



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER EKTAZİSİ İLE BAĞIRSAK MİKROBİYATASI VE SERUM LİPİT PROFİLİNİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sercan ÇAYIRLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Çağdaş AKGÜLLÜ

AYDIN – 2021

AYDIN 2021- Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-20016** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez konusunun seçiminde ve çalışmanın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Çağdaş AKGÜLLÜ' ye ayrıca örneklerin çalışılmasında ve tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. K. Serdar Diker'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince, mesleki olgunluğa erişmemde emeklerini ömrüm boyunca unutamayacağım, değerli ve tecrübeli hocalarım; anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan GÜNGÖR, sayın Prof. Dr. Tarkan TEKTEN, sayın Prof. Dr. Ceyhan CEYHAN, sayın Prof. Dr. O. Alper ONBAŞILI, sayın Doç. Dr. Ufuk ERYILMAZ, sayın Doç. Dr. Cemil ZENCİR' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tıp doktorluğunun vazgeçilmez ögesi olan usta – çırak ilişkisi yoluyla, kişisel ve mesleki gelişimime katkı sağlayan ve şu anda uzman hekim olarak görev yapan değerli kıdemlilerime sonsuz teşekkürler.

Benimle beraber, kardiyoloji asistanlığının büyük çoğunluğunu yoğun emek vererek geçiren, meslektaşım uzman Dr. B. Oğulcan YILDIRIM ve uzman Dr. Fatih SİVRİ, Dr. Cem U. YEŞİLKAYA, Dr. Özgün DEMİROĞLU, Dr. Oğuzhan GÖDE, Dr. Berk MUTLU' ya sonsuz teşekkürler.

Asistanlığım boyunca büyük bir uyumla birlikte çalıştığımız koroner yoğun bakım hemşirelerine, klinik hemşirelerine, efor ve ekokardiyografi laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Kalp damar cerrahisi bölümünde çalışan diğer meslektaşlarıma, hocalarıma sonsuz teşekkürler.

Her zaman yanımda olan, yıllar boyu süren zorlu asistanlık sürecinde desteğini benden esirgemeyen biricik eşim, en iyi arkadaşım Gizemnur Çayırılı' ya, sevgili oğlum Tuna Çayırılı' ya, anneme, babama, kardeşime sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Sercan Çayırılı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri	4
2.2. Koroner Arter Ektazisi	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Etiyoloji	6
2.2.3. Histolojik ve Patofizyolojik Bulgular	7
2.2.4. Anjiyografik Özellikler ve Sınıflama	8
2.2.5. Klinik Semptomlar Tedavi ve Prognoz	9
2.3. Mikrobiyata	12
2.3.1. Mikrobiyata Metabolitleri	18
2.3.1.1. Trimetilamin N Okside	18
2.3.1.2. Kısa Zincirli Yağ Asitleri	18
2.3.1.3. Safra Asitleri	19
2.4. Lipitler	19
2.4.1. Trigliserit	19
2.4.1.2 Kolesterol Metabolizması	19
2.4.2. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)	20
2.4.3. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)	21
2.5. Mikrobiyata Dislipidemi İlişkisi	22
2.6. KAE Dislipidemi İlişkisi	24
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Amaç	25
3.2. Çalışma Popülasyonunun Belirlenmesi	25
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	25
3.2.2. Dışlama Kriterleri	25
3.3. Metod	25

3.3.1.16 S rRNA Çalışma Metodu.....	26
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA.....	49
ÖZET	54
ABSTRACT	55
KAYNAKLAR.....	56



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: Örneklerin Taksonomik Sınıflandırılmasına Ait Grafik.....	37
ŞEKİL 2: Koroner Arter Ektazisi Olan Bir Hastada Saptanan Bakterilerin Takson Düzeyinde Oransal Dağılımını Gösteren İnteraktif Kronagraf	38
ŞEKİL 3: Tablo 13'de Yer Alan Verilerin Sütun Grafiği Halinde Gösterimi.....	39
ŞEKİL4: Operasyonel Taksonomik Birimlere Göre Örneklerin Benzerliklerinin Gösterimi	40
ŞEKİL 5: Örneklerin Temel Komponent analiz (PCA) grafiği	41
ŞEKİL 6: Örneklerin 3 Boyutlu Temel Komponent analiz (PCA) grafiği	42
ŞEKİL7: Örneklerin Cins Bazında Temel Komponent analiz (PCA) grafiği.....	42
ŞEKİL 8: Örneklerin Cins Bazında 3 Boyutlu Temel Komponent analiz (PCA) grafiği	43
ŞEKİL 9: Örneklerin Cins Seviyesinde Mikrobiyal Komünite Çeşitlilik ve Miktarlarını Yüzdesel Olarak Gösteren Relatif Abundance Grafiği.....	44
ŞEKİL 10: Shanon çeşitlilik indeksine göre örneklerin durumları.....	45
ŞEKİL 11: Dağılım (Evenness) İndeksine Göre Örneklerin Durumları	45
ŞEKİL 12: Örneklerin Filogenetik Çeşitlilik İndeksine Göre Durumları	46
ŞEKİL 13: Weighted Unifrac Uzaklık İndeksine Göre 2 Boyutlu PCoA Analizi	47
ŞEKİL 14: Bray-Curtis Uzaklık İndeksine Göre 2 Boyutlu PCoA Analizi.....	47
ŞEKİL 15: LEFSE analizi ile KAE Hastaları ile İlişkili Bakteri Taksonlarını Gösteren Klodogram	48

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1: Koroner Arter Ektazi Etiyolojisi	7
TABLO 2: Koroner Arter Ektazisi Sınıflaması	10
TABLO 3: 16S rRNA Geni Tam Okuma İçin Kullanılan Primerler	27
TABLO 4: Olguların Kategorik Özellikleri Dağılımı	30
TABLO 5: Olguların Sürekli Değişkenleri Dağılımı.....	31
TABLO 6: Olguların Cinsiyetlerine Göre Yaş Ortalama Dağılımı	31
TABLO 7: Olguların Gruplara Göre Cinsiyet, BMI, HT, sigara, KAH, KOAH, HL ve EKG Oranları Dağılımı.....	32
TABLO 8: Olguların Gruplara Göre Kullandıkları İlaçların Dağılımı	33
TABLO 9: Olguların Gruplara Göre Yaş, BMI ve Laboratuvar Değerleri Ortalama Dağılımı	34
TABLO 10: Gruplara Göre HDL, LDL, Trigliserit ve Total Kolesterol Değerleri Ortalama Dağılımı	35
TABLO 11: Statin Kullanmayan Olguların Gruplara Göre Laboratuvar Değerleri Ortalama Dağılımı	36
TABLO 12: Filum Bazında Toplam Okunan DNA Sayısı	38
TABLO 13: Dominant Saptanan Filumlarda Hasta ve Kontrol Grubunda Okunan DNA Sayısı	39
TABLO 14: Ektazi ve Normal Koroner Arterler Saptanan Hasta Grubunda Saptanan Filumların Birbirine Oranı.....	40

KISALTMALAR DİZİNİ

RCA: Sağ koroner arter
CX: Sirkumflex arter
LAD: Sol ön inen arter
KAE: Koroner arter ektazisi
HDL: Azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
CASS: Coronary Artery Surgery Study
LM: Ana Koroner Arter
KAH: Koroner arter hastalığı
NO: Nitrik Oksit
ACE: Anjiotensin konverting enzim
CRP: C reaktif protein
Hs-CRP: Yüksek duyarlı C reaktif Protein
MI: Miyokard enfarktüsü
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MR: Manyetik rezonans
AAA: Abdominal Aort Anevrizması
BMI: Vücut Kitle İndeksi
TMAO: Trimetilamin N okside
DM: Diyabetes Mellitus
KZYA: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA
SVO: Serebrovasküler olay
ASA: Asetil salisilik asit
OTU: Operasyonel taksonomik birim
PCA: Temel Komponent Analizi
PLO: Trombosit lenfosit oranı
NLO: Nötrofil Lenfosit oranı
IL-6: İnterlökin 6
Tnf alfa: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
Mg: Magnezyum

1. GİRİŞ

İnsan vücudunda yer alan mikrobiyal ekosistem ve bu ekosistemin ürettikleri ürünler mikrobiyata olarak adlandırılır (1). Bağırsak mikrobiyatası tüm ekosistem içerisinde tanımlanmış en büyük ailelerden biridir. Ortalama 10^{14} bireye sahiptir. Endojen ve egzogen birçok faktörden etkilenebilmektedir (2,3). Annenin doğum öncesi sahip olduğu mikrobiyatası (4), konağın genetik faktörleri (5,6), konağın immün yanıtı (7), diyet alışkanlıkları (8,9), antibiyotik kullanımı en başta gelen sebepler arasında sayılabilir (10,11). Son 70 yılda yaşam koşullarının değişmesi, işlenmiş su ve besin kaynaklarının kullanımının artması neticesinde mikrobiyata da değişimler meydana gelmiştir (12).

Genom sekanslama teknolojisinde yaşanan gelişmeler mikrobiyatanın araştırılması için mükemmel zemin oluşturmuştur. Bu teknoloji sayesinde plasenta ve yeni doğan bebeklerin mekonyumunda benzer mikrobiyal bileşenlerin saptanması bu ekosistemin temellerinin henüz anne karnında atılmaya başladığını gün yüzüne çıkarmıştır (13).

İnsan vücudunda yer alan bu bakteriler ve bunların gen ürünlerinin birçok işlevi halen tam olarak açıklanamamış olsa da kesin olarak konakçıyı birçok yönden etkileyebileceği gösterilmiştir. Bölgesel olarak etkilerinin yanı sıra dolaylı etkileri ile uzak sistemleri de etkilemektedir. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde görev alır (14), patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını önler (15), safra asitlerini ve ksenobiyotikleri metabolize eder (16,17), sadece bağırsak metabolizmasında değil beyin fonksiyonlarının (18) ve kemik yapısının düzenlenmesini sağlar (19), aminoasitleri, kısa zincirli yağ asitlerini ve vitamin sentezini gerçekleştirir (20). Mikrobiyata, hormonal sistem ile de sıkı bir ilişkiye sahiptir. Konak tarafından hormon salınması ve üretilmesi, diyetle alınan endojen moleküllerin hormon like peptitlere dönüşümü ile konakçı dokudaki periferik organların iletişimde görev almaktadır (21).

Bağırsak mikrobiyatası enerji hemostazı, glikoz metabolizmasında rol oynamasının yanı sıra lipit metabolizması ile de yakın ilişki içerisinde. Lipit metabolizması yapım ve bozulma aşamaları içeren HDL, LDL, trigliserit sentezi ile

ilişkili karmaşık bir metabolizmadır. Bu karmaşık süreçte bağırsak mikrobiyotası konak tarafından gerçekleştirilemeyen birçok işlemi gerçekleştirme kapasitesine sahiptir. Mikrobiyata tarafından üretilen moleküller ya da sinyal proteinler bu sürece doğrudan katkı sağlamaktadır.

Anjiyografik olarak koroner arterin bir bölümünün komşu normal kabul edilen koroner arter çapına göre tıkalı lezyon olmaksızın 1,5 kat ve daha fazla genişlemesi koroner arter ektazisi (KAE) olarak adlandırılmaktadır (22). Literatürde ilk kez Packard ve Wechler tarafından 1929 yılında tanımlanan KAE günümüzde tanısal amaçlı koroner anjiyografi sıklığının artmasıyla birlikte kardiyoloji uzmanlarının günlük pratikte sık karşılaştığı hastalıklardan biri haline gelmiştir.

Genel popülasyonda yapılan girişimsel koroner anjiyografi neticesinde %1-5 oranında KAE saptanmaktadır. Ülkemizde 12.514 hasta ile yapılan bir çalışmada 201 hastada KAE tespit edilmiş olup toplam hasta sayısının %1.59 oluşturmaktadır. Sağ koroner arter (RCA)%40 oranında en sık tutulan damar olup bunu %34 tutulum ile sirkumfleks arter (CX), %29 tutulum ile sol ön inen arter (LAD) takip etmiştir (22). Kalp içi boşluklar ve büyük arterler ile koroner arterler arasında yer alan arteriyal fistüller koroner arter kan akımını arttırarak doğumsal ektazi oluşumuna yol açmaktadır (23,24). Çocuklarda KAE' nin en sık sebeplerinden birisi Kawasaki hastalığıdır ve bu hastalığa sahip çocuklarda %15-25 oranında KAE' si görülür (25). Skleroderma, Ehler-Danlos sendromu, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, romatoid artrit, Takayasu hastalığı ve Marfan sendromu etiyolojide rol oynayan diğer enflamatuvar ve bağ doku hastalıkları olarak sayılabilir (25,26).

KAE dislipidemi ilişkisi tam olarak ortaya konulamamış olsa da araştırmacılar bu ilişkiyi konu edinen çalışmalar yapmışlardır. Qin ve arkadaşları KAE olan hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada artmış LDL miktarının ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) miktarlarının KAE ile ilişkili olduğunu; hiperlipideminin ektazi gelişiminin ön gördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir (3). Ailesel kolesterol yüksekliği olan hastalarda Sudhir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düşük HDL ve yüksek LDL kolesterol seviyeleri ile KAE arasında ilişki saptanmıştır (27).

Mikrobiyata ve KAE ilişkisi merak konusudur. Bilindiği üzere düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) KAH etiyojijisinde rol oynamaktadır. LDL kolesterol ve ektazi ilişkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Qin ve arkadaşları KAE olan hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada artmış LDL miktarının ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) miktarlarının KAE ile ilişkili olduğunu; hiperlipideminin ektazi gelişiminin ön gördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir (3). “Firmicutes” ve “fusobacteria” ile LDL kolesterol arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda LDL kolesterol seviyesinin “Cyanobacteria” ve “Lentisphaerae” ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. “Firmicutes” ailesinin safra asit hidrolaz aktivitesi ile LDL kolesterol üzerine etkili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır bu sayede artan enzimatik aktivite ile kolesterolün safra asit sentezinde kullanıldığı ve LDL kolesterol seviyelerinde düşüşe sebebiyet verdiği düşünülmektedir (28).

