

**Kalbin Enerji Metabolizması: Kalp Yetmezliğinde ve Kardiyomiyopatide Enerji Metabolizmasında Görülen Değişikler**Osman Kağan ÇAKIR¹, Hatice Çakır², Renad MAMMADOV¹¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan, Türkiye,**Geliş Tarihi:** 16.03.2025**Kabul Tarihi:** 11.04.2025**Yayın Tarihi:** 15.06.2025**ÖZET**

Kalp, enerji ihtiyacı çok yüksek olan bir organdır ve kasılma fonksiyonunu devam ettirebilmek için devamlı ATP üretmesi gerekir. Kalp, kasılma görevinin devamlılığı için gerekli olan ATP'yi iki ana kaynaktan sağlar. Bunlar; mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve glikolizdir. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon miyokardiyal ATP ihtiyacının büyük bir kısmını sağlar. Sağlıklı kalp metabolik olarak çeşitli enerji kaynaklarını kullanabilir, metabolik olarak esnekler. ATP üretiminde en büyük katkı sağlayan substrat yağ asitleridir, ardından laktat, keton cisimleri, glukoz ve daha sonra dallı zincirli amino asitler katkı sağlar. ATP üretilmesindeki düzensizliğin kardiyak performans üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Yayınlanmış literatürler PubMed, Sci Finder, Science Direct, Wiley Online Library, Google Scholar ve Web of Science gibi bilimsel veri tabanlarından Aralık 2024'e kadar toplanmıştır. Bu derlemede, kalpteki ATP üretilmesine ilişkin mevcut bilgiler, enerji metabolizmasına bağlı görülebilecek durumlar ile ilgili güncel perspektifler tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kalp, ATP, Kalp Yetmezliği, Kardiyomiyopati, Kalbin Enerji Metabolizması**Energy Metabolism of the Heart: Changes in Energy Metabolism in Heart Failure and Cardiomyopathy****ABSTRACT**

The heart is a very energy-intensive organ and must continuously produce ATP to maintain its contractile function. The heart obtains ATP for its contractile function from two main sources. These are mitochondrial oxidative phosphorylation and glycolysis. Mitochondrial oxidative phosphorylation provides the majority of myocardial ATP requirements. The healthy heart can metabolically utilize a variety of energy sources and is metabolically flexible. The most important substrate for ATP production is fatty acids, followed by lactate, ketone bodies, glucose, and then branched-chain amino acids. Dysregulation of ATP production has important implications for cardiac performance. Published literature was collected from scientific databases including PubMed, Sci Finder, Science Direct, Wiley Online Library, Google Scholar and Web of Science through December 2024. This review will discuss the current knowledge of ATP production in the heart and current perspectives on conditions that may be related to energy metabolism.

Keywords: Heart, ATP, Heart Failure, Cardiomyopathy, Energy Metabolism of the Heart**Sorumlu Yazar:** Dr. Hatice ÇAKIR, Anatomi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan, Türkiye,**E-mail:** dr.haticecakir24@gmail.com

Bu makaleye atıf yapmak için: Çakır, O.K., Çakır, H., & Mammadov, R. (2024). Kalbin Enerji Metabolizması: Kalp Yetmezliğinde ve Kardiyomiyopatide Enerji Metabolizmasında Görülen Değişikler. *Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(3), 1-8

