. E., & Semigran, M. J. (2008). Human cardiac-specific cDNA array for idiopathic dilated cardiomyopathy: sex-related differences. *Physiological genomics*, 33(2), 267-277.
- Hajihassani, M. M., Soheili, V., Zirak, M. R., Sahebkar, A., & Shakeri, A. (2020). Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(4), 416.
- Halliday, B. P., Gulati, A., Ali, A., Newsome, S., Lota, A., Tayal, U., Vassiliou, V. S., Arzanauskaitė, M., Izgi, C., & Krishnathasan, K. (2018). Sex-and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, 20(10), 1392-1400.
- Harborne, J. B., & Harborne, J. (1973). Phenolic compounds. *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis*, 33-88.
- Hathaway, C. K., Grant, R., Hagaman, J. R., Hiller, S., Li, F., Xu, L., Chang, A. S., Madden, V. J., Bagnell, C. R., & Rojas, M. (2015). Endothelin-1 critically influences cardiac function via superoxide-MMP9 cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(16), 5141-5146.
- Havakuk, O., Rezkalla, S. H., & Kloner, R. A. (2017). The cardiovascular effects of cocaine. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 101-113.
- Hazzaa, S. M., El-Roghy, E. S., Abd Eldaim, M. A., & Elgarawany, G. E. (2020). Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis, and P53 proapoptotic protein expression in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 20014-20024.
- Henry-Unaeze, H. N. (2017). Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG). *Pathophysiology*, 24(4), 243-249.
- Herman, D. S., Lam, L., Taylor, M. R., Wang, L., Teekakirikul, P., Christodoulou, D., Conner, L., DePalma, S. R., McDonough, B., & Sparks, E. (2012). Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *New England journal of medicine*, 366(7), 619-628.
- Hershberger, R. E., Morales, A., & Siegfried, J. D. (2010). Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genetics in Medicine*, 12(11), 655-667.

- Hillhouse, T. M., Porter, J. H., & Negus, S. S. (2014). Dissociable effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonists ketamine and MK-801 on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology*, *231*, 2705-2716.
- Hirayama-Yamada, K., Inagaki, N., Hayashi, T., & Kimura, A. (2021). A novel titin truncation variant linked to familial dilated cardiomyopathy found in a Japanese family and its functional analysis in genome-edited model cells. *International Heart Journal*, *62*(2), 359-366.
- Hu, X., Wang, H., Lv, X., Chu, L., Liu, Z., Wei, X., Chen, Q., Zhu, L., & Cui, W. (2015). Cardioprotective effects of tannic acid on isoproterenol-induced myocardial injury in rats: further insight into 'French Paradox'. *Phytotherapy Research*, *29*(9), 1295-1303.
- Huang, Y. H., & Bergles, D. E. (2004). Glutamate transporters bring competition to the synapse. *Current opinion in neurobiology*, *14*(3), 346-352.
- Ikeda, K. (1908). A production method of seasoning mainly consists of salt of L-glutamic acid. *Japanese patent*, 14804.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2023). *GBD Compare* [Interactive data visualization tool]. University of Washington. Retrieved June 10, 2025, from <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Ito, H., Hiroe, M., Hirata, Y., Tsujino, M., Adachi, S., Shichiri, M., Koike, A., Nogami, A., & Marumo, F. (1993). Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation*, *87*(5), 1715-1721.
- Jeyasri, R., Muthuramalingam, P., Karthick, K., Shin, H., Choi, S. H., & Ramesh, M. (2023). Methyl jasmonate and salicylic acid as powerful elicitors for enhancing the production of secondary metabolites in medicinal plants: an updated review. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, *153*(3), 447-458.
- Jezovnik, M. K., Gregoric, I. D., Poredos, P., Jezovnik, M., Gregoric, I., & Poredos, P. (2017). Medical complications in patients with LVAD devices. *Eur Soc Cardiol*, *14*, 37.
- Jing, W., Xiaolan, C., Yu, C., Feng, Q., & Haifeng, Y. (2022). Pharmacological effects and mechanisms of tannic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *154*, 113561.
- Joint, F., & Additives, W. E. C. o. F. (1988). L-glutamic acid and its ammonium, calcium, monosodium and potassium salts. *Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*. Cambridge University Press, New York, 97-161.
- Kabera, J. N., Semana, E., Mussa, A. R., & He, X. (2014). Plant secondary metabolites: biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. *J. Pharm. Pharmacol*, *2*(7), 377-392.