Kendi ya da metabolitleri vasıtasıyla insan vücudunda birçok hastalığın merkezinde yer alan bağırsak mikrobiyotası ve KAE arasında literatürde bizim taramamız neticesinde daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle KAE ile serum lipit profili ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisinin araştırılmasını amaçlayan bu çalışmanın tarafımızca yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri

İnsan vücudunda yer alan arterler, damar yapılarının duvar özelliklerine göre elastik ve musküler arterler olarak iki ana gruba ayrılırlar. Çap olarak nispeten daha büyük arterler genellikle elastik arter yapısında olup aort, karotis ve iliyak arterler elastik arterlere örnek verilebilir. Yapısında yer alan yoğun elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasitesi yüksektir. Böylece sistolde genişleme ve diyastolde tekrar eski hallerine dönme özelliği vardır. Musküler arterler ise orta çapta damarlar olup daha az elastik lif içerir ve düz kas oranı daha fazladır. İçeriğindeki elastik lifler elastik arterlere göre daha az olduğu için damar çapı gereksinim haline göre otoregülasyonla artıp azalır. Radyal, brakial ve koroner arterler musküler arterlere örnek olarak verilebilir. (29,30)

Koroner arterler histolojik olarak intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakalı bir yapıya sahiptir. (31)

Koroner arterlerin en iç tabakasını oluşturan intima tabakası ve medya tabakası arasında internal elastik lamina mevcuttur. İntima tabakası sıralı endotel hücre tabakasına sahip, vücudun en büyük parakrin organıdır. Pıhtılaşma sistemi, enflamasyon ve kan basıncı düzenlemesi gibi hayati görevleri vardır. Arter intimasının endotel hücresi kanla kritik temas yüzeyini oluşturmaktadır. Endotel hücreleri, kan ile sürekli temasına rağmen kanı sıvı halde tutabilen ender hücrelerden birisidir. Endotelyal tek katman bir bazal membran üzerine oturmaktadır. Bu bazal membran tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve hücre dışı matriks proteinleri gibi fibriller içermeyen kollajen tipleri ihtiva etmektedir. Düz kas hücreleri arter intimasının hücre dışı öğelerini oluşturur. Düz kas hücre miktarı ve tip 1-3 kollajen miktarında artış neticesinde oluşan durum yaygın intima kalınlaşması olarak adlandırılan daha kompleks bir intima yapısıdır. Erişkin insan arterlerinin çoğunu bu intima yapısı karakterize etmektedir. Arter ağının bazı bölgelerinde aterosklerozdan bağımsız olarak diğer segmentlere kıyasla nispeten daha kalın bir intima bulunabilir. Örneğin tipik arterlere göre LAD düz kastan ibaret bir intima yastığı içermektedir (31).

İç elastik katmanın altında medya tabakası yer alır. Aort, karotis gibi elastik arterlerin medya tabakasının merkezinde düz kas hücreleri mevcuttur ve bu merkez ile iç içe girmiş

hücre dışı matriks mevcuttur. Bu hücre dışı matriksin en belirgin özelliği yapısında yer alan zengin elastin içeriğidir. Bu sayede sol ventrikül sistolü esnasında oluşan kinetik enerji elastik arterler tarafından depolanabilmektedir. Bu kinetik enerjinin depolanmasına olanak veren, elastinden zengin yapı stereotipik yapı olarak adlandırılmaktadır. Stereotipik yapı eş zamanlı olarak oluşan kinetik enerjinin damar duvar bütünlüğüne zarar vermesini önlemektedir. Daha küçük musküler arterlerin medyası ise genelde pek böyle stereotipik yapı göstermez. Küçük arterlerde yer alan merkezi düz kas hücreleri çevre matriks ile kademeli dizilim göstermezler.

Normal arterlerdeki düz kas hücreleri nadiren çoğalmaktadır. Hücre bölünmesi ve apoptozis normal şartlar altında oldukça azdır. Normal arterde hücre dışı matrikste hemostaz durumu tipik olarak sürmektedir. Hücre dışı matriks sentezi ve çözünmesi genel olarak bir denge halinde bir döngü içerisinde gerçekleşir.

Adventisya ve medya tabakaları arasındaki sınırı, medya tabakasına bağlanan dış elastik katman oluşturmaktadır (31). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda araştırmacıların intima ve medya tabakasına gösterdiği ilgiye kıyasla daha az önem verdikleri adventisya tabakasının hemostaz ve arter duvar patolojisindeki rolü oldukça büyüktür. Kollajen fibrilleri intimaya kıyasla daha gevşek bir dizilim içindedir ancak fibroblast ve mast hücreleri içerirler. Arter duvarının en dış katmanına vazovazorum ve sinir uçları lokalize olmuştur (31).

2.2. Koroner Arter Ektazisi

Anjiyografik olarak koroner arterin bir bölümünün komşu normal kabul edilen koroner arter çapına göre obstrüktif lezyon olmaksızın 1,5 kat ve daha fazla genişlemesi KAE olarak adlandırılmaktadır (22).

Literatürde ilk kez Packard ve Wechler tarafından 1929 yılında tanımlanan KAE günümüzde tanısallık amaçlı koroner anjiyografi sıklığının artmasıyla birlikte kardiyoloji uzmanlarının günlük pratikte sık karşılaştığı hastalıklardan biri haline gelmiştir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda yapılan girişimsel koroner anjiyografi neticesinde %1-5 oranında KAE saptanmaktadır. Ancak yapılan farklı çalışmalar arasında farklı sonuçlar mevcuttur. Bu sonuçlar arasındaki farklılık farklı ölçümler kullanılmasından ve farklı tanımlamalardan kaynaklanmaktadır (32,33) Literatürde yer alan en büyük KAE çalışması olan CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında ise 20087 hastanın %4,9' unda KAE tespit edilmiştir (34). Valente ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3870 hastanın

anjiyografik özellikleri incelenmiş ve 139 hastada (%3,6) KAE ektazisi tespit edilmiştir (35).

RCA %40 oranında en sık tutulan damar olup bunu %34 tutulum ile CX, %29 tutulum ile LAD takip etmiştir (22). Ana koroner arter (LM) 'de ektazi oldukça nadirdir (36,37). Küre şeklinde ya da sakküler dilatasyon ile karakterize ektazi türü lokalize diskret ektazi olarak adlandırılmaktadır. Daoud ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre lokalize diskret ektazinin epikardiyal koroner arterlerin daha çok proksimal kısımlarını ve LAD'yi tuttuğunu belirtmişlerdir (38).

2.2.2. Etiyoloji

Kalp içi boşluklar ve büyük arterler ile koroner arterler arasında yer alan arteryal fistüller koroner arter kan akımını arttırarak doğumsal ektazi oluşumuna yol açmaktadır (23,24). Çocuklarda KAE' nin en sık sebeplerinden birisi Kawasaki hastalığıdır ve bu hastalığa sahip çocuklarda %15-25 oranında KAE' si görülür (25). Skleroderma, Ehler-Danlos sendromu, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, romatoid artrit, Takayasu hastalığı ve Marfan sendromu etiyolojide rol oynayan diğer enflamatuvar ve bağ doku hastalıklarıdır (25,26). Perkütan koroner girişimler neticesinde ise iyatrojenik ektaziler oluşabilir. Balon anjiyoplasti, stent implantasyonu, direksiyonel koroner aterektomi ve lazer aterektomi gibi işlemler iyatrojenik KAE'nin nedenleri arasındadır (39,40).

Swaye ve arkadaşları akut koroner sendrom şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan 20087 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu hastaların 978'inde KAE saptanmış olup ektazi olan 888 hastada eş zamanlı KAH saptanmıştır. Bu hasta verileri daha sonra bu konuda yapılmış olan en büyük çalışmalardan biri olan CASS çalışmasına dahil edilmişlerdir (40). KAH ile olan bu sık birliktelik, ortak mekanizmalar olduğunu veya KAE'nin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir (41).

Zirai ilaçlamada kullanan herbisit kullanımı KAE etiyolojisinde yer alan başka bir etmendir. Herbisitlerde bulunan asetilkolin esteraz inhibitörlerinin nitrik oksit (NO) konsantrasyonunu arttırarak KAE oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (42). Kokain kullanımı yaygın KAE ve bununla ilişkili olarak hemodinamik anlamlı darlık olmadan akut koroner sendroma yol açabilir (43).

Diğer etiyolojik nedenler arasında; sistemik enflamatuvar bakteriyel enfeksiyonlar, nitrat kullanımı (nitrik oksit yapımının aşırı uyarılması), asetilkolin esteraz inhibitör

kullanımı ve heterozigot ailesel hiperkolesteromi sayılabilir. Yine katkı sunduğu düşünölen olası faktörler arasında; matriks metalloproteinaz ve metalloproteinaz doku inhibitörü arasında dengesizlik, anjiotensin konverting enzim (ACE) genotipi, yüksek homosistein düzeyleri, sigara içiciliğı sayılabilir (41).

Orak hücreli anemide KAE insidansı %17,7 olup genel popölasyondan yüksek bulunmuştur (44).

KAE erkek cinsiyet, sigara içen hastalar ve diyabetik olmayan hastalarda daha sık görölürken diyabeti olanlarda görölme sıklığı daha düşük bulunmuştur (36). Erkek cinsiyetin önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini bildiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen cinsiyetler açısından istatistiki anlam bulunmadığı sonucuna ulaşan çalışmalar da mevcuttur (22,34,46).

Tablo 1 Koroner arter ektazi etiyołojisi

Doğumsal nedenler

- 1) Konjenital kalp hastalıkları
- 2) Arteriyovenöz malformasyonlar
- 3) Koroner fistüller
- 4) Genetik hastalıkları

Kazanılmış nedenler

- 1) Ateroskleroz
- 2) Kawasaki hastalığı
- 3) Sigara, kokain, herbisid maruziyeti gibi kimyasal nedenler
- 4) Konnektif doku hastalıkları
- 5) Enfeksiyonlar (sfiliz, mantar, lyme hastalığı)
- 6) İyatrojenik nedenler (balon anjiyoplasti, stent implantasyonu gibi)
- 7) Tümörler, nörofibromatozis, primer kardiyak lenfoma

2.2.3. Histolojik ve Patofizyolojik Bulgular

Aterosklerotik ve ektazik arterlerin histopatolojik bulguları birbirlerine oldukça benzer niteliktedir. Medya tabakasında kollajen ve elastik liflerin birikimi, lipid depolanması, internal ve eksternal elastik laminanın hasarlanması her iki patolojide de görülmektedir (47). KAE gelişimindeki temel patolojik olay koroner arterlerin medya tabakasında yer alan muskulo elastik içeriğin kaybı olarak kabul edilmektedir. Aterosklerozda; plak materyalinin medya tabakasına yayılım ile birlikte intimal proliferasyon oluşturmaya KAE'ne yol açabilmektedir. Darlık öncesi ve sonrası KAE gelişimi için fizyopatolojik mekanizma olarak, damar medya tabakasında oluşan atrofi ve aterosklerotik yıkım olarak ifade edilebilir. Aterosklerotik yıkıma maruz kalan damar duvarındaki artmış gerilim neticesinde ilerleyici vazodilatasyon KAE oluşumuna neden olmaktadır (27).

KAE oluşumunu açıklamaya yönelik yapılan diğer çalışmalarda ise aterosklerozabağı ortaya çıkan endotelial hasarın makrofajlar ve metalloproteinler gibi enflamatuvar mediyatörleri aktive ettiği hipotezi öne sürülmüştür. Enflamasyonun damarın medya tabakasının yapısında bozulmaya yol açtığı, bunun neticesinde meydana gelen yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğer vazodilatör ajanların salınımına yol açtığı saptanmıştır. Tüm bu olaylar sonucunda ise belli bir koroner arter kısmında damar genişlemesi oluşturduğu saptanmıştır (48).

Ancak KAE gelişimi için KAH veya aterosklerozun bulunması şart değildir. Aterosklerotik olmayan KAE bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda temel histopatolojik değişikliklere bakıldığında, intima tabakasının bütünlüğünün sağlam olduğu göze çarpmaktadır. Bu hastalarda damar duvarının mukavemetinin azalmasına neden olan medya tabakasının yaygın dejenerasyonu ile düz kas hücrelerinin hiyalinize kollajen doku ile yer değiştirdiği saptanmıştır (49).

Markis ve ark. hipertansiyona ikincil gelişen mediyal harabiyetin KAE'ye neden olduğunu saptamışlardır (48). Bir vakanın postmortem incelemesinde ektazik segmentte yaygın hiyalinizasyon, yağ birikimi, intima ve medya tabakasının yıkımı, kısmi kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama tespit edilmiştir. Medya tabakasının bütünlüğünün korunmuş olduğu izlenen alanlarda KAE'nin oluşmadığı saptanmıştır (48).

Kollajen vasküler KAE ile ilişkili hastalıklar fibrillin gen mutasyonları ile de bağlantılıdır ve kistik mediyal nekroz histopatolojide gözlenen ana bulgudur (50,51). Patojenlerin koroner arterlere yayılması ve immün kompleks birikimleri enfeksiyonla ilişkili KAE'nin özelliklerindendir (50,52,53). Enflamatuvar hastalıklar ile ilişkili KAE'de

sıklıkla mediyal tabakaya enflamatur hücrelerin infiltrasyonu ve mskuloelastik kısmın harabiyeti görülmektedir. (50,45). Enflamasyonun koroner arterlerde ateroskleroz ve anevrizma oluşumunda anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan alışmalarda CRP seviyeleri izole KAE hastalarında tıkalıcı KAH ve normal koroner olanlara göre oldukça yüksek olarak tespit edilmiştir (54). Bütün bu verilerden KAE hastalarında ciddi ve yaygın enflamatur hücre infiltrasyonu ve enflamasyon olduğu sonucuna varılmıştır (54). Yapılan bir başka çalışmada enflamasyon belirteci olan nötrofil/lenfosit oranı ve CRP düzeyi KAE’ de yüksek bulunmuştur (55,56).

2.2.4. Anjiyografik zellikler ve Sınıflama

Koroner anjiyografi KAE’nin boyutu, lokalizasyonu, koroner kan akımı ve mikro dolaşım hakkında bilgi verir. KAE’de bozulmuş kan akımının göstergesi olarak  akım paterni izlenir.

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (slow flow fenomeni)
2. Bölümsel ileri-geri akım fenomeni (milking fenomeni)
3. Genişlemiş koroner kısımda radyopak maddenin kısmi birikimi (staz).