1. GİRİŞ

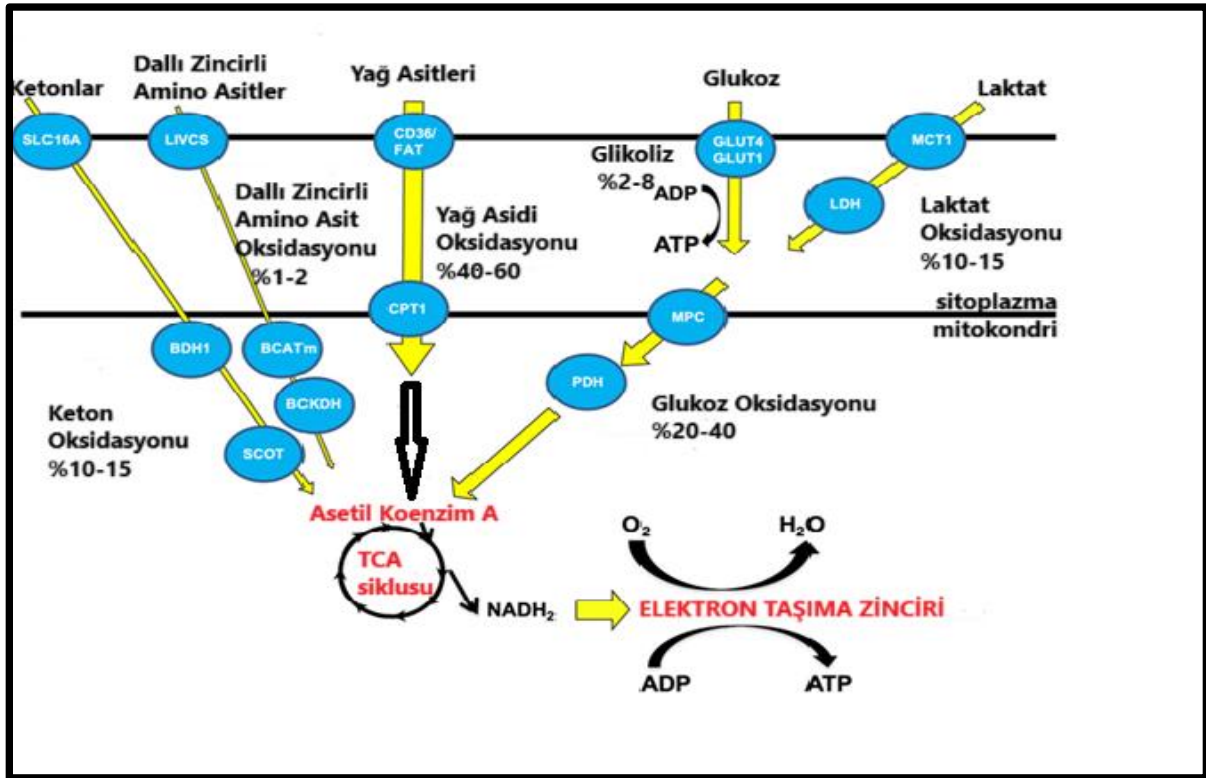
Kalp, enerji ihtiyacı çok yüksek olan bir organdır. Kasılma fonksiyonunu devam ettirebilmek için devamlı ATP üretmesi gerekir (Karwi ve ark., 2018). Kalp enerji devamlılığını, öncelikle mitokondriyal oksidatif fosforilasyon olmak üzere yağ asitleri, glukoz, laktat, ketonlar, piruvat ve amino asitleri metabolize ederek sağlar. Enerji devamlılığı sağlanırken büyük miktarlarda oksijen gerekir ve kalp vücuttaki diğer organların hepsinden daha fazla birim ağırlık olarak oksijen tüketir. ATP üretimi yapan metabolik yollarda veya kalbe oksijen sağlanmasında aksaklık ya da azalma olması, kalp işlevlerinde kötü sonuçlara sebebiyet verir. Sonuç olarak, kalbin enerji tedarikinde sorun olması durumunda, kalpte görülen hastalıklara sebebiyet verdiği düşünülmektedir (Lopaschuk ve ark., 2010). ATP üretilmesindeki düzensizliğin kardiyak performans üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır Bu derlemede, kalpteki ATP üretilmesine ilişkin mevcut bilgiler, enerji metabolizmasına bağlı görülebilecek durumlar ile ilgili güncel perspektifler tartışılacaktır.