- Kanehisa, M., Sato, Y., Kawashima, M., Furumichi, M., & Tanabe, M. (2016). KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. *Nucleic acids research*, *44*(D1), D457-D462.
- Karadas, H., Tosun, H., & Ceylan, H. (2025). Identification of dilated cardiomyopathy-linked key genes by bioinformatics methods and evaluating the impact of tannic acid and monosodium glutamate in rats. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, *72*(2), 377-387.
- Karak, P. (2019). Biological activities of flavonoids: An overview. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, *10*(4), 1567-1574.

- Kayode, O. T., Bello, J. A., Oguntola, J. A., Kayode, A. A., & Olukoya, D. K. (2023). The interplay between monosodium glutamate (MSG) consumption and metabolic disorders. *Heliyon*, 9(9).
- Keswani, C., Singh, H. B., Hermosa, R., García-Estrada, C., Caradus, J., He, Y.-W., Mezaache-Aichour, S., Glare, T. R., Borriss, R., & Vinale, F. (2019). Antimicrobial secondary metabolites from agriculturally important fungi as next biocontrol agents. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 9287-9303.
- Kinoshita, S., Udaka, S., & Shimono, M. (1957). Studies on the amino acid fermentation Part I. Production of L-glutamic acid by various microorganisms. *The Journal of general and applied microbiology*, 3(3), 193-205.
- Komici, K., Conti, V., Davinelli, S., Bencivenga, L., Rengo, G., Filippelli, A., Ferrara, N., & Corbi, G. (2020). Cardioprotective effects of dietary phytochemicals on oxidative stress in heart failure by a sex-gender-oriented point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020(1), 2176728.
- Kumar, N., & Goel, N. (2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology reports*, 24, e00370.
- Lang, R. M., Borow, K. M., Neumann, A., & Feldman, T. (1985). Adverse cardiac effects of acute alcohol ingestion in young adults. *Annals of internal medicine*, 102(6), 742-747.
- Lee, E. H., & Lee, D. I. (1986). A study on intake level of mono sodium glutamate in Korea. *Journal of Environmental Health Sciences*, 12(2), 75-85.
- Lennie, T. A., Andreae, C., Rayens, M. K., Song, E. K., Dunbar, S. B., Pressler, S. J., Heo, S., Kim, J., & Moser, D. K. (2018). Micronutrient deficiency independently predicts time to event in patients with heart failure. *Journal of the American Heart Association*, 7(17), e007251.
- Liew, C.-C., & Dzau, V. J. (2004). Molecular genetics and genomics of heart failure. *Nature Reviews Genetics*, 5(11), 811-825.
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻ΔΔCT method. *methods*, 25(4), 402-408.
- Lorenzo-Almorós, A., Tuñón, J., Orejas, M., Cortés, M., Egido, J., & Lorenzo, Ó. (2017). Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology*, 16, 1-14.
- Loscalzo, J. (2014). Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *New England journal of medicine*, 370(18), 1756-1760.
- Makarenko, I., Opitz, C., Leake, M., Neagoe, C., Kulke, M., Gwathmey, J., Del Monte, F., Hajjar, R., & Linke, W. (2004). Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circulation research*, 95(7), 708-716.
- Man, J., Barnett, P., & Christoffels, V. M. (2018). Structure and function of the Nppa–Nppb cluster locus during heart development and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75, 1435-1444.
- Maniglia, B. C., Rebelatto, E. A., Andrade, K. S., Zielinski, A., & de Andrade, C. J. (2021). Polyphenols. *Food Bioactives and Health*, 1-39.
- Manolio, T. A., Baughman, K. L., Rodeheffer, R., Pearson, T. A., Bristow, J. D., Michels, V. V., Abelmann, W. H., & Harlan, W. R. (1992). Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *The American journal of cardiology*, 69(17), 1458-1466.

- Marian, A. J., & Braunwald, E. (2017). Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation research*, *121*(7), 749-770.
- Maron, B. J., Towbin, J. A., Thiene, G., Antzelevitch, C., Corrado, D., Arnett, D., Moss, A. J., Seidman, C. E., & Young, J. B. (2006). Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*, *113*(14), 1807-1816.
- Mbugua, D., & Pell, A. (2001). Analysis of condensed tannins: a review. *Animal feed science and technology*, *91*(1-2), 21-40.
- McKeag, N. A., McKinley, M. C., Harbinson, M. T., McGinty, A., Neville, C. E., Woodside, J. V., & McKeown, P. P. (2017). Dietary micronutrient intake and micronutrient status in patients with chronic stable heart failure: an observational study. *Journal of Cardiovascular Nursing*, *32*(2), 148-155.