Ektazik segmentte kan akımının aksiyel özelliğini kaybederek türbülan özellik kazanması; eritrosit agregasyonu ve trombojenite artışıyla oluşan pıhtıların distal yatağa embolizasyonu, mikropenfzyon bozukluğuna yol açar (57,58). Koroner arterlerde kan akımını değerlendirmek amaçlı kullanılan TIMI sınıflaması ektazik segmentte normal koroner artere göre daha düşük bulunmuştur. Koroner darlığa neden olmayan yaygın ektazide papaverin ile hiperemi sonrası ölçülen koroner akım rezervi normal koronerlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (59).

Markis ve ark. KAE’yi tutulan kısıma göre dörde ayırmışlardır (48).

Tip 1; iki ya da  damarda yaygın ektazi

Tip 2; bir damarda yaygın, başka damarda kısmi ektazi,

Tip 3; sadece bir damarda yaygın ektazi,

Tip 4; sadece bir damarda kısmi ya da bölümsel ektazi olarak tanımlanmıştır.

Bir diğer sınıflamada ise transvers çapı daha büyük olan ektaziler sakküler ektazi, longitudinal çapı daha büyük olanlar ise füziform ektazi olarak adlandırılır (60).

Duvar yapısına göre sınıflama ise gerçek ve yalancı ektazi olarak ikiye ayrılır. Gerçek koroner ektazi intima, medya ve adventisya tabakalarını içerirken, yalancı ektazide adventisya veya perivasküler doku hasarı ile damar bütünlüğünün kaybı vardır. (61)

Ayrıca ektazik segmentin çapına göre yapılan başka bir sınıflandırmaya göre 5 mmden küçük olan ektaziler küçük ektazi, 5-8 mm arasında ise orta ektazi, 8 mmden büyük ektaziler ise dev ektazi olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca koroner arterdeki yaygınlığına göre de yaygın ve kısmi olarak sınıflandırmak mümkündür.

Tablo 2 Koroner arter ektazisi sınıflaması

1) Markiz sınıflaması	1) Tip 1 ektazi; iki ya da üç damarda yaygın ektazi 2) Tip 2; bir damarda yaygın ve başka damarda kısmi ektazi 3) Tip 3; sadece bir damarda yaygın ektazi 4) Tip 4; sadece bir damarda kısmi ya da bölümsel ektazi
2) Transvers ya da longitudinal tutulumuna göre	1) Sakküler 2) Füüziform
3) Çapa göre	1) Küçük ektazi: < 5mm 2) Orta ektazi: 5-8mm arası 3) Dev ektazi: >8 mm
4) Damar duvar yapısına göre	1) Gerçek 4) Yalancı

2.2.5. Klinik Semptomlar Tedavi ve Prognoz

KAE olan hastalarda klinik semptomların ve prognozun araştırılması amacıyla yapılan 3870 vakalık bir çalışmada akut koroner sendrom ile başvuran hastaların 1/3'ünde sorumlu lezyonun KAE olduğu tespit edilmiştir (35).

KAE egzersize bağı iskekiye neden olabilir (62). Genişlemiş koroner kısımdan veya anevrizmadan tekrarlayan distal mikroemboli veya genişlemiş olan damarın trombotik tıkanmasına bağı olarak miyokard enfarktüsü (MI) gelişebilmektedir (58). Hemodinamik açıdan anlamlı darlık yaratan lezyon yokluğunda dahi ektatik koroner arterler pıhtı oluşumu, damarda büzüşme ve kendiliğinde yırtılmaya yatkındırlar (39).

Kişi tamamen semptomsuz olabileceğı gibi semptomatik hastalarda görülen semptomlar genişleyen damar kısmına bağı gelişebilecek ikincil sebeplerden köken almaktadır. Hastalarda tekrarlayan küçük pıhtılar ve distal damar ağının bu pıhtılar ile tıkanmasına bağı tipik anjina atakları, egzersiz intoleransı ve özellikle eforla ortaya çıkan nefes darlığı hissi temel semptomları oluşturmaktadır. Tüm bu nedenlere bağı olarak hastaların günlük fiziksel aktiviteleri giderek kısıtlanmaktadır.

Altınbaş ve ark. koroner darlığın eşlik etmediğı yaygın ektazisi olan hastaların %70'inde, bölümsel ektazisi olan hastaların ise %26'sında efor testinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Efor testi neticesinde oluşan iskekiye ve semptomların ön gördürücüsü olarak ektazinin derecesi, yaygınlığı ve LAD'de geri-akım fenomeni olup olmamasını belirtmişlerdir (63).

Tanıda altın standart ve günümüzde en çok kullanılan yöntem girişimsel koroner anjiyografidir. Koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi güvenilir ve girişimsel olmayan bir tetkik olup tanıda yardımcıdır. 2600 hastanın BT anjiyografi ile değerlendirildiğı bir çalışmada KAE sıklığı %7,4 bulunmuştur. Bir diğör görüntüleme metodu manyetik rezonans (MR) anjiyografi olup kontrastsız ve üç boyutlu bir değerlendirme sağlar ve koroner anomali, iskemik nedene bağı olmayan dilate kardiyomiyopati veya ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gibi patolojilerin varlığında da yol göstericidir (47).

KAE'nin tedavisi tıkaçıcı KAH'nın medikal tedavisi ile nitratlar dışında aynıdır. Nitratların tedavide yararlı olmadığı, hatta egzersize bağı miyokard iskemisini tetikleyebileceğı gösterilmiştir (58). KAH ile olan sık birliktelik nedeniyle, KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir (58). Koroner ektazili hastalarda iskemiden damar büzüşmesinin sorumlu olabileceğini düşünerek tedaviye eklenen kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem) hastada iskekiye bağı semptomların azalmasına ve egzersiz kapasitesinin artmasına yol açabilir (39). Pıhtı oluşumu ve

mikroemboliye bağlı iskemik sendromları önlemek için profilaktik olarak antiagregan kullanılması gereklidir (64). KAE’de ilk aşamada antiagregan tedavi için aspirinin yeterli olacağı önerilmektedir (65,66,67).

Yapılan bir çalışmada normal koroner arterler ve KAE olan hastalar karşılaştırılmış ve KAE grubunda kardiyovasküler olay sıklığı daha fazla bulunmuştur. Başka bir çalışmada KAE ve KAH olan hastalarda ölüm yalnızca KAH ile ilişkili bulunmuştur (34,68,69). Ancak başka bir çalışma incelendiğinde KAH olan hastalarda eş zamanlı KAE olması 5 yıllık ölüm oranlarında artışa neden olmamaktadır. (70).

Etiyolojide yer alan enflamasyon nedeniyle KAE de enflamatuvar bir belirteç olan CRP’nin artmış olması sağ kalım açısından değerli en önemli belirteçlerdendir. Yapılan bir çalışmada KAE olan hastalarda hs-CRP > 3 olması ani kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan MI açısından anlamlı bulunmuştur (71).

2.3. Mikrobiyata

İnsan vücudunda yer alan mikrobiyal ekosistem ve bu ekosistemin ürettikleri ürünler mikrobiyata olarak adlandırılır (1). Bağırsak mikrobiyatası tüm ekosistem içerisinde tanımlanmış en büyük ailelerden biridir. Ortalama 10^{14} bireye sahiptir. Endojen ve egzojen birçok faktörden etkilenebilmektedir (2,3). Annenin doğum öncesi sahip olduğu mikrobiyatası (4), konağın genetik faktörleri (5,6), konağın immün yanıtı (7), diyet alışkanlıkları (8,9), antibiyotik kullanımı en başta gelen sebepler arasında sayılabilir (10,11). Son 70 yılda yaşam koşullarının değişmesi, işlenmiş su ve besin kaynaklarının kullanımının artması neticesinde mikrobiyata da değişimler meydana gelmiştir (12).

Genom sekanslama teknolojisinde yaşanan gelişmeler mikrobiyatanın araştırılması için mükemmel zemin oluşturmıştır. Bu teknoloji sayesinde plasenta ve yeni doğan bebeklerin mekonyumunda benzer mikrobiyal içeriklerin saptanması bu ekosistemin temellerinin henüz anne karnında atılmaya başladığını gün yüzüne çıkarmıştır (13). Mikrobiyata ile ilk temas doğumdan önce mekonyum teması ile başlar (72). Mikrobiyal çeşitlilik infant yaşlarda değişik yiyecekler ve yüzeyler ile temas kurdukça artar. Bitkisel kaynaklı gıdaların alımıyla birlikte ‘‘Bacteriosides’’ türü gibi türlerin baskınlığı artar ve böylece erişkin mikrobiyatanın temelleri oluşmuş olur (73,74). Sağlıklı bireylerde bireyler arası küçük farklılıklar olsa da gram negatif ‘‘Bacteriosides’’, ‘‘Prevotella’’, ‘‘Akkermansia’’; gram pozitif ‘‘Clostridium’’, ‘‘Bifidobacterium’’, ‘‘Lactobasillus’’, ‘‘Ruminococcus’’ mikrobiyatayı oluşturan baskın türler olarak sayılabilir (75,76,77).

İnsan vücudunda yer alan bu bakteriler ve bunların gen ürünlerinin birçok işlevi halen tam olarak açıklanamamış olsa da kesin olarak konakçıyı birçok yönden etkileyebileceği gösterilmiştir. Bölgesel olarak etkilerinin yanı sıra dolaylı etkileri ile uzak sistemleri de etkilemektedir. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde görev alır (14), patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını önler (15), safra asitlerini ve ksenobiyotikleri metabolize eder (16,17), sadece bağırsak metabolizmasında değil beyin fonksiyonlarının (18) ve kemik yapısının düzenlenmesini de sağlar (19). Ayrıca aminoasitleri, kısa zincirli yağ asitlerini ve vitamin sentezini gerçekleştirir (20). Mikrobiyaya hormonal sistem ile de sıkı bir ilişkiye sahiptir. Konak tarafından hormon salınması ve üretilmesi, diyetle alınan endojen moleküllerin hormon gibi peptitlere dönüşümü ile konakçı dokudaki periferik organların iletişimde görev almaktadır (21).

Mikrobiyaya, bağırsak mukozal bariyerinin oluşturulmasında, bağışıklık sistemin düzenlenmesinde görev alır ve patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını önlemektedir (78). ‘‘Bifidobacteria’’ ve ‘‘Lactobacillus’’ gibi bakteriler şeker fermantasyonu yoluyla laktik asit ve asetik asit üreterek bağırsak pH’sını düşürürerek patojenik mikroorganizmaların baskınlık kazanmasını önlediği gösterilmiştir (79). ‘‘Akkermencia’’ ailesi bağırsak epitel hücrelerine besin sağlar, bağırsak bütünlüğünü korur böylece bakteriyel translokasyon ve endotoksinlerin sistemik dolaşıma geçmesine engel olmaktadır (80,81).

Kalp yetmezliği klinik bir sendrom olup birçok kardiyovasküler hastalık neticesinde ortaya çıkmaktadır. İstatistikî verilere göre Amerika Birleşik Devletleri’nde 20 yaşın üzerindeki toplam kalp yetmezliği olan hasta sayısı 5,7 milyon olup bu sayının 2030 yılında 8 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Hastaların %83’ü yılda en az bir kez hastaneye yatmaktadır (82,83). Tedavi edici stratejilerdeki gelişmeler ve yeni keşfedilen ilaçlara rağmen kalp yetmezliği ilişkili ölüm oranları günümüzde halen yüksek seyretmektedir. Hastaneye yatışı takiben klinik seyir kötü olup 5 yıl içerisinde ölüm oranı %50’yi bulmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde hastalığın yalnızca bir hemodinamik bozukluk olmadığı aynı zamanda endokrin sistem ve enflamatuar yanıt aracılığıyla bir klinik sendrom olduğu keşfedilmiştir. Hastalığın tedavisinde ve klinik seyrin düzeltilmesinde yeni yollar aranması araştırmacıları özellikle enflamatuar yanıtın düzenlenmesinde önemli görevi olan mikrobiyaya merkezli çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir (84,85).

Kalp yetmezliğinde mikrobiyaya hipotezini ilk olarak ortaya Tang ve arkadaşları atmıştır. Bu hipoteze göre azalmış kardiyak output bağırsak kanlanmasında azalmaya yol açmakta ve mukozal iskemi neticesinde bağırsak villus ve duvar yapısında bozulma

meydana gelmektedir. Mukoza bütünlüğünde bu meydana gelen bozulma bağırsak geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Böylece bakteriyel translokasyon olmakta ve bakteriyel toksinlerin damar içi alana geçmesi neticesinde ortaya çıkan sistemik enflamasyon kalp yetmezliğine ya da mevcut yetmezliğin şiddetinin artışına neden olmaktadır (86,87). Luedde ve arkadaşları ilk defa bakteriyel 16 s r RNA gen sekanslama teknolojisini kullanarak kalp yetmezliği hastalarında bağırsak mikrobiyotasını belirleyebilmişlerdir. “Coriobacteriaceae”, “Erysipelotrichaceae” ve “Ruminococcaceae” ailesinin kalp yetmezliği hastalarında azalmış olduğunu ortaya koymuşlardır (88). Yapılan başka bir çalışmada “Faecalibacterium” türünde azalma olmasının kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (89,90).

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada Gan ve arkadaşları koroner arter tıkanıklığı olan farelerde 6 hafta boyunca “Lactobasilius rhamnosus” GR1 i probiyotik olarak kullanıp bu probiyotik tedavinin kalp yetmezliği gelişimini geciktirdiğini göstermişlerdir (91). Başka bir çalışma kalp yetmezliği olan hastalara “Saccharomyces Boulardii” verilmesinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkili olduğu ve fonksiyonel kapasitede artışa neden olduğunu göstermiştir (92).