2. KALBİN ENERJİ METABOLİZMASI

Kalp, kasılma görevinin devamlılığı için gerekli olan ATP'yi iki ana kaynaktan sağlar. Bunlar; mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve glikolizdir. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon miyokardiyal ATP ihtiyacının büyük bir kısmını sağlarken, glikoliz ihtiyacın bir miktarına (yaklaşık %5) katkı sağlar (Bornstein ve ark., 2024). Kalp metabolik olarak enerji döngüsünü sürdürmek için çeşitli enerji substratlarını kolayca kullanabilir (Karwi ve ark., 2018). Kalbin bu enerji substratlarını hücre içinde depolama kapasitesinin kısıtlı olması sebebiyle devamlı olarak kandan alması gereklidir. Mitokondriyal ATP üretiminin büyük bir kısmı(yaklaşık %40-60), yağ asitlerinin oksidasyonundan ve geri kalan kısım ise piruvat (glukoz ve laktattan kaynaklanan), keton cisimleri ve amino asitlerin oksidasyonundan sağlanır (Şekil 1). Sağlıklı kalp metabolik olarak çeşitli enerji kaynaklarını kullanabilir, metabolik olarak esnektir. ATP üretiminde en büyük katkı sağlayan substrat yağ asitleridir, ardından laktat, keton cisimleri, glukoz ve daha sonra dallı zincirli amino asitler katkı sağlar (Şekil 1).

Glukoz, glukoz taşıyıcı 1 veya 4 (GLUT1, GLUT4) yoluyla hücreye taşınır, devamında piruvat üretmek için glikolize uğrar. Laktat, monokarboksilik asit taşıyıcıları (MCT) aracılığıyla kardiyomiyositler ile alınır ve laktat dehidrojenaz (LDH) tarafından pirüvata dönüştürülür. Glukoz ve laktattan gelen piruvat, mitokondriyal piruvat taşıyıcı (MPC) vasıtasıyla

mitokondriye taşınır ve piruvat dehidrojenaz (PDH) tarafından asetil CoA'ya dönüştürülür. Yağ asitleri kısmen CD36 ve FA taşıma proteini-1 (FATP-1) aracılığıyla kardiyomiyosit içine taşınır ve burada yağ açıl CoA'ya esterleştirilir. Açıl grubu karnitin palmitoil transferaz (CPT-1) tarafından karnitine aktarılır ve CPT-2'nin onu tekrar yağ açıl CoA'ya dönüştürdüğü mitokondriye taşınır ve burada β -oksidasyona uğrayarak asetil CoA üretilir. Ketonlar (yani β -hidroksibütirat), β OHB dehidrojenaz 1'in (BDH1) β OHB'nin asetoasetata (AcAc) oksidasyonunu katalize ettiği SLC16A1 yoluyla hücre içine taşınır. Devamında süksinil-CoA:3 oksoasit-CoA transferaz (SCOT) tarafından asetil-CoA üreten bir tiyoliz reaksiyonuna giren asetoasetil-CoA'ya (AcAc-CoA) aktive edilir. Dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar) hücre içine dallı zincirli amino asit:katyon simporter ailesi (LIVCS) tarafından taşınır. Mitokondride, BCAA'lar dallı zincirli aminotransferaz (BCATm) tarafından ketoasitlere dönüştürülür. Asetil CoA ve süksinil CoA daha sonra dallı zincirli asit alfa-keto asit dehidrojenaz (BCKDH) tarafından oluşturulur. Yağ asidi β -oksidasyonu, glukoz oksidasyonu, keton oksidasyonu ve BCAA oksidasyonu ile üretilen asetil CoA, trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girerek flavin adenin dinükleotid (FADH_2) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) üretir ve daha sonra elektron taşıma zincirine girerek adenosin trifosfat (ATP) üretmek için oksijen (O_2) tüketir (Şekil 1; Lopaschuk ve ark., 2021).