- McKenna, W. J., & Judge, D. P. (2021). Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nature Reviews Cardiology*, *18*(1), 22-36.
- McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., & Swedberg, K. (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England journal of medicine*, *371*(11), 993-1004.
- McNally, E. M., & Mestroni, L. (2017). Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circulation research*, *121*(7), 731-748.
- Mehta, N. M., Corkins, M. R., Lyman, B., Malone, A., Goday, P. S., Carney, L., Monczka, J. L., Plogsted, S. W., Schwenk, W. F., Parenteral, A. S. f., & Directors, E. N. B. o. (2013). Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *37*(4), 460-481.
- Merlo, M., Cannata, A., Gobbo, M., Stolfo, D., Elliott, P. M., & Sinagra, G. (2018). Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, *20*(2), 228-239.
- Mestroni, L., Brun, F., Spezzacatene, A., Sinagra, G., & Taylor, M. R. (2014). Genetic causes of dilated cardiomyopathy. *Progress in pediatric cardiology*, *37*(1-2), 13-18.
- Mestroni, L., Rocco, C., Gregori, D., Sinagra, G., Di Lenarda, A., Miocic, S., Vatta, M., Pinamonti, B., Muntoni, F., & Caforio, A. L. (1999). Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *Journal of the American College of Cardiology*, *34*(1), 181-190.
- Miura, K., Nakagawa, H., Morikawa, Y., Sasayama, S., Matsumori, A., Hasegawa, K., Ohno, Y., Tamakoshi, A., Kawamura, T., & Inaba, Y. (2002). Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart*, *87*(2), 126-130.
- Mohiuddin, A. (2019). Chemistry of secondary metabolites. *Ann Clin Toxicol*. 2019; 2 (1), 1014.
- Monda, E., Palmiero, G., Rubino, M., Verrillo, F., Amodio, F., Di Fraia, F., Pacileo, R., Fimiani, F., Esposito, A., & Cirillo, A. (2020). Molecular basis of inflammation in the pathogenesis of cardiomyopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(18), 6462.

- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J.-C., Louzada, M. L., Rauber, F., Khandpur, N., Cediel, G., Neri, D., & Martinez-Steele, E. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public health nutrition*, 22(5), 936-941.
- Morales, A., & Hershberger, R. E. (2013). Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Current cardiology reports*, 15, 1-8.
- Muchtar, E., Blauwet, L. A., & Gertz, M. A. (2017). Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation research*, 121(7), 819-837.
- Nakagomi, A., Kohashi, K., Morisawa, T., Kosugi, M., Endoh, I., Kusama, Y., Atarashi, H., & Shimizu, W. (2016). Nutritional status is associated with inflammation and predicts a poor outcome in patients with chronic heart failure. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 23(6), 713-727.
- Niaz, K., Zaplatic, E., & Spoor, J. (2018). Extensive use of monosodium glutamate: A threat to public health? *EXCLI journal*, 17, 273.
- Noutsias, M., Rohde, M., Göldner, K., Block, A., Blunert, K., Hemaidan, L., Hummel, M., Blohm, J. H., Lassner, D., & Kühl, U. (2011). Expression of functional T-cell markers and T-cell receptor Vbeta repertoire in endomyocardial biopsies from patients presenting with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, 13(6), 611-618.
- Öztürk, N., Ceylan, H., & Demir, Y. (2024). The hepatoprotective potential of tannic acid against doxorubicin-induced hepatotoxicity: insights into its antioxidative, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 38(8), e23798.
- Parliament, A. (1909). *Report*.
- Partridge, D., Lloyd, K., Rhodes, J., Walker, A., Johnstone, A., & Campbell, B. (2019). Food additives: Assessing the impact of exposure to permitted emulsifiers on bowel and metabolic health—introducing the FADiets study. *Nutrition bulletin*, 44(4), 329-349.
- Pauschinger, M., Bowles, N. E., Fuentes-Garcia, F. J., Pham, V., Kühl, U., Schwimmbeck, P. L., Schultheiss, H.-P., & Towbin, J. A. (1999). Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 99(10), 1348-1354.
- Pauschinger, M., Doerner, A., Kuehl, U., Schwimmbeck, P. L., Poller, W., Kandolf, R., & Schultheiss, H.-P. (1999). Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation*, 99(7), 889-895.
- Piano, M. R. (2002). Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*, 121(5), 1638-1650.