Bakteriyel ajanlar direkt olarak vasküler hücreleri etkileyerek bağışıklık sisteminin aktivasyonu yoluyla ya da dolaylı olarak sebep oldukları aşırı bağışıklık sistemi yanıtıyla ateroskleroza neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde aterosklerotik plaklarda bazı bakteri DNA ‘ları saptanabilmiştir (93,94). Bu bakteriler, bağırsak mikrobiyotasında sık karşılaşılan bakteriler olup araştırmacıları bağırsak mikrobiyotası ve ateroskleroz ilişkisini kanıtlamaya yönelik çalışmalara yönlendirmiştir. Aterosklerotik plaklar üzerinde yapılan bir çalışmada “Proteobacteria” ve “Actinobacteria” baskın olarak saptanmıştır (95). Solunum sistemi ve ağız içi boşlukların bakteriyel enfeksiyonları ile kardiyovasküler hastalıkların ilişkili olduğunu destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır (96,97). “Porphyromonas gingivalis” (98), “Helicobacter pylori” (99) ve “Chlamydia pneumoniae” (97) gibi ajanların ateroskleroza meyil yaratabildiği ya da plak rüptür riskini arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışma “Lactobasillus” türünün aterosklerotik hastalıklar ile pozitif, “Bactericides” türünün ise negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (95). Aterosklerotik kalp hastalığı nedeniyle kardiyak bypass greft operasyonu geçiren hastaların epikardiyal yağ dokusundan alınan örneklerde bakteriyel DNA saptanmıştır. Bu bulgudan yola çıkılarak geliştirilen bir hipoteze göre epikardiyal yağ dokusu mikrobiyal kolonizasyona ev sahipliği yaparak proenflamatuvar yanıtı başlatıp damar içi enflamasyon ve neticesinde

plak karasızlığına yol açarak akut koroner sendroma neden olabileceği düşünülmüştür (100).

Mikrobiyatanın bağışıklık sistemi üzerine etki ederek MI yaygınlığını ve MI sonrası kalp yetmezliği gelişme riskini etkileyeceği yönünde çalışmalar mevcuttur (101,102). Bu etkisini konağın gen ekspresyonunu değiştirerek ortaya koymaktadır. Değişik hayvan çalışmaları ortaya koymuştur ki eş zamanlı proenflamatuvar sitokin miktarında da azalmaya yol açarak bu etkisini ortaya koymaktadır. Tüm bu çalışmalar neticesinde probiyotik kullanımı ile MI yaygınlığının azaltılabileceği ilk kez Lam ve arkadaşları tarafından 2012 yılında ortaya konulmuştur. Farelerde MI sonrası 14 gün “*Lactobacillus Plantarum*” ve “*Bifidobacterium Lactis*” ile beslenmenin enfarktüs alanında azalmaya yol açtığını ortaya koymuşlardır (101,102).

Abdominal aort anevrizması (AAA) gerçek anevrizmalar içerisinde en sık görülen tip olmanın yanında yüksek rüptür riski nedeniyle hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Operasyon mortalitesinin elektif olgularda %5’ler seviyesinde olmasına rağmen, rüptüre olgularda bu oran %50-60 civarındadır (103). Anevrizma onarım esnasında abdominal aortaya yerleştirilen klemp süresi arttıkça bağırsaklarda geçirgenlik artışı neticesinde enflamasyonun tetiklendiği ve hastaların ölüm oranlarında artış gözlemlendiği ortaya konmuştur (104).

Doğuştan kalp hastalıkları, doğuştan majör anomaliler arasında en sık görülen hastalıklardır. Görülme sıklığı 6-1000 canlı doğumda 6-8’dir. Bu bebeklerin ilk hafta %40-50’sine, birinci ayda %50-60’ına tanı konulabilmektedir (105,106). Tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen tüm malforme doğumlardaki ölümlerin %46’sından, tüm bebek ölümlerinin ise %3’ünden sorumludur (107). Doğumsal kalp hastalığı olan bebekler sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında total bakteri miktarında ve “*Bacteriodes*” ve “*Bifidobacteria*” türlerinin baskınlığında azalma saptanmıştır (108).

Mikrobiyata ve metabolitleri beyin ve damar duvarındaki reseptörlerle etkileşerek bağışıklık sistemi hücrelerini etkiler ve kan basıncında değişime neden olur (109,110). Metabolit duyarlı G protein reseptörler ve olfaktör reseptör 78 çeşitli organlardan eksprese edilir. Özellikle G protein reseptörler bir mikrobiyata ürünü olan kısa zincirli yağ asitleri tarafından vasküler dokuda aktive olur ve kan basıncında değişime yol açar (111). Ayrıca başka bir mikrobiyata ürünü olan propionate renin seviyelerini artırır ve kan basıncında artışa yol açar (110).

Bağırsak mikrobiyatası ve beyin arasından vagus siniri ve enterik sinirler aracılığıyla direkt bir bağlantı bulunmaktadır. İskemik inme sırasında beyin hasar sinyali ve sinyal ile ilişkili moleküller salgılar bu da enflamatuvar sitokin salgılanmasında artışa yol açar. Sistemik dolaşıma geçen bu mediyatörler eş zamanlı olarak bağırsak alanından enflamatuvar sitokin salınımına yol açar. Bu mekanizma ‘beyin-bağırsak aksı’ olarak adlandırılmaktadır. İnme sonrasında bu mekanizma ile hastaların %50 sinde azalmış bağırsak hareketliliği, bağırsak içi kanama ve çeşitli gastrointestinal yakınmalar görülmektedir (112,113). Çalışmalar ve çeşitli analizler neticesinde ortaya konulmuştur ki bağırsak mikrobiyatasında ‘‘Bacteriocides’’ ailesinin azalması ve diğer bakterilerin artması demans ile ilişkilidir. Bu ilişki demans hakkında daha öncesinde ortaya konan tüm belirteçlerden daha anlamlı bulunmuştur. ‘‘Bacteriocides’’ ailesi endotel hücre fonksiyonlarını düzenlemek ve enflamasyonu azaltarak bu etkisini gerçekleştirmektedir. (114)

Sağlıklı bağırsak mikrobiyatasında dengenin patojenik bakteriler lehine bozulmasına disbiyozis denir. Çalışmalar göstermiştir ki mikrobiyata TH1 ve TH17 hücreleri üzerinde önemli kritik bir role sahiptir (115,116,117). Bunun neticesinde mikrobiyatada meydana gelen disbiyozis, multiple sklerozis, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozis ve enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (118,119,120,121,122). Behçet hastaları ile yapılan bir çalışmada bu hastaların bağırsak florasında ‘‘Bacteroidetes’’, ‘‘Firmicutes’’, ve ‘‘Proteobacteria’nın’’ hakim flora olduğu ve bu hastalık ile mikrobiyatanın ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (123).

Türkiye’de de tüm dünyada olduğu gibi obezite sıklığı giderek artmaktadır. Türkiye’de obezite sıklığı 24788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre %22 bulunmuştur. TEKHARF çalışmasında 2000 yılında obezite görülme sıklığı %21,9, kadınlarda %43, erkeklerde %21,1 olarak saptanmıştır (124,125). 900 000 erişkin hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, vücut kitle indeksi 25 kg/m²’nin üzerindeki hastalarda, vücut kitle indeksinde her 5 kg/m² artış tüm nedenlere bağlı ölüm oranını %30 arttırmaktadır. Bu hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ise yaklaşık %40 oranında artmaktadır (126). Obezite kendi kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olmakla birlikte metabolik sendrom başlığı altında hiperlipidemi ile sık birlikteliği mevcuttur. Yapılan bir çalışma neticesinde gösterilmiştir ki mikrobiyatada ‘‘Firmicutes’’ lehine dengesizlik olması artmış obezite riski ile ilişkidir. Bu dengesizlik insanlarda ve farelerde ‘‘obezitenin bakteriyel imzası’’ olarak adlandırılmıştır. Diğer yandan yapılan başka bir çalışma

neticesinde ise obezite gözlenmeyen tip2 diyabetik hastalarda ‘‘Bacteriosides’’ dominansı saptanmıştır (127,128,129,130). Bir diğer çalışmada ‘‘Bifidobacterium’’ türü vücut kitle indeksi (BMI), HDL-C, HOMA-IR ile ilişkili bulunmuştur (131).

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir. Çoğunlukla akut koroner sendromlar ve pıhtı ya da kanama kaynaklı inmelere bağlı tüm dünyada birçok kişi hayatını kaybetmektedir. Bu hastalıklar neticesinde ortaya çıkan fiziksel hasara ikincil fonksiyon kaybı ve hastaların rehabilitasyon süreçleri ülkeler ekonomisine büyük bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle bu hastalıkların tedavisinin yanı sıra önlemeye yönelik birincil hekimlik ön plana çıkmaktadır. Çeşitli risk faktörleri kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır. Bunlar içerisinde ırk, cinsiyet, yaş gibi değiştirilemeyen risk faktörleri mevcut olsa da değiştirilebilir risk faktörleri de mevcuttur. Değiştirilebilir risk faktörlerinin başında sigara, hiperlipidemi, obezite ve sedanter yaşam tarzı yer almaktadır. İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterolün kardiyovasküler riskle ilişkisi ortaya koyulmuştur. Kolesterol yüksekliği ateroskleroz patogenezinde rol oynayan önemli faktördür. Uzun yıllar boyunca patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemeler ışığında üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir. Bunlar yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklardır. Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipit damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle oluşurlar (köpük hücreleri) Köpük hücrelerinin planlanmış hücre ölümü ile kaybı neticesinde nekrotik lipit çekirdek oluşur. Mediyadan intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferatif özellik kazanması ile birlikte lipit çekirdek etrafında kapsül adı verilen hücre dışı bağ dokusu sentezi başlar. Lipit çekirdek ve etrafında fibröz kapsülü olan, lümeni daraltan lezyona fibröz plak denir. Lipit çekirdeğin büyüyüp kapsülün incilmesi ve enflamatuvar hücrelerin çoğalması ile birlikte kararsız plak oluşur. Plak kapsülünün yırtılıp plak içeriğinin kan ile teması sonucu plak üzerine pıhtı ve fibrinin bindiği komplike lezyon meydana gelir (132,133).

Lipit metabolizması yapım ve bozunma aşamaları içeren HDL, LDL, trigliserit sentezi ile ilişkili karmaşık bir metabolizmadır. Bu karmaşık süreçte bağırsak mikrobiyotası konak tarafından gerçekleştirilemeyen birçok işlemi gerçekleştirme kapasitesine sahiptir. Mikrobiyata tarafından üretilen moleküller ya da sinyal peptitler bu sürece doğrudan katkı sağlamaktadır. Bu amaçla mikrobiyata ve metabolitlerinin hiperlipidemi üzerine etkisini araştırmayı amaçlayan ilk çalışmalar farelerde yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların birinde farelerde mikrobiyatanın karaciğerde tekli doymamış yağ asidi yapımını uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca mikrobiyata tarafından sentez edilen asetatın karaciğer yağ asidi

sentezinde öncül molekül olarak kullanıldığı gösterilmiştir (134). İnsanlarda mikrobiyatanın kolesterol seviyeleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlı yapılan bir çalışmada, “Erysipelotrichaceae” ve “Lachnospiraceae” ailesinin total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (95).

2.3.1. Mikrobiyata Metabolitleri

2.3.1.1. Trimetilamin N Okside

Besinlerle kolin, karnitin ve fosfatidilkolin alımını takiben bağırsak mikrobiyotası trimetil amin (TMA) liyaz enzimi ile TMA üretilen besinlerin karbon ve azot bağlarını parçalar. Ardından TMA portal dolaşım ile karaciğere gelir ve flavin monooksijenaz 3 (FMO3) enzimi ile okside edilerek trimetilamin N okside (TMAO)’ya dönüşür. (135).

Bağırsak mikrobiyotasında yer alan “Firmicutes” ve “Proteobacteria” TMAO metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (136). 19 retrospektif çalışma ve 19256 denekten oluşan bir meta analiz TMAO’nun artmış kardiyovasküler risk ile ilişki olduğunu ortaya koymuştur. TMAO hem kendisi risk artışına yol açmakta hem de kardiyovasküler hastalık açısından önemli risk faktörleri arasında yer alan artmış vücut kitle endeksi, tip2 DM ve hipertansiyon sıklığının artışına yol açmaktadır (137,138). TMAO safra asit sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan kolesterol 7 α -hidroksilaz enzimini baskılayarak revers kolesterol transportunu inhibe eder (139). In vivo çalışmalarda TMAO’nun scavenger reseptör, CD36 ve SRA1 ekspresyonunu arttırdığı bu sayede makrofajların LDL fagositozuna neden olarak köpük hücre miktarını arttırdığı ortaya konmuştur (140).

2.3.1.2. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Mikrobiyata tarafından diyetteki lifli gıdalardan sentez edilen bir başka önemli metabolit ise kısa zincirli yağ asitleridir (KZYA). Sinyal molekülleri aracılığıyla önemli patofizyolojik olaylarda kilit rol oynamaktadır. Asetat, propiyonat ve bütirat KZYA %96’lık kısmını oluşturmaktadır. Bu maddeler ince bağırsakta hareketliliği artırır, mukus yapımında görev alır, sıkı bağlantı proteinlerini salgılatarak epitelyal bütünlüğün korunmasına katkıda bulunur. Ayrıca kolon hücrelerinin temel enerji molekülü olarak kullanılır (141). Asetat ve bütiratın tansiyon düzenlenmesinde önemli görevleri olduğu yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konmuştur (142). Tip2 diyabeti olan hastalarda 45 mg/gün oral bütirat kullanımının sistolik ve diyastolik tansiyonda istatistiki olarak anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir (143).

Bağırsakta sentez edilen ve aktif taşınma ve pasif difüzyon yoluyla emilen KZYA'nın bir sonraki durağı karaciğer olmaktadır. Burada enerji kaynağı olarak kullanılmalarının yanı sıra asetat, kolesterol ve yağ asidi sentezinde; propiyonat ise glukozun yeniden üretilip dolaşıma kazandırılmasında aktif olarak kullanılmaktadır ve dolaşıma az miktardaki kısmı serbest olarak katılmaktadır (144).

2.3.1.3. Safra Asitleri

Birincil safra asidi sentezi karaciğerde gerçekleşmektedir ve diyetteki yağın emilimini sağlamak amacıyla bağırsağa salgılanmaktadır. Duodenumda lipit emülsifikasyonunda kilit rol oynamakta ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde görev almaktadır. Karaciğer tarafından bağırsağa salgılanan birincil safra asitleri mikrobiyatanın yapısındaki -OH grubunu hidroksilaz enzimi ile koparması neticesinde ikincil safra asitlerine dönüşmektedir. Safra asitleri, kolesterolün gayta yoluyla vücuttan atılması yolunda görev almaktadır. Böylece vücuttan uzaklaştırılan kolesterol sayesinde aterosklerotik plak yükü azalmaktadır (145,146).