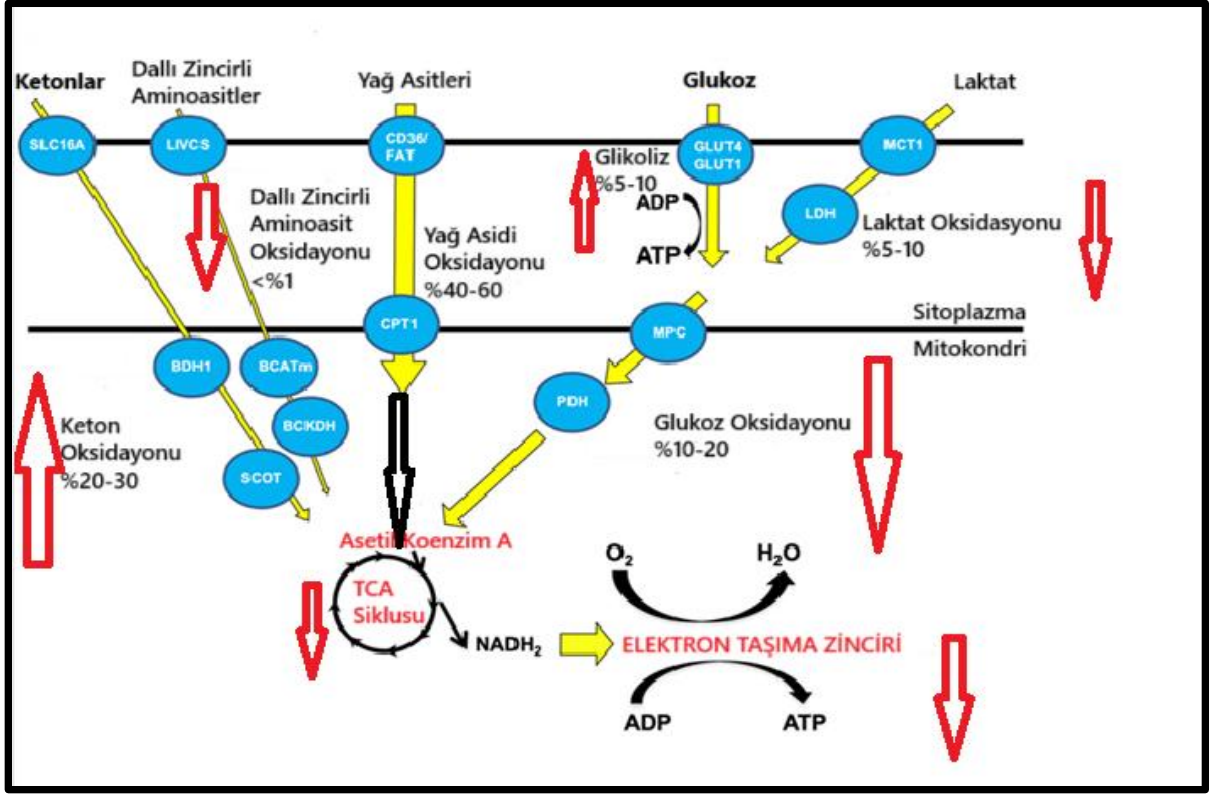


Şekil 1. Normal Kalp Enerji Döngüsü

Normal Kalpte keton oksidasyonu, amino asit oksidasyonu, yağ asidi oksidasyonu, glikoliz, glikoz oksidasyonu ve laktat oksidasyonu. Kısaltmalar: Glukoz taşıyıcı 1 ve 4 (GLUT1, GLUT4), mitokondriyal piruvat taşıyıcı (MPC), piruvat dehidrojenaz (PDH), monokarboksilat taşıyıcı (MCT), laktat dehidrojenaz (LDH), CD36/yağ asidi taşıyıcı (CD36/FAT), karnitin palmitoil transferaz (CPT-1), nikotinamid adenin dinükleotid (NADH₂), adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP), trikarboksilik asit (TCA), β -hidroksibütirat (β OH β), monokarboksilat taşıyıcı 1 (SLC16A1), β -hidroksibütirat dehidrojenaz 1 (BDH1), süksinil-CoA: 3 oksoasit-CoA transferaz (SCOT), dallı zincirli amino asit katyon simporter (LIVCS), mitokondriyal dallı zincirli amino-transaminaz (BCATm), dallı zincirli α -keto asit dehidrojenaz (BCKDH).