- Piñero, J., Bravo, À., Queralt-Rosinach, N., Gutiérrez-Sacristán, A., Deu-Pons, J., Centeno, E., García-García, J., Sanz, F., & Furlong, L. I. (2016). DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic acids research*, gkw943.
- Pinto, Y. M., Elliott, P. M., Arbustini, E., Adler, Y., Anastasakis, A., Böhm, M., Duboc, D., Gimeno, J., de Groote, P., & Imazio, M. (2016). Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European heart journal*, 37(23), 1850-1858.

- Piper, S. E., & McDonagh, T. A. (2015). Chemotherapy-related cardiomyopathy. *European Cardiology Review*, 10(1), 19.
- Pitsikas, N. (2014). The metabotropic glutamate receptors: potential drug targets for the treatment of anxiety disorders? *European journal of pharmacology*, 723, 181-184.
- Raiten, D. J., Talbot, J. M., & Fisher, K. D. (1995a). Analysis of adverse reactions to monosodium glutamate (MSG).
- Raiten, D. J., Talbot, J. M., & Fisher, K. D. (1995b). Executive summary from the report: analysis of adverse reactions to monosodium glutamate (MSG). *The Journal of nutrition*, 125(11), S2891-S2906.
- Rakar, S., Sinagra, G., Di Lenarda, A., Poletti, A., Bussani, R., Silvestri, F., Camerini, F., & Group, H. M. D. S. (1997). Epidemiology of dilated cardiomyopathy: a prospective post-mortem study of 5252 necropsies. *European heart journal*, 18(1), 117-123.
- Ramzy, I. (2017). Standards and new drugs in the treatment of heart failure. *E-journal of Cardiology Practice*, 14(39), 1-5.
- Rao, P., & Sari, Y. (2012). Glutamate transporter 1: target for the treatment of alcohol dependence. *Current medicinal chemistry*, 19(30), 5148-5156.
- Rasouli, H., Farzaei, M. H., & Khodarahmi, R. (2017). Polyphenols and their benefits: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(sup2), 1700-1741.
- Richardson, P. (1996). Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 93, 840-842.
- Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., Maisch, B., Mautner, B., O'Connell, J., Olsen, E., Thiene, G., Goodwin, J., & Gyrfas, I. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 93(5), 841-842.
- Robert, S. M., Ogunrinu-Babarinde, T., Holt, K. T., & Sontheimer, H. (2014). Role of glutamate transporters in redox homeostasis of the brain. *Neurochemistry international*, 73, 181-191.
- Rodríguez-García, C., Sánchez-Quesada, C., Toledo, E., Delgado-Rodríguez, M., & Gaforio, J. J. (2019). Naturally lignan-rich foods: a dietary tool for health promotion? *Molecules*, 24(5), 917.
- Roesel, M. J., Nersesian, G., Neuber, S., Thau, H., von Gudenberg, R. W., Lanmueller, P., Hennig, F., Falk, V., Potapov, E., & Knosalla, C. (2024). LVAD as a Bridge to Transplantation—Current Status and Future Perspectives. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 25(5), 176.
- Rosca, M. G., & Hoppel, C. L. (2013). Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Heart failure reviews*, 18, 607-622.
- Salemi, V. M. C., Mohty, D., Altavila, S. L. L. d., Melo, M. D. T. d., Kalil Filho, R., & Bocchi, E. A. (2021). Insights into the classification of cardiomyopathies: past, present, and future directions. In (Vol. 76, pp. e2808): SciELO Brasil.
- Saltveit, M. E. (2017). Synthesis and metabolism of phenolic compounds. *Fruit and Vegetable Phytochemicals: Chemistry and Human Health, 2nd Edition*, 115-124.
- Sano, C. (2009). History of glutamate production. *The American journal of clinical nutrition*, 90(3), 728S-732S.

- Sano, C., Nagashima, N., Kawakita, T., & Iitaka, Y. (1990). The effects of additives on the crystal habit of monosodium L-glutamate monohydrate. *Journal of crystal growth*, 99(1-4), 1070-1075.
- Schultheiss, H.-P., Fairweather, D., Caforio, A. L., Escher, F., Hershberger, R. E., Lipshultz, S. E., Liu, P. P., Matsumori, A., Mazzanti, A., & McMurray, J. (2019). Dilated cardiomyopathy. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 32.
- Sergeeva, I. A., Hooijkaas, I. B., Van Der Made, I., Jong, W. M., Creemers, E. E., & Christoffels, V. M. (2014). A transgenic mouse model for the simultaneous monitoring of ANF and BNP gene activity during heart development and disease. *Cardiovascular Research*, 101(1), 78-86.