2.4. Lipitler

2.4.1. Trigliserit

Gliserolün 3 alkol grubunun yağ asitleri ile esterleşmesi sonucu oluşan triaçilgliserol, trigliserit olarak adlandırılmaktadır. Trigliseritler indirgenmiş oldukları için metabolik enerjinin yoğun depolarıdır. Bir yağ asidinin tam oksidasyonu ile 9 kcal/g, karbonhidrat ve proteinlerin oksidasyonundan ise yaklaşık 4 kcal/g enerji elde edilmektedir. Kalori açısından bu büyük farkın nedeni, yağ asitlerinin çok daha indirgenmiş olmalarıdır.

Trigliseritler memelilerde başlıca yağ hücrelerin sitoplazmasında depolanmaktadır. Cilt altındaki depoları düşük sıcaklıklara karşı izolasyon sağlamaktadır. Yağ asitlerinin depo şekli olan bu molekül omurgalıların karaciğer, bağırsak ve yağ dokusu hücrelerinde aktif olarak sentez edilmektedir. Sentezi için gliserol 3-fosfat ve yağ asitlerinin aktif şekli olan açıl-CoA gereklidir. Gliserol 3-fosfat, glikolitik sistemin bir ara ürünü olan dihidroksiaseton fosfatın, NADH-bağımlı gliserol 3-fosfat dehidrojenaz tarafından indirgenmesi ile sitoplazmada sentez edilmektedir (147).

2.4.1.2 Kolesterol Metabolizması

Hayvansal kaynaklı besinlerden alınan ve genellikle kolesterol esteri şeklinde bulunan kolesterolün emilebilmesi için serbest hale geçmesi gerekmektedir. İnce bağırsak lümeninde

besinler ve safra salgısı ile birlikte gelen ester kolesterollerin hidrolizi, pankreastan salgılanan kolesterol esteraz ile olmaktadır. İnaktif olan pankreas kolesterol esteraz, safra asitlerinin etkisiyle en az beş molekülünün bir araya gelmesiyle polimerleşerek aktif hale geçmektedir (147).

Ayrıca bağırsakta yer alan mikrovillüsler içerisinde başka bir kolesterol esteraz daha bulunmaktadır. Bu iki enzimin yardımıyla kolesterol esterinin 3. karbonundaki ester bağı yıkılmakta, serbest kolesterol ve yağ asidi elde edilmektedir. Bu şekilde serbestleşen kolesterol pasif difüzyon ile emilmektedir. Emilim sonrası ince bağırsak mukoza hücrelerinde uzun zincirli yağ asitleri ile tekrar esterleşmekte ve lenf sıvısı ile dolaşıma katılmaktadır. Lenf sıvısına giren kolesterolün %80-90 kadarı kolesterol esteri şeklindedir. Emilmeyen kolesterol bağırsak mikrobiyatasının etkisi ile gayta sterollerine dönüşmekte ve dışkı yoluyla atılmaktadır (147).

Başta karaciğer (%80) olmak üzere, deri, adrenal korteks, beyin, ince bağırsak, testis gibi organlarda asetil-CoA molekülünde 27 karbonlu kompleks bir yapı olan kolesterol sentezlenmektedir.



Bu sentezde hız kısıtlayıcı basamak mevalonat sentezi olmakla birlikte tepkimeyi gerçekleştiren enzim hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ve statinler olarak adlandırılan ilaçların temel hedefi olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redüktaz enzimidir. Karaciğerde sentez edilen kolesterolün günlük sentezi için gerekli olan insülin ve tiroit hormonları, HMG-CoA redüktazın aktif şeklini oluşturarak kolesterol sentezini arttırmaktadır. Glukagon ve glukokortikoidler ise bu enzimin etkinliğinin azalmasına neden olarak kolesterol sentezini azaltmaktadır. Ayrıca LDL reseptörleri tarafından alınan LDL kolesterolün etkisiyle, diyetle alınan ve şilomikronlarla karaciğere gelen kolesterol etkisiyle de sentez inhibe olmaktadır (147).

2.4.2. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

Yoğunluklarına göre HDL, HDL2 ve HDL3 olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. HDL3 molekülüne göre daha büyük olan HDL2 molekülü daha fazla Apo I içermektedir. Apoprotein depo ve dağıtımı ile antioksidan deposu fonksiyonları bulunan HDL yapısındaki diğer lipoproteinlerden çok daha fazla antioksidan (A vitamini, E vitamini, beta karoten, transferrin, serüloplazmin) yer almaktadır. Okside lipoproteinler ateroskleroz gelişimine

zemin hazırladıkları için bu antioksidanlar, lipoproteinlerin (özellikle LDL) oksidasyonunu önlemektedirler. Dokulardan karaciğere geri dönüşümlü kolesterol taşınmasında da HDL rol oynamaktadır. Bağırsakta sentezlenen HDL molekülünün yapısında sadece Apo A mevcuttur. Bu HDL molekülü karaciğere girince Apo c HDL'ye aktarılmaktadır (147).

HDL metabolizmasındaki reseptör çöpçü reseptör grubunda yer almaktadır. HDL2 spesifik olan çöpçü reseptör B1 özgü alım metabolizması ile plazmadan HDL kolesterolün yaklaşık %65 kadarını temizlemektedir. Ayrıca makrofajlarda oluşan ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayan köpük hücrelerden kolesterolü temizleyen HDL kalbi koruyucu etki sağlamaktadır (147).

2.4.3. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

LDL ile büyük miktarda kolesterol karaciğer dışı dokulara aktarılmaktadır. Bir LDL partikülü yapısında yaklaşık 1500 kolesterol esteri ihtiva etmektedir. LDL kolesterol hücre içerisine reseptör aracılı endositoz ile alınmaktadır (147).

LDL hücre zarında yerleşik yüksek afiniteli reseptör bölgeleri ile etkileşime girmektedir. Reseptör yolunun %70 kadarı karaciğerde, %7 kadarı karaciğer dışı dokularda, %20 kadarı ise makrofajlardaki reseptörler ile gerçekleşmektedir. LDL bağlanması sonucu kltrin fibröz proteini reseptör-LDL kompleksinin etrafı çevrilerek endositotik veziküller meydana gelmektedir. Lizozomlarla parçalanan bu veziküllerdeki LDL hidrolitik yıkıma uğramaktadır. LDL molekülündeki ester kolesterolün esteraz ile hidroliz edilmesi sonucu elde edilen serbest kolesterol sitozole geçmektedir (147).

KAH'a yatkınlık yaratan en önemli faktörlerden birinin LDL kolesterol yüksekliği olduğu bilinmektedir. LDL mutasyonları çok yaygın olarak görülmekte ve LDL reseptöründe 200 kadar mutasyon ailesel kolesterol yüksekliğine yol açmaktadır. Kusurlu LDL reseptörüne ait heterozigotluk, reseptör sayısının ancak yarısının hücre yüzeyinde oluşumu, normal bağlanma ve hücre içi alımının yarıya azalması ve plazma kolesterol düzeyinin iki katına çıkması ile sonuçlanmakta ve bu kişiler 40 yaşlarında miyokart enfarktüsü geçirmektedirler. Homozigot mutasyonlarda ise 20 yaşın altında miyokart enfarktüsü görülebilmektedir (147).

LDL enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla modifikasyona uğramakta ve modifiye LDL türlerinin atorojen olma özelliği artmaktadır. Arter duvarı endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda LDL oksidasyonu meydana gelmektedir. LDL yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu bu olayı başlatmaktadır. Sitotoksik

etkileri yanında okside LDL makrofajlar tarafından fazla alınmasına bağlı kolesterol esterlerinin birikimine ve makrofajların hareketlerinin baskılanmasına neden olmaktadır. Ayrıca okside LDL, komşu hücrelerin gen ekspresyonunu ve immünolojik özelliklerini değiştirmekte, pıhtılaşma yolu üzerinde de etkili olmaktadır. Bütün bu özellikleriyle okside LDL ateroskleroz gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (147).

KAE ve serum lipit profili ilişkisini konu edilen birçok çalışma literatürde mevcuttur. Ailesel kolesterol yüksekliği olan hastalarda Sudhir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düşük HDL ve yüksek LDL kolesterol seviyeleri KAE ile ilişki saptanmıştır (27).

2014-2018 yılları arasında KAH şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan 4000 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 171 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler incelendiğinde KAE ve HDL kolesterol seviyeleri arasından istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. HDL kolesterol seviyelerindeki bir birim artışın KAE gelişme riskinin %15 oranında azalttığı saptanmıştır. Ayrıca artmış LDL/HDL oranının KAE gelişme riskini öngörmeye bir parametre olabileceği belirtilmiştir. (148).

2.5. Mikrobiyata Dislipidemi İlişkisi

Dislipidemi bir lipit metabolizma defekti olup; LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol seviyelerinde artış olarak tanımlanmaktadır. Kan lipit seviyelerinin düzenlenmesinde diyetle alına yağ miktarı, kısıtlı egzersiz, sigara içimi ve genetik faktörler rol oynamaktadır.

Diyetle alınan lifli içerik mikrobiyata tarafından kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürölmektedir. Konak lipit metabolizması g protein yapısındaki bir reseptör olan GP41 reseptörü tarafından düzenlenmektedir. Kolon mukozası, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokuda bulunan bu reseptör insan vücudunda en fazla bulunan kısa zincirli yağ asitleri olan propiyonat, bütirat ve asetat tarafından aktive edilmektedir. Bu nedenle KZYA periferik dokuda enerji metabolizmasında aktif rol oynadığı öne sürölmüştür (149,150). Ayrıca diyetle yer alan omega 3'ten mikrobiyata aracılıklı sentez edilen konjuge lineik asit yoluyla da mikrobiyata serum lipit profili üzerine etki etmektedir (151).

Birincil safra asidi sentezi karaciğerde gerçekleşmektedir ve diyetle yağın emilimini sağlamak amacıyla bağırsağa salgılanmaktadır. Duodenumda lipit emölsifikasyonunda kilit rol oynamakta ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde görev almaktadır. Karaciğer tarafından bağırsağa salgılanan birincil safra asitleri mikrobiyatanın yapısındaki -OH grubunu hidroksilaz enzimi ile koparması neticesinde ikincil safra asitlerine dönüştürölmektedir.

Safra asitleri, kolesterolün gayta yoluyla vücuttan atılması yolunda görev almaktadır. Böylece vücuttan uzaklaştırılan kolesterol sayesinde aterosklerotik plak yükü azalmaktadır (145,146)

Bağırsak mikrobiyatası enerji hemostazı, glikoz metabolizmasında rol oynamasının yanı sıra lipit metabolizması ile de yakın ilişki içerisinde. Lipit metabolizması yapım ve bozulma aşamaları içeren HDL, LDL, trigliserit sentezi ile ilişkili karmaşık bir metabolizmadır. Bu karmaşık süreçte bağırsak mikrobiyatası konak tarafından gerçekleştirilemeyen birçok işlemi gerçekleştirme kapasitesine sahiptir. Mikrobiyata tarafından üretilen moleküller ya da sinyal proteinler bu sürece doğrudan katkı sağlamaktadır.

Mikrobiyata ve metabolitlerinin hiperlipidemi üzerine etkisini araştırmaya başlayan ilk çalışmalar farelerde yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların birinde farelerde mikrobiyatanın karaciğerde tekli doymamış yağ asidi yapımını uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca mikrobiyata tarafından sentez edilen asetatın karaciğer yağ asidi sentezinde öncül molekül olarak kullanıldığı gösterilmiştir (134). Probiyotik ile beslenen farelerde yapılan başka bir çalışma neticesinde lipit metabolizması üzerine daha kapsamlı bilgi elde edilmiştir. Yüksek yağ içerikli ve kolesterol düzeyi yüksek besinlerle beslenen farelere tek başına "Lactobacillus Curvatus" ve "Lactobacillus Plantarum" birlikte verilmiştir. Çalışma neticesinde bu iki bakterinin de karaciğerde kolesterol ve trigliserit miktarını azalttığı saptanmıştır. Aynı ayrı trigliserit ve total kolesterol miktarını düşürmelerinin yanı sıra birlikte verildiklerinde sinerjik etki oluşturduğu da saptanmıştır (152).

Bağırsak mikrobiyatası insanlarda da lipit metabolizması üzerine oldukça önemli etkilere sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Cortillard ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada insanlarda azalmış toplam mikrobiyal gen zenginliğinin artmış total kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu hastalara verilen enerjiden zayıf diyet neticesinde bağırsaklarda mikrobiyal zenginliğin arttığını, serum total kolesterol ve trigliserit seviyelerinin düştüğünü iddia etmişlerdir (153). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada Le Chantelier ve arkadaşları da düşük mikrobiyal gen zenginliğine sahip hastalarda trigliserit seviyelerinin daha yüksek HDL kolesterol seviyelerinin ise daha düşük olduğunu saptamışlardır (154). Hollanda'da yapılan bir prospektif kohort çalışması neticesinde mikrobiyata bileşen değişimine bağlı trigliserit seviyelerinde %6, HDL seviyesinde ise %4'lük bir değişim yaşandığı saptanmıştır (155). İnsanlarda mikrobiyatanın kolesterol seviyeleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlı yapılan başka bir çalışmada, "Erysipelotrichaceae" ve "Lachnospiraceae" ailesinin total kolesterol

ve LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (95).

2.6. KAE Dislipidemi İlişkisi

Anjiyografik olarak koroner arterin bir bölümünün komşu normal kabul edilen koroner arter çapına göre tıkalı lezyon olmaksızın 1,5 kat ve daha fazla genişlemesi koroner arter ektazisi (KAE) olarak adlandırılmaktadır (22). Literatürde yer alan en büyük KAE çalışması olan CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında ise 20087 hastanın %4,9' unda KAE tespit edilmiştir (34).