3. KALP YETMEZLİĞİNDE ENERJİ METABOLİZMASI

Kalp yetmezliği durumunda enerji metabolizma döngüsünde değişiklikler olabilmektedir. En önemli olarak kalp yetmezliğinde metabolik esneklik kaybolmaktadır. ATP üretim yeteneğindeki azalma sebebiyle enerji eksikliği görülebilir (Karwi ve ark., 2018). Son evre kalp yetmezliğinde, sağlıklı bir kalbe göre yaklaşık %30 ATP üretimi azalmaktadır (Ingwall ve Weiss, 2004). Belirtildiği gibi, sağlıklı bir kalpte üretilen ATP'nin çoğunluğu mitokondriyal oksidatif metabolizmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve bu enerji açığı muhtemelen kalp yetmezliğinde azalmış mitokondriyal oksidatif kapasitenin varlığından kaynaklanmaktadır (Şekil 2) (Kumar ve ark., 2019; Zhou ve Tian, 2018; Lopaschuk ve ark., 2021). Kalp yetmezliğinde bozulmuş mitokondriyal işleyiş, sıralanmış olan bir dizi nedenden dolayı ortaya çıkabilir: 1) artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve mitokondriyal Ca²⁺ homeostazının düzensizliği, 2) mitokondriyal dinamiklerde bozulmalar, sürekli mitofaji ve kardiyomiyositlerin otofajik hücre ölümünde artış ve 3) mitokondriyal proteinlerin transkripsiyonel regülasyonunda değişiklikler ve post-translasyonel protein modifikasyonunda artış (Karwi ve ark., 2019; Knowlton ve ark., 2014; Tian ve ark., 2019; Tong ve ark., 2020).



Şekil 2. Kalp Yetmezliği Enerji Döngüsü

Kalp Yetmezliğinde keton oksidasyonu, amino asit oksidasyonu, yağ asidi oksidasyonu, glikoliz, glikoz oksidasyonu ve laktat oksidasyonundaki değişiklikler. Yukarı bakan kırmızı oklar artışı, aşağı bakan kırmızı oklar ise azalmayı göstermektedir. Kısaltmalar: Glukoz taşıyıcı 1 ve 4 (GLUT1, GLUT4), mitokondriyal piruvat taşıyıcı (MPC), piruvat dehidrojenaz (PDH), monokarboksilat taşıyıcı (MCT), laktat dehidrojenaz (LDH), CD36/yağ asidi taşıyıcı (CD36/FAT), karnitin palmitoil transferaz (CPT-1), nikotinamid adenin dinükleotid (NADH₂), adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), trikarboksilik asit (TCA), β-hidroksibütirat (βOHβ), monokarboksilat taşıyıcı 1 (SLC16A1), β-hidroksibütirat dehidrojenaz 1 (BDH1), süksinil-CoA: 3 oksoasit-CoA transferaz (SCOT), dallı zincirli amino asit katyon simporter (LIVCS), mitokondriyal dallı zincirli amino-transaminaz (BCATm), dallı zincirli α-keto asit dehidrojenaz (BCKDH).

4. KARDİYOMİYOPATİDE ENERJİ METABOLİZMASI

Kardiyomiyopati, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kalp işlev bozukluklarıyla birlikte görülen kalp hastalıkları olarak sınıflanmıştır. Dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi ve sekonder

kardiyomiyopati kardiyomiyopati türleri olarak kabul edilmektedir. Kardiyak K_{ATP} (ATP duyarlı potasyum kanalı) ile yüksek oranda ilişkili olan kardiyomiyopatinin patofizyolojik süreçlerinde enerjik ve metabolik bozuklukların rol oynadığı değerlendirilmektedir.