- Shanmugalingam, T., Bosco, C., Ridley, A. J., & Van Hemelrijck, M. (2016). Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? *Cancer medicine*, 5(11), 3353-3367.
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome research*, 13(11), 2498-2504.
- Singh, A. P., & Kumar, S. (2020). Applications of tannins in industry. *Tannins-structural properties, biological properties and current knowledge*, 1, 1-13.
- Soyocak, A., Kurt, H., Cosan, D. T., Saydam, F., Calis, I., Kolac, U., Koroglu, Z. O., Degirmenci, I., Mutlu, F. S., & Gunes, H. (2019). Tannic acid exhibits anti-inflammatory effects on formalin-induced paw edema model of inflammation in rats. *Human & experimental toxicology*, 38(11), 1296-1301.
- Sweet, M. E., Taylor, M. R., & Mestroni, L. (2015). Diagnosis, prevalence, and screening of familial dilated cardiomyopathy. *Expert opinion on orphan drugs*, 3(8), 869-876.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Doncheva, N. T., Morris, J. H., & Bork, P. (2019). STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic acids research*, 47(D1), D607-D613.
- Tariq, A., Zeng, F., Graciano, C., Ullah, A., Sadia, S., Ahmed, Z., Murtaza, G., Ismoilov, K., & Zhang, Z. (2023). Regulation of metabolites by nutrients in plants. *Plant ionomics: sensing, signaling, and regulation*, 1-18.
- Taylor, M. R., Carniel, E., & Mestroni, L. (2006). Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 1-8.
- Teka, T., Zhang, L., Ge, X., Li, Y., Han, L., & Yan, X. (2022). Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. *Phytochemistry*, 197, 113128.
- Thuy, L. N., Salanta, L., Tofana, M., Socaci, S. A., Fărcaș, A. C., & Pop, C. (2020). A mini review about monosodium glutamate. *Bulletin UASVM Food Science and Technology*, 77(1), 1-12.
- Tikoo, K., Sane, M. S., & Gupta, C. (2011). Tannic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and potentiates its anti-cancer activity: potential role of tannins in cancer chemotherapy. *Toxicology and applied pharmacology*, 251(3), 191-200.
- Tosun, H., Karadas, H., & Ceylan, H. (2024). Bioinformatics-based identification of hepatocellular carcinoma-associated hub genes and assessment of the restorative effect of tannic acid in rat liver exposed to monosodium glutamate. *Cancer medicine*, 13(12), e7404.

- Towbin, J. A., Lowe, A. M., Colan, S. D., Sleeper, L. A., Orav, E. J., Clunie, S., Messere, J., Cox, G. F., Lurie, P. R., & Hsu, D. (2006). Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama*, *296*(15), 1867-1876.
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews*, *62*(3), 405-496.
- Tripp, M. E., Katcher, M. L., Peters, H. A., Gilbert, E. F., Arya, S., Hodach, R. J., & Shug, A. L. (1981). Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: a treatable cardiomyopathy. *New England journal of medicine*, *305*(7), 385-390.
- Tüzmen, M. N., Yücel, N. C., Kalburcu, T., & Demiryas, N. (2015). Effects of curcumin and tannic acid on the aluminum-and lead-induced oxidative neurotoxicity and alterations in NMDA receptors. *Toxicology mechanisms and methods*, *25*(2), 120-127.
- Tymińska, A., Ozierański, K., Brociek, E., Kapłon-Cieślicka, A., Balsam, P., Marchel, M., Crespo-Leiro, M. G., Maggioni, A. P., Drożdż, J., & Opolski, G. (2022). Fifteen-year differences in indications for cardiac resynchronization therapy in international guidelines—insights from the heart failure registries of the European Society of Cardiology. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(11), 3236.
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A.-H., & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, *25*(22), 5243.
- Unwin, N., & Alberti, K. (2006). Chronic non-communicable diseases. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, *100*(5-6), 455-464.
- van der Lingen, A.-L. C., Verstraelen, T. E., van Erven, L., Meeder, J. G., Theuns, D. A., Vernooy, K., Wilde, A. A., Maass, A. H., & Allaart, C. P. (2024). Assessment of ICD eligibility in non-ischaemic cardiomyopathy patients: a position statement by the Task Force of the Dutch Society of Cardiology. *Netherlands Heart Journal*, *32*(5), 190-197.