Nadir görülen bir hastalık olmamasına rağmen altta yatan neden tam olarak aydınlatılamamakla birlikte araştırmacılar KAE dislipidemi ilişkisini konu edinen çalışmalar yapmışlardır. Qin ve arkadaşları KAE olan hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada artmış LDL miktarının ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) miktarlarının KAE ile ilişkili olduğunu; hiperlipideminin ektazi gelişiminin ön gördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir (3). Ailesel kolesterol yüksekliği olan hastalarda Sudhir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düşük HDL ve yüksek LDL kolesterol seviyeleri ile KAE arasında ilişki saptanmıştır (27). 2014-2018 yılları arasında KAH şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan 4000 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 171 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler incelendiğinde KAE ve HDL kolesterol seviyeleri arasından istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. HDL kolesterol seviyelerindeki bir birim artışın KAE gelişme riskinin %15 oranında azalttığı saptanmıştır. Ayrıca artmış LDL/HDL oranının KAE gelişme riskini öngörmeye bir parametre olabileceği belirtilmiştir. (148). Baman ve arkadaşları KAE olan 276 hastayı incelediklerinde hiperlipideminin uzun dönem ölümcül komplikasyon oranlarını arttırdığını saptamışlardır (156).

Dislipidemi kesin olarak KAE etiyolojisinde yer almamasına rağmen bu konuda yapılan çalışmalar kendi içerisinde tutarlı görünmektedir. Bu nedenle özellikle LDL/HDL oranının KAE öngörmeye yeri olabileceğinin akılda tutulması gerektiğini düşünmenin yanlış olmayacağı kanaatindeyiz.

3. MATERYAL VEMETOD

3.1. Amaç

Serum lipit profilinin bağırsak mikrobiyotası ve KAE ile ilişkili olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Ancak KAE ile bağırsak mikrobiyotası arası ilişkinin araştırıldığı, bu ilişkinin serum lipit profili üzerinde etkisinin incelendiği bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın yapılması planlanmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonunun Belirlenmesi

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya etik kurul onayını takiben geçmişe dönük 1 yıl içerisinde merkezimizde koroner arter hastalığı şüphesiyle çeşitli testler sonucunda girişimsel koroner anjiyografi uygulanıp koroner arter ektazisi tanısı alan ve normal koroner saptanan hastalar dahil edilmiştir.

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalar
- Romatizmal hastalık öyküsü olan hastalar
- Vaskülit öyküsü olan hastalar
- Malignite öyküsü olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

3.3. Metod

Etik kurul onayını takiben geçmişe dönük 1 yıl içerisinde merkezimizde koroner arter hastalığı şüphesiyle çeşitli testler sonucunda girişimsel koroner anjiyografi uygulanıp koroner arter ektazisi tanısı alan ve normal koroner saptanan hastalara hastanemiz veri tabanında yer alan telefon numaraları üzerinden ulaşıldı. Çalışma hakkında bilgi verilmesinin ardından kabul etmeleri durumunda koronavirüs tedbirleri kapsamında gerekli önlemler alınarak tarafımızca belirtilen günlerde hastanemize çağırıldı. Hastaneye başvuran hastalardan aydınlatılmış onam alınmasını takiben steril kaplarda gayta örnekleri alınıp -80 santigrad derecelik soğuk dolapta uygun şekillerde muhafaza edildi. Geçmiş 1 yıl içerisinde

kliniğimizde yatışı olan ve yatış esnasında rutin bakılan plazma lipit profili de eş zamanlı kayıt edildi.

Ardından hedeflenen hasta popülasyonuna ulaşıldığı anda daha önceden muhafaza edilmiş olan gayta örnekleri eş zamanlı olarak Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

Hastaların koroner anjiyografileri Philips Allura Xper FD10 cihazı ile yapıldı. Femoral arter ponksiyonu yapılarak hastaların femoral arterlerine 7F kılıf yerleştirildi ardından standart 6F Judkins sağ ve sol kateter kullanılarak tanısal amaçlı sol ve sağ sistem koroner arterleri görüntülendi. Radyopak olarak iodixanol ve iohexol kullanıldı. Sol koroner sistem için en az 4, sağ koroner sistem için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi. Görsel olarak KAE olduğu düşünülen hastalarda anjiyografi cihazının ölçüm programı kullanılarak kantitatif ölçümler yapıldı. Gerçek koroner arter lümen genişliğini elde edebilmek için katater çapından faydalanılarak kalibrasyon uygulandı. KAE normal kabul edilen kısma kıyasla 1.5 kattan daha fazla olan genişlemeler olarak kabul edildi. Normal kısım ise darlık ve ektazi olmayan kısım olarak tanımlandı.

Hastalar 30 dakika dinlendirilerek, uygun boyutta manşon kullanılarak, civalı sfingomanometre ile sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçüldü. Korotkof seslerinin güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an olan beşinci ses ise diyastolik tansiyon olarak kaydedildi. Elde edilen kan basıncı sonuçları üç farklı ölçümde 140/90 üzerinde olan hastalar ve antihipertansif tedavi altındaki hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Hiperlipidemi öyküsü, antihiperlipidemik tedavi alması ya da herhangi bir zamanda bakılan açlık lipit profilinde LDL kolesterolün 160 mg/dl veya total kolesterol seviyesinin 240 mg/dl veya trigliserit seviyesinin 160 mg/dl üzerinde tespit edilmesi olarak belirlendi. Kliniğimizde daha önce rutin olarak bakılan lipit profili, böbrek fonksiyon ve tam kan test sonuçları geriye dönük olarak incelendi ve kayıt edildi.

3.3.1. 16 S rRNA Çalışma Metodu

Yapılan metagenomik analizler ile gayta örneklerinin bakteriyel kompozisyonları incelenmiştir. Sağlanan metadata ile örneklerle ait mikrobiyata arasında ki ilişkiler farklı analizlerle incelenmiş ve bulgular sunulmuştur.

16S rRNA hedefli metagenomik analiz için daha önce tanımlanmış iş akışları kullanılmıştır (173). Amplikon kütüphanelerinin oluşturulması için kullanılacak primer çifti 16S rRNA geninin V1-V9 bölgesini kapsayan yaklaşık 1400 bp'lik bir bölgeyi

hedeflemektedir (174,175). Hedef spesifik primer çiftlerinin 5' ucuna, oluşturulan kütüphanenin Oxford Nanopore Technologies Nanopore barkod DNA dizileri eklenmiştir. 16S rRNA'ya özgü hedef spesifik primer-konnektör sekansları ileri primer için TTTCTGTTGGTGCTGATATTGC- AGRGTTTGATYHTGGCTCAG -3' ve geri primer için 5'-ACTTGCCTGTCGCTCTATCTTC-TACCTTGTTAYGACTT-3' şeklindedir. İlk PCR Proof Reading DNA Polymerase 2x Reaction Mix ve her bir primerden 200 nm kullanılarak uygulanmıştır. PCR cihazında şu ısıl döngü programı izlenmiştir: 95°C'de 3 dakika; 25 döngü 95°C'de 30 saniye, 55°C'de 30 saniye ve 72°C'de 90 saniye; 72°C'de 5 dakika. PCR ürünü agaroz jelde yürütülerek boyutu (~1450 bp) doğrulanmış ve PCR Product Purification Kit kullanılarak saflaştırılmıştır.

Tablo 3 16S rRNA geni tam-okuma için kullanılan primerler

Oligo name	ONT Universal Tag	Sequence 5' to 3'	Amplicon
16S-27F	TTTCTGTTGGTGCTGATATTGC	AGRGTTTGATYHTGGCTCAG	16S
16S-1492R	ACTTGCCTGTCGCTCTATCTTC	TACCTTGTTAYGACTT	16S

Amplikon kütüphanesi hazırlanması için Ligasyon dizileme kiti 1D (SQK-LSK109; Oxford Nanopore Technologies) kullanılmış ve ve amplikon kütüphanesi MinION™ (Oxford Nanopore Technologies) cihazına yüklenmiştir. Cihaza 1–1.5 µg DNA içeriğine sahip 45 µl barkodlanmış DNA karışımı ve pozitif kontrol olarak 5 µl lamda faj DNA'sı yüklenmiştir. DNA uç tamiri ve dA eklenmesi için NEBNext End Repair/dA-tailing Module (New England Biolabs) kiti kullanılmıştır. Saflaştırma için Agencourt AMPure XP beads (Beckman Coulter) kiti kullanılmıştır.

Adaptör ligasyonu aşaması için toplam 0.2 pmol uçları hazırlanmış DNA 50 µl Blunt/TA ligase master mix (New England Biolabs) karışımının içerisine eklenmiş ve 20 µl adaptör karışımı eklenerek oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. DNA kütüphanesinin elde edilmesi için son saflaştırma işlemi Adapter Bead Binding buffer (provided in the SQK-LSK108 kit) ve 0.5X Agencourt AMPure XP beads (Beckman Coulter) kitleri kullanılarak tamamlanmıştır.

Dizileme karışımı (14 µl DNA kütüphanesi), Loading beads (25.5 µl) ve Running Buffer karışımı (35.5 µl) ile karıştırılır. Kullanılacak R9.4 akış hücresi priming yapılarak yüklemeye hazır hale getirilmiş ve hazırlanan dizileme karışımı akış hücresinin örnek yükleme kısmına aktarılmıştır.

MinION™ kontrol yazılımı, MinKNOW™ versiyon 0.46.1.9 (R9.4) kullanılarak 48 saatlik (R9.4) bir dizileme protokolü gerçekleştirilmiştir. Okuma verileri, 1.2.2 rev 1.5 iş akışı ve Metrichor™ agent (versiyon 0.16.37960) yazılımı tarafından baz alınarak elde edilmiştir.

Dizileme bittikten sonra, fast5 formatında elde edilen sonuçlar guppy v4.4 yazılımı kullanılarak fastq formatına çevrilmiş ve barkodlarına göre ayrılmıştır (base-calling ve de-multiplexing). Barkod ve adaptör sekansları Porechop v0.2.3 yazılımı kullanılarak temizlenmiş, ayrıca dizilerin her iki ucundan 45 baz silinerek evrensel primer ve etiketler de silinmiştir. Dizilerin temizlenmesinin ardından 1250-1550 bp uzunluğunda ki okumalar filtrelenmiş ve geriye kalan okumalar analizden çıkarılmıştır.

Temizlenmiş diziler snakemake ile oluşturulan özelleştirilmiş bir iş akışı ile analiz edilmiştir. Bu iş akışı ile filtreleme işlemi sırasında herbir dizi BLAST algoritması ile eşleştirilmiş ve çıkan sonuçlarda dizi eşleşmesinde %80 üzeri kapsayıcılık ve %97 üzeri benzerliğe sahip olan dizilere ait taksonomik veriler alınarak bir biom dosyası oluşturulmuştur. Oluşturulan biom dosyası ile Filogenetik analizlerin yapılması için qiime2 platformunun sunduğu araçlar kullanılarak ileri alfa-beta çeşitlilik analizleri ve beta çeşitlilik analizleri ile beraber PCoA analizleri gerçekleştirilmiştir. Taksonomik sınıflandırmaların düzenlenmesi, dinamik krona grafiklerinin hazırlanması ve LEfSE analizleri için mothur platformu kullanılmıştır. Similarity matrix grafiği ve örneklerin cins ve tür kompozisyonunu karşılaştırmalı gösteren grafikler ise python programlama diline ait kütüphaneler ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

KAE saptanan ve normal koroner arterler saptanan toplam 69 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların kategorik özellikleri dağılımı ve sürekli değişkenleri göre dağılımını gösteren tablolar tablo 4 ve tablo 5 de aşağıda sunulmuştur. Mikrobiyal floraya ait olumsuz etkilerinden dolayı hasta seçiminde hastalar son 1 aylık dönemde antibiyotik kullanımı açısından sorgulanmış ve antibiyotik kullanan hastalar tüm gruplarda çalışmanın dışında tutulmuştur. Tüm hasta grupları serebrovasküler olaylar (SVO) yönünden sorgulanmıştır. SVO ile mikrobiyatanın ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcut olması nedeniyle SVO geçiren hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı açısından independent sample t test ile incelenmiş ve incelemeye alınan kadın ve erkek olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu analize ait tablo tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 4 Olguların kategorik özellikleri dağılımı

		n	%
Vücut kitle indeksi	Normal	16	23,2
	Kilolu	33	47,8
	Obez	20	29,0
Diyabet		24	34,8
Hipertansiyon	Yok	45	65,2
		54	78,3
Sigara	Yok	15	21,7
		20	29,0
Koroner arter hastalığı	Yok	49	71,0
		24	34,8
Serebrovasküler olay	Yok	45	65,2
		-	-
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Yok	69	100,0
	Var	1	1,4
	Yok	68	98,6
Hiperlipidemi		17	24,6
Elektrokardiyografi	Yok	52	75,4
	NSR	60	87,0
	AF	8	11,6
	PACE	1	1,4
Asetilsalisilik asit		44	63,8
Klopidogrel	Yok	25	36,2
		19	27,5
Betablokör	Yok	50	72,5
		56	81,2
Statin	Yok	13	18,8
		32	46,4
Ace inhibitörü	Yok	37	53,6
		35	50,7
Anjiyotensin reseptör blokörü	Yok	34	49,3
	Var	-	-
Kalsiyum kanal blokörü	Yok	69	100,0
	Var	6	8,7
Coumadin	Yok	63	91,3
		6	8,7
Yeni nesil oral antikoagülan	Yok	63	91,3
	Var	5	7,2
Furosamid	Yok	64	92,8
		11	15,9
Spironolakton	Yok	58	84,1
		6	8,7
Antibiyotik	Yok	63	91,3
		-	-
Tutululum	Yok	69	100,0
	LAD	1	2,6
	CX	2	5,1
		22	56,4
	LMCA	1	2,6
	3 DAMAR (LAD-CX-RCA)	3	7,7