Hipertrofik kardiyomiyopati: Asimetrik sol ventrikül hipertrofisi görülmekle birlikte koroner kalp hastalığı, arteriyel stenoz, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi ile karakterizedir (Hensley ve ark., 2015). Kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve inme, hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda görülmekte olan klinik semptomlar arasındadır. Enerji metabolizmasında görülen değişimlerin mitokondriyal disfonksiyon ve biyofiziksel düzensizliğe karşılık gelen hipertrofik kardiyomiyopatinin oluşumunun ve gelişiminin sebepleri arasında olduğundan bahsedilmektedir. Metabolik eksikliğe yanıt olarak, miyositlerde hipertrofi enerji eksikliğini karşılamak amacıyla oluşabilmektedir. K_{ATP} enerji metabolizmasında fazlaca rol oynadığından dolayı, hipertrofik kardiyomiyopati gelişimine sebep olabilmektedir (Vakrou ve Abraham, 2014). Yapılan bir çalışmada spontan hipertansif sıçanların hipertrofik kalplerinden izole edilen endokardiyal hücrelerde, K_{ATP} kanal akımlarının önemli ölçüde daha küçük olduğunu ve K_{ATP} kanalının açılmasının başlamasından sonra pik akımlara ulaşmak için gereken sürenin kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha uzun olduğunu bulmuştur. Ayrıca, işlevsiz K_{ATP} eksojen ATP'ye hızlı yanıt verememiştir. Bu sonuçlar biyofizyolojik olarak işlevsiz K_{ATP} 'nin kardiyak hipertrofiye katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Shimokawa ve ark., 2007).

Dilate kardiyomiyopati: Klinik olarak ventriküler dilatasyon ve bozulmuş kasılma ile görülmektedir ve sıklıkla kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüme sebep olur (Yamada ve ark., 2006). Miyokardiyal kütle ve hacim arttıkça, ventriküler duvar sıklıkla ince ve gergin hale gelir (Sanbe, 2013). Dilate kardiyomiyopatinin genetik sebeplerden kaynaklandığı gösterilmiştir. K_{ATP} bağlantılı genlerdeki mutasyonlarının etiyolojide rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı tanımlanan genetik mutasyonlarda K_{ATP} kanal trafiğinde azalma, anormal K_{ATP} kanal geçişi ve anormal bir içsel ATP hidroliz döngüsü gözlenmiştir (Bienengraeber ve ark., 2004). Dolayısıyla, K_{ATP} tarafından enerjik ve elektriksel sinyaller arasındaki arabuluculuk dilate kardiyomiyopatide bozulmuştur.

5. SONUÇ

Kalbin enerji metabolizması denge halindedir, Kalp yetmezliğinde mitokondriyal oksidatif kapasitenin azalması, glikoz oksidasyonundan ayrılmamış glikolizin artması ve yağ asidi oksidasyonunun azalması ya da hiç değişmemesi nedeniyle enerji eksikliği yaşanmaktadır. Enerji metabolizmasında görülen değişiklikler kalbin daha az verimli çalışmasına yol açmaktadır. Kalp yetmezliğinde mitokondriyal oksidatif metabolizmadaki değişiklikler, metabolik yollarda yer alan kilit enzimlerdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Kalp yetmezliğinin sebeplerinden biri olan kardiyomiyopati, K_{ATP} aktivasyonu ile hafifletilebilen metabolik zorluklarla karakterizedir. Kardiyak K_{ATP} 'nin işlev bozukluğu ve eksikliğinin hipertrofik kardiyomiyopati ve dilate kardiyomiyopati gibi birincil kardiyomiyopatilerde önemli rol oynamaktadır. Kardiyomiyopatilerde K_{ATP} ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, kardiyomiyopatilerde K_{ATP} üzerine daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Farmakolojik olarak mitokondriyal oksidatif metabolizmaya yönelik hedef oluşturularak, kalp verimliliğini artırmak, enerji açığını azaltmak ve kalp yetmezliğinde fonksiyon iyileştirmek için tedavi edici yaklaşımlar oluşturulmalıdır.

Yazar Katkıları

Plan, tasarım: O.K.C; Materyal, yöntem ve veri toplama: O.K.C, R.M; Yazım ve düzeltmeler: H.C.