- Vickery, H. B., & Schmidt, C. L. (1931). The history of the discovery of the amino acids. *Chemical Reviews*, *9*(2), 169-318.
- Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Junior, M. R. M. (2019). Phenolic compounds: Structure, classification, and antioxidant power. In *Bioactive compounds* (pp. 33-50). Elsevier.
- Waber, L. J., Valle, D., Neill, C., DiMauro, S., & Shug, A. (1982). Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. *The Journal of pediatrics*, *101*(5), 700-705.
- Wang, S., Zhang, Z., He, J., Liu, J., Guo, X., Chu, H., Xu, H., & Wang, Y. (2023). Comprehensive review on gene mutations contributing to dilated cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *10*, 1296389.
- Wang, Y., & Dobрева, G. (2023). Epigenetics in LMNA-related cardiomyopathy. *Cells*, *12*(5), 783.
- Westphal, J. G., Rigopoulos, A. G., Bakogiannis, C., Ludwig, S. E., Mavrogeni, S., Bigalke, B., Doenst, T., Pauschinger, M., Tschoepe, C., & Schulze, P. C. (2017). The MOGE (S) classification for cardiomyopathies: current status and future outlook. *Heart failure reviews*, *22*, 743-752.
- World Health Organization. (2024a). Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

- World Health Organization. (2024b). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- World Health Organization. (2024c). Food additives. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-additives>
- Winkel-Shirley, B. (2002). Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Current opinion in plant biology*, 5(3), 218-223.
- Witt, E., Hammer, E., Dörr, M., Weitmann, K., Beug, D., Lehnert, K., Nauck, M., Völker, U., Felix, S. B., & Ameling, S. (2019). Correlation of gene expression and clinical parameters identifies a set of genes reflecting LV systolic dysfunction and morphological alterations. *Physiological genomics*, 51(8), 356-367.
- Wu, Y., Duffey, M., Alex, S. E., Suarez-Reyes, C., Clark, E. H., & Weatherhead, J. E. (2022). The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Frontiers in immunology*, 13, 941977.
- Xia, E.-Q., Deng, G.-F., Guo, Y.-J., & Li, H.-B. (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(2), 622-646.
- Yafasova, A., Butt, J. H., Elming, M. B., Nielsen, J. C., Haarbo, J., Videbæk, L., Olesen, L. L., Steffensen, F. H., Bruun, N. E., & Eiskjær, H. (2022). Long-term follow-up of DANISH (the Danish study to assess the efficacy of ICDs in patients with nonischemic systolic heart failure on mortality). *Circulation*, 145(6), 427-436.
- Yang, G., Ge, K., Chen, J., & Chen, X. (1988). Daily Selenium Requirement of Humans. *Sociological and Medical Aspects of Nutrition*, 55, 98.
- Yang, L. L., Gros, R., Kabir, M. G., Sadi, A., Gotlieb, A. I., Husain, M., & Stewart, D. J. (2004). Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice. *Circulation*, 109(2), 255-261.
- Yin, S., & Niswender, C. M. (2014). Progress toward advanced understanding of metabotropic glutamate receptors: structure, signaling and therapeutic indications. *Cellular signalling*, 26(10), 2284-2297.
- Yoshida, T. (1970). Industrial manufacture of optically active glutamic acid through total synthesis. *Chem Ing Tech*, 42, 641-644.
- Zaklyazminskaya, E., & Dzemeshevich, S. (2016). The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863(7), 1799-1805.
- Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S. J., & Pitt, B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England journal of medicine*, 364(1), 11-21.
- Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalife, T., Lu, L.-S., Lyu, Y. L., Liu, L. F., & Yeh, E. T. (2012). Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*, 18(11), 1639-1642.
- Zhong, L., Hou, X., Tian, Y., & Fu, X. (2025). Exercise and dietary interventions in the management of diabetic cardiomyopathy: mechanisms and implications. *Cardiovascular diabetology*, 24(1), 159.
- Zimetbaum, P., & Goldman, A. (2010). Ambulatory arrhythmia monitoring: choosing the right device. *Circulation*, 122(16), 1629-1636.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Habibe KARADAŞ
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	
Lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik (2022)
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı (2025)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
	-
Tezden Üretilmiş Yayınlar	
Karadas, H., Tosun, H., & Ceylan, H. (2025). Identification of dilated cardiomyopathy-linked key genes by bioinformatics methods and evaluating the impact of tannic acid and monosodium glutamate in rats. <i>Biotechnology and Applied Biochemistry</i> , 72(2), 377-387.	