Tablo 5 Olguların sürekli değişkenleri dağılımı

	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)
Boy (cm)	172,36±6,24	172 (155-183)
Kilo	83,03±12,54	85 (50-110)
Vücut kitle indeksi	28,03±4,69	27,68 (18,37-42,97)
Glikoz	117,55±50,06	102,5 (65-310)
Üre	35,97±12,68	34 (17-78)
Kreatin	0,89±0,14	0,87 (0,61-1,17)
Sodyum	139,07±2,54	139 (133-147)
Potasyum	4,39±0,45	4,35 (3,5-5,5)
Kalsiyum	9,13±0,53	9,3 (8,1-10,1)
Magnezyum	1,95±0,18	1,92 (1,54-2,3)
Hemoglobin	13,16±1,97	13,2 (8-18)
Hemotokrit	39,99±5,14	40,1 (25-51,6)
Lökosit	9,34±2,66	9,14 (5,09-20,83)
Monosit	0,62±0,21	0,59 (0,06-1,09)
Lenfosit	2,41±0,89	2,29 (0,73-5,42)
Trombosit	250,52±57,94	240 (139-410)
Eozinofil	0,3±0,42	0,2 (0,01-3,21)
Bazofil	0,04±0,03	0,04 (0,01-0,16)
HDL	46,63±12,26	45,15 (30-92,5)
LDL	112,72±39,01	114 (36-237)
Total kolesterol	195,57±45,8	201,5 (81-289)
Trigliserit	169,16±83,23	159,5 (37-426)

Tablo 6 Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Cinsiyet	Yaş		Ort.±SS	Median Ma	T	P (Min.- x.)
	n	%				
Erkek (88)	46	66,7	62,09±14,12	60,5	(28- 0,168	0,867
Kadın	23	33,3	61,52±10,92	59	(45-84)	
Total	69	100	61,9±13,06	60	(28-88)	

İncelemeye alınan kadın ve erkek olguların yaş ortalamaları arasında independent sample t test ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7 Olguların gruplara göre cinsiyet, BMI, HT, sigara, KAH, KOAH, HL ve EKG oranları dağılımı

		Ektazi		Normal koroner		X ²	p
		N	%	N	%		
Cinsiyet	Erkek	32	82,1	14	46,7	9,554	0,002
	Kadın	7	17,9	16	53,3		
BMI grup	Normal	8	20,5	8	26,7	0,520	0,771
	Kilolu	20	51,3	13	43,3		
	Obez	11	28,2	9	30		
Diyabet	Var	16	41	8	26,7	1,541	0,214
	Yok	23	59	22	73,3		
Hipertansiyon	Var	33	84,6	21	70	2,129	0,145
	Yok	6	15,4	9	30		
Sigara	Var	15	38,5	5	16,7	3,913	0,048
	Yok	24	61,5	25	83,3		
KAH	Var	24	61,5	-	-	28,308	<0,001
	Yok	15	38,5	30	100		
KOAH	Var	-	-	1	3,3	1,319	0,435
	Yok	39	100	29	96,7		
HL	Var	15	38,5	2	6,7	9,232	0,002
	Yok	24	61,5	28	93,3		
EKG	NSR	36	92,3	24	80	2,694	0,189
	AF	3	7,7	5	16,7		
	PACE	-	-	1	3,3		
<i>BMI (vücut kitle indeksi), KAH (koroner arter hastalığı), KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), HL (hiperlipidemi), AF (atrial fibrilasyon), NSR (normal sinüs ritmi), EKG (elektrokardiografi)</i>							

Olguların gruplara göre cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), hipertansiyon (HT), sigara, KAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hiperlipidemi (HL) ve elektrokardiyografi (EKG) oranları dağılımı Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test ile incelendiğinde; cinsiyet, sigara alışkanlıkları, KAH ve HL varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8 Olguların gruplara göre kullandıkları ilaçların dağılımı

		Ektazi		Normal koroner		X ²	P
		N	%	N	%		
Asa	Var	30	76,9	14	46,7	6,719	0,010
	Yok	9	23,1	16	53,3		
Klopidogrel	Var	17	43,6	2	6,7	11,585	0,001
	Yok	22	56,4	28	93,3		
Betablokör	Var	32	82,1	24	80	0,047	0,829
	Yok	7	17,9	6	20		
Statin	Var	11	28,2	2	6,6	14,849	0,85
	Yok	28	71,8	28	93,4		
ACE inhibitörü	Var	19	48,7	16	53,3	0,145	0,704
	Yok	20	51,3	14	46,7		
KKB	Var	1	2,6	5	16,7	4,248	0,079
	Yok	38	97,4	25	83,3		
Coumadin	Var	2	5,1	4	13,3	1,438	0,392
	Yok	37	94,9	26	86,7		
YOAK	Var	4	10,3	1	3,3	1,209	0,379
	Yok	35	89,7	29	96,7		
Furosamid	Var	6	15,4	5	16,7	0,021	1,000
	Yok	33	84,6	25	83,3		
Spironolakton	Var	3	7,7	3	10	0,114	1,000
	Yok	36	92,3	27	90		
Asa (Asetilsalisilik asit), ACE (anjiyotensin converting enzim inhibitörü), KKB (kalsiyum kanal blokörü), YOAK (yeni nesil oral antikoagülan)							

Olguların gruplara göre kullandıkları ilaçların dağılımı incelendiğinde; asetilsalisilik asit (ASA), klopidogrel kullanımları açısından gruplar arasında Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 9 Olguların gruplara göre yaş, BMI ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

	Ektazi		Normal koroner		Z /t	P
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Yaş	66,15±11,22	64 (49-88)	56,37±13,38	57,5 (28-84)	3,303	0,002
BMI	28,36±4,16	28,34 (18,37-39,54)	27,6±5,33	27,1 (18,59-42,97)	0,669	0,506
Glikoz	121,15±57,63	102 (83-310)	111,07±33,17	107 (65-203)	-0,184	0,854
Üre	35,42±11,38	34 (17-63)	36,67±14,33	33,5 (20-78)	-0,400	0,691
Kreatin	0,9±0,14	0,87 (0,66-1,17)	0,88±0,14	0,85 (0,61-1,1)	0,789	0,433
Sodyum	139±2,69	138 (134-147)	139,17±2,38	139 (133-143)	-1,111	0,267
Potasyum	4,35±0,43	4,2 (3,5-5,5)	4,45±0,47	4,45 (3,5-5,5)	-1,122	0,262
Kalsiyum	9,09±0,47	9,05 (8,3-9,9)	9,21±0,71	9,4 (8,1-10,1)	-0,548	0,584
Magnezyum	1,91±0,17	1,9 (1,54-2,27)	2,03±0,16	2,02 (1,8-2,3)	-2,291	0,027
Hgb	13,28±1,96	13,4 (8-16,5)	13±2	13,1 (8,3-18)	0,586	0,560
Htc	40,46±5,14	41,3 (25-48,1)	39,38±5,17	39,55 (26,9-51,6)	0,859	0,393
Lökosit	9,29±2,93	8,71 (5,09-20,83)	9,4±2,3	9,37 (6,1-15,64)	-0,472	0,637
Monosit	0,62±0,21	0,58 (0,06-1,09)	0,63±0,2	0,6 (0,27-1,08)	-0,183	0,855
Lenfosit	2,28±0,94	2,28 (0,73-4,64)	2,57±0,8	2,41 (0,9-5,42)	-1,394	0,168
Trombosit	239,41±66,71	226 (139-410)	264,97±40,73	262 (195-347)	-1,848	0,069
Eozinofil	0,37±0,54	0,24 (0,01-3,21)	0,2±0,12	0,17 (0,05-0,5)	-1,635	0,102
Bazofil	0,04±0,03	0,04 (0,02-0,13)	0,04±0,03	0,03 (0,01-0,16)	-0,951	0,341
HDL	44,48±11,37	43 (30-92,5)	49,51±13	46,2 (30,9-85,1)	-1,817	0,069
LDL	105,72±43,69	93 (36-237)	121,83±30,26	122,5 (68-194)	-1,726	0,089
LDL/ HDL	2,46±1,08	2,21 (0,97-4,99)	2,56±0,83	2,68 (1,26-4,75)	-0,645	0,519
Total kolesterol	185,05±46,77	169 (81-270)	208,9±41,56	214,5 (123-289)	-1,773	0,076
Trigliserit	166,55±80,9	165 (37-426)	172,47±87,37	159,5 (49-366)	-0,006	0,995
Nötrofil	6,05±2,77	5,51 (3,1-18,71)	5,8±1,91	5,36 (3,56-11,91)	-0,042	0,966
NLO	3,31±2,72	2,47 (1,04-15,21)	2,51±1,44	2,13 (0,67-8,58)	-0,859	0,390
PLO	124,59±63,07	104,59 (44,63-280,55)	113,25±41,1	103,35 (50,18-271,11)	-0,085	0,932
<i>BMI (vücut kitle indeksi), HGB (Hemoglobulin), HTC (hematokrit), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), NLO (nötrofil lenfosit oranı), PLO (platelet lenfosit oranı),</i>						

Olguların gruplara göre yaş, BMI ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı independent sample t test, Mann Whitney U analizi ile incelendiğinde; ektazi grup olgularının yaş ve magnezyum ortalamaları, normal koroner grup olgularının yaş ve magnezyum ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10 Gruplara göre HDL, LDL, Triglicerit ve Total Kolesterol değerleri ortalama dağılımı

	Ektazi		Normal koroner		Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
HDL	44,48±11,37	43 (30-92,5)	49,51±13	46,2 (30,9-85,1)	-1,817	0,069
LDL	105,72±43,69	93 (36-237)	121,83±30,26	122,5 (68-194)	-1,828	0,068
Total kolesterol	185,05±46,77	169 (81-270)	208,9±41,56	214,5 (123-289)	-1,773	0,076
Triglicerit	166,55±80,9	165 (37-426)	172,47±87,37	159,5 (49-366)	-0,006	0,995
LDL/HDL	2,46±1,08	2,21 (0,97-4,99)	2,56±0,83	2,68 (1,26-4,75)	-0,645	0,519
<i>LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein)</i>						

Ektazi grubu olguların HDL, LDL, triglicerit ve total kolesterol değerleri ile normal koroner grubu olguların değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

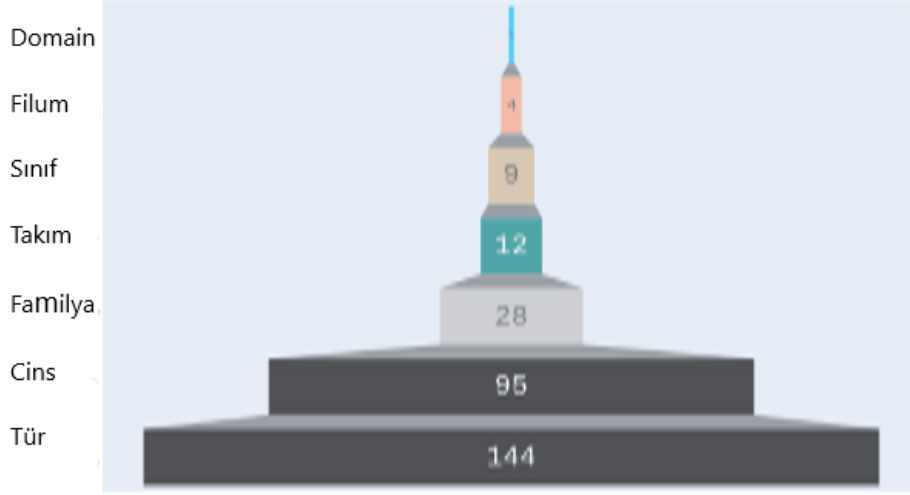
Tablo 11 Statin kullanmayan olguların gruplara göre laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

	Ektazi		Normal koroner		Z / t p	
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
HDL	43,56±9,26	42,6 (30-70,3)	47,63±11,29	46,2 (30,9-85,1)	-1,322	0,186
LDL	96,96±35,85	89 (36-164)	121,04±29,43	122,5 (68-194)	-2,746	0,008
Total kolesterol	177,56±43,58	165 (81-246)	207,75±41,21	214,5 (123-289)	-2,641	0,011
Trigliserit	158,19±85,28	154 (37-426)	178,61±87,24	160 (49-366)	-0,665	0,506
Nötrofil	5,41±1,9	5,23 (3,1-12,01)	5,89±1,94	5,73 (3,56-11,91)	-1,098	0,272
NLO	2,83±2,07	2,13 (1,04-9,27)	2,54±1,49	2,13 (0,67-8,58)	-0,213	0,831
PLO	120,95±65,01	103,36 (44,63-280,55)	113,26±42,59	100,95 (50,18-271,11)	-0,180	0,857
LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), NLO (nötrofil lenfosit oranı), PLO (platelet lenfosit oranı),						

Statin tedavisi almayan olguların gruplara göre bazı laboratuvar değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; Ektazi grup olgularının LDL ve Total kolesterol ortalamaları, normal koroner grup olgularının LDL ve total kolesterol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

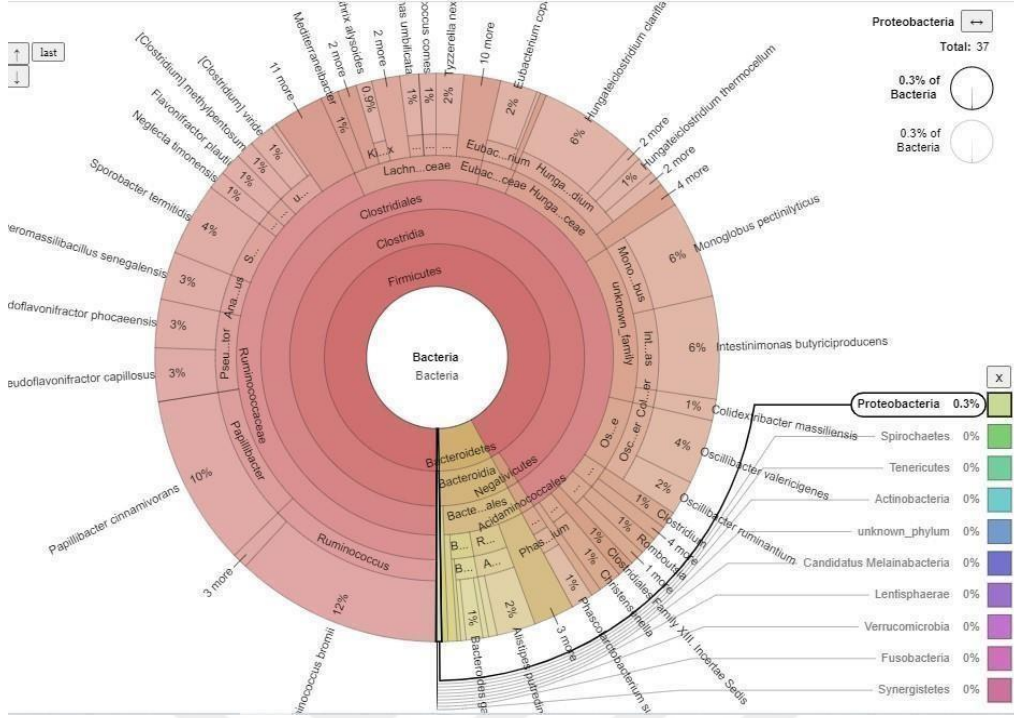
Taxis (düzenleme, sıraya koyma) ve nomos (kanun) kelimelerinin birleşiminden oluşan taxonomi mikroorganizmaları ortak özellikleri göz önüne alınarak sınıflandırma yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Domain en geniş taksonomi birimidir ve en çok canlıyı kapsar. Günümüzde modern sınıflandırma sisteminde kullanılan 3 temel domain mevcuttur: Bakteriler, arkealar ve ökaryotlar. Domain sonrası bir sonraki alt grup filum olarak adlandırılmaktadır. Daha sonra sınıflama alt gruplara doğru sıra ile sınıf, takım, familya, cins ve tür olarak devam etmektedir. Çalışmaya katılan gönüllülerden alınan gayta örnekleri bu taksonomik sınıflandırmaya sadık kalınarak sınıflandırılmıştır. En çok tür saptanan hastalara ait grafiklerden biri örnek olarak aşağıda sunulmuştur.