Çıkar Çatışması

Yazarlar veya yazarların aile üyeleri arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Yazarların herhangi bir şirkette potansiyel çıkar çatışmasına yol açabilecek danışmanlık, uzmanlık, çalışma koşulları, hissedarlık veya benzeri durumları bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışma sırasında ne araştırma konusu ile doğrudan bağlantılı herhangi bir ilaç firmasından ne de değerlendirme sürecini olumsuz etkileyebilecek tıbbi alet ve malzeme sağlayan veya üreten bir firmadan maddi veya manevi destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

Bienengraeber, M., Olson, T. M., Selivanov, V. A., Kathmann, E. C., O'Cochlain, F., Gao, F., & Zingman, L. V. (2004). ABCC9 mutations identified in human dilated

- cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nature Genetics*, 36(4), 382-387.
- Bornstein, M. R., Tian, R., & Arany, Z. (2024). Human cardiac metabolism. *Cell Metabolism*, 36(7), 1456-1481.
- Bottomley, P. A., Panjraht, G. S., Lai, S., Hirsch, G. A., Wu, K., Najjar, S. S., Steinberg, A. S., Gerstenblith, G., & Weiss, R. (2013). Metabolic rates of ATP transfer through creatine kinase (CK Flux) predict clinical heart failure events and death. *Science Translational Medicine*, 5(215), 215re3-215re3.
- Hensley, N., Dietrich, J., Nyhan, D., Mitter, N., Yee, M. S., & Brady, M. (2015). Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Anesthesia & Analgesia*, 120(3), 554-569.
- Ingwall, J. S., & Weiss, R. G. (2004). Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circulation Research*, 95(2), 135-145.
- Karwi, Q. G., Uddin, G. M., Ho, K. L., & Lopaschuk, G. D. (2018). Loss of metabolic flexibility in the failing heart. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5, 68.
- Karwi, Q. G., Zhang, L., Altamimi, T. R., Wagg, C. S., Patel, V., Uddin, G. M., Joerg, A. R., Padwal, R. S., Johnstone, D. E., Sharma, A., Oudit, G. Y., & Lopaschuk, G. D. (2019). Weight loss enhances cardiac energy metabolism and function in heart failure associated with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(8), 1944-1955.
- Knowlton, A. A., Chen, L., & Malik, Z. A. (2014). Heart failure and mitochondrial dysfunction: the role of mitochondrial fission/fusion abnormalities and new therapeutic strategies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 63(3), 196-206.
- Kumar, A. A., Kelly, D. P., & Chirinos, J. A. (2019). Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 139(11), 1435-1450.
- Lopaschuk, G. D., Karwi, Q. G., Tian, R., Wende, A. R., & Abel, E. D. (2021). Cardiac energy metabolism in heart failure. *Circulation Research*, 128(10), 1487-1513.
- Lopaschuk, G. D., Ussher, J. R., Folmes, C. D., Jaswal, J. S., & Stanley, W. C. (2010). Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(1), 207-258.
- Sanbe, A. (2013). Dilated cardiomyopathy: a disease of the myocardium. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(1), 18-22.
- Shimokawa, J., Yokoshiki, H., & Tsutsui, H. (2007). Impaired activation of ATP-sensitive K⁺ channels in endocardial myocytes from left ventricular hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(6), H3643-H3649.
- Tian, R., Colucci, W. S., Arany, Z., Bachschmid, M. M., Ballinger, S. W., Boudina, S., Bruce, J. E., & Dorn, G. W. (2019). Unlocking the secrets of mitochondria in the cardiovascular system: path to a cure in heart failure—a report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation*, 140(14), 1205-1216.
- Tong, M., Zablocki, D., & Sadoshima, J. (2020). The role of Drp1 in mitophagy and cell death in the heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 142, 138-145.
- Vakrou, S., & Abraham, M. R. (2014). Hypertrophic cardiomyopathy: a heart in need of an energy bar? *Frontiers in Physiology*, 5, 309.
- Yamada, S., Kane, G. C., Behfar, A., Liu, X. K., Dyer, R. B., Faustino, R. S., Miki, T., Seino, S., & Terzic, A. (2006). Protection conferred by myocardial ATP-sensitive K⁺ channels in pressure overload-induced congestive heart failure revealed in KCNJ11 Kir6. 2-null mutant. *The Journal of Physiology*, 577(3), 1053-1065.
- Zhou, B., & Tian, R. (2018). Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(9), 3716-3726.