Şekil 1 Örneklerin taksonomik sınıflandırılmasına ait grafik

Şekil 1’de yer alan grafikte tek bir örnekteki taksonomik düzeyde (Filum-Tür) OTU (Operational Taxonomic Unit) sayıları gösterilmektedir. Alfa ve beta çeşitlilik analizlerinde bu sayılar esas alınmaktadır.

Tüm örnekler taksonomik olarak hasta bazında incelenmiş ve tür, cins, familya, takım, sınıf, filum ve domain olarak analizler neticesinde dairesel grafikler şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu grafiklere ait örnek aşağıda şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. Koroner arter ektazisi olan bir hastada saplanan bakterilerin takson düzeyinde oransal dağılımını gösteren interaktif kronagraf

Örnekler filum bazında incelenmiş olup toplam 11 farklı filum tespit edilmiştir. Bu filumlar ile ilgili filuma ait okunan DNA sayısı ve toplam DNA yüzdesi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 12 Filum bazında toplam okunan DNA sayısı

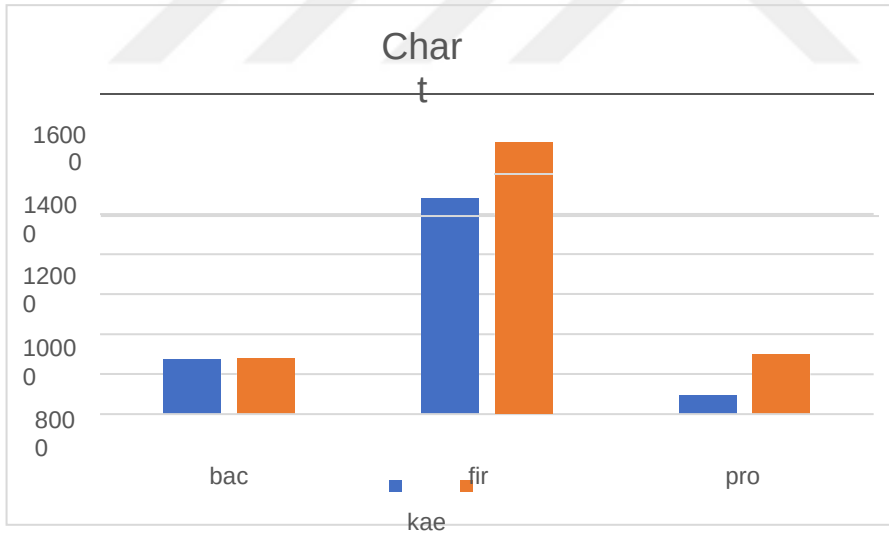
Filum	Toplam okunan DNA sayısı	Toplam DNA içerisindeki yüzde
Actinobacteria	3	%0
Bacteroidetes	118791	%17,907
Candidatus Melainabacteria	32	%0,009
Firmicutes	485777	%73,227
Fusobacteria	835	%0,126
Lentisphaerae	31	%0,005
Proteobacteria	56150	%8,464
Spirochaetes	315	%0,047
Synergistetes	28	%0,004
Tenericutes	835	%0,126
Verrucomicrobia	533	%0,08
Bilinmeyen	30	%0,005

Hasta ve kontrol grupları üç baskın filum olan bacteroidetes, firmicutes, proteobacteria açısından ayrı ayrı incelendi. KAE saptanan hastalarda normal koroner arter saptanan hastalara kıyasla proteobacteria ve firmicutes miktarında azalma göze çarpmaktadır.

Aşağıdaki tabloda hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı saptanan ilgili filumlara ait hasta başına saptanan ortalama DNA miktarları her iki grup için karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Tablo 13 Dominant saptanan filumlarda hasta ve kontrol grubunda okunan DNA sayısı

Filum	Ektazi grubunda okunan ortalama DNA sayısı	Normal koroner arterler grubunda okunan ortalama DNA sayısı
Bacteroidetes	2757,37	2785,37
Firmicutes	10775,742	13578,25
Proteobacteria	925,114	2971,375



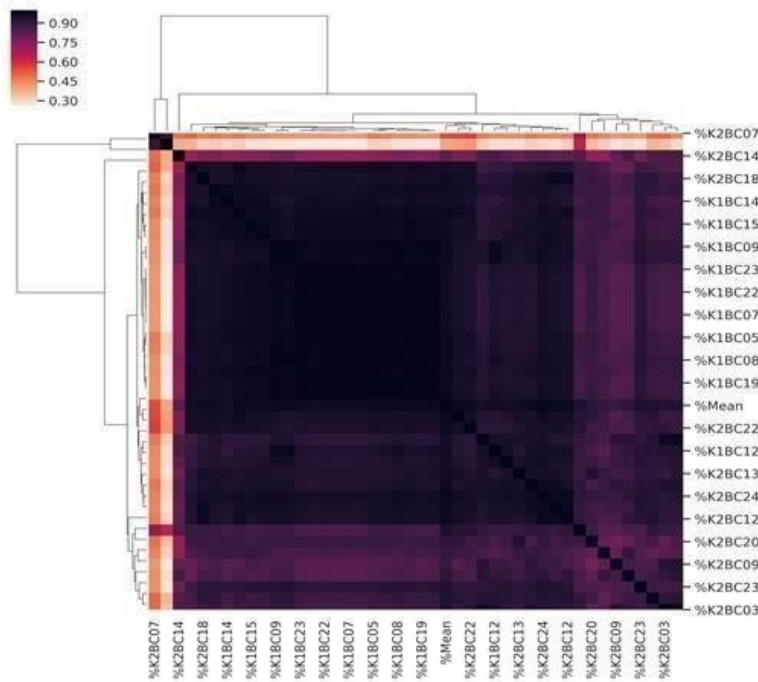
Şekil 3. Tablo 13'de yer alan verilerin sütun grafiği halinde gösterimi.

KAE saptanan ve normal koroner arterler saptanan hastalardaki filumlara ait okunan toplam DNA miktarları birbirleri arasında oranlandı. Bu durumda ektazi saptanan hastalarda kontrol grubuna kıyasla bacteroidetes/ proteobacteria ve firmicutes/proteobacteria artmış olduğu gözlemlendi. Aşağıda oranlara ait tablo gösterilmiştir.

Tablo 14 Ektazi ve normal koroner arterler saptanan hasta grubunda saptanan filumların birbirine oranı

	Ektazi	Normal Koroner Arterler
Firmicutes/ Bacteroidetes	3,907	4,874
Bacterioidetes/ Proteobacteria	2,98	0,937
Firmicutes / Proteobacteria	11,648	4,569

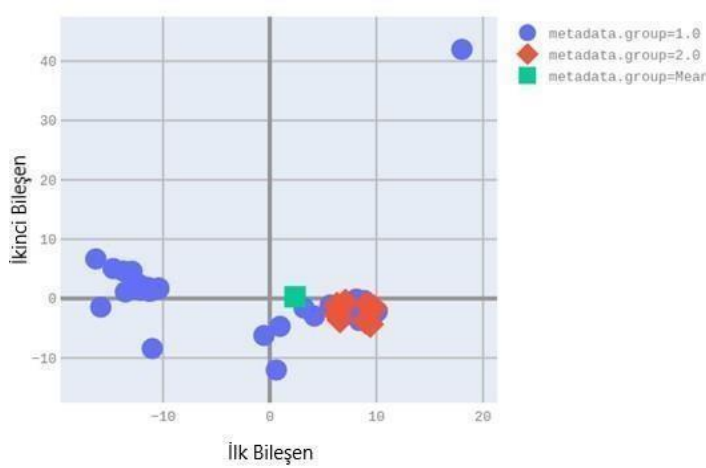
Gayta örneklerinin birbirlerine olan yakınlıkları, sahip oldukları çeşitlilik ve miktarlara göre analiz edilerek şekil 4 'te verildiği üzere dendogram oluşturulmuştur. Yakınlık hesabı için "Pearson" benzerlik hesaplanması ve tek bağlantı (Single-linkage) hiyerarşi kümeleme yöntemi kullanılmıştır. Şekil 4'te görüldüğü üzere, örneklerden biri "mean" olarak belirtilmiştir. Bu örnek, tüm operasyonel taksonomik birimlerin (OTU) ortalaması alınarak, yüzdesel olarak ifade edilmesiyle oluşturulmuş ve ortalama çeşitliliği temsil etmesi için eklenmiştir. Grafiğin yatay ve dikey ekseninde bulunan örneklerin diğer örnekler ile olan benzerlik oranı 0 ile 1 arasında olacak şekilde renklendirilmiştir. Benzerlik oranı yükseldikçe renk koyulaşır yani 1'e yaklaşır bunun tam tersi durumda ise örnekler birbirinden uzaklaşmaktadır. Bu analiz yapılırken örneklerin tüm seviyelerinde ki benzerlik oranları hesaplanır.



Şekil 4 Operasyonel taksonomik birimlere göre örneklerin benzerliklerinin gösterimi

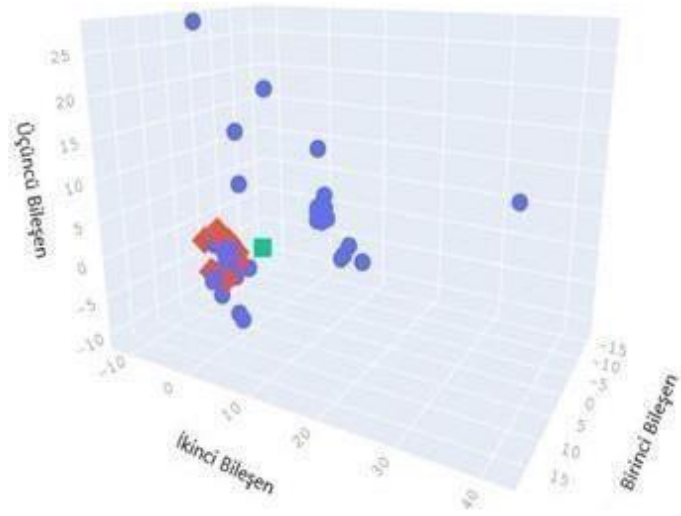
Şekil 4'te incelenen tüm örneklerin OTU düzeyinde benzerlik matrislerinin dendrogram ve heatmap gösterimleri yer almaktadır. Her bir örneğin diğer örneklerle benzerlik düzeyinin gösterimi hedeflenmiştir. Renk koyulaştıkça benzerlik artar, açıldıkça azalır. Bu şekilde çalışmanın genel dağılımını veya dağılımın homojenitesinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çok boyutlu verilerde değişkenler arasındaki korelasyon tespit etmek için maksimum varyansı bularak boyut indirgeme yöntemine dayanmakta olan pca analizi, verileri 2 veya 3 boyutlu düzlemlere indirgemeyi amaçlamaktadır. Bu sayede verilerde bulunan paternlerin gözlemlenmesi amaçlanmaktadır. PCA analizinin temel özelliği minimum değişken ile mümkün olduğunca fazla varyansın açıklanmasıdır. Bu analiz patern gözlemlenmek amacıyla verileri ve verilerin ait oldukları gruplar 3 boyutlu analiz edilmiştir. Aşağıda Şekil 6 ve 8 bu amaç doğrultusunda örneklerin bütün seviyelerde ve sadece cins seviyesinde temel komponent analizi yapılmıştır.



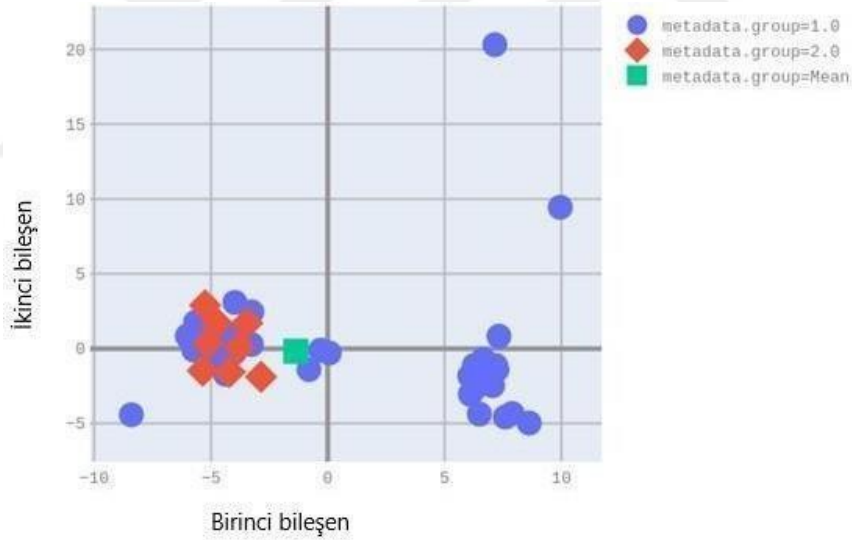
Şekil 5 Örneklerin Temel Komponent analiz (PCA) grafiği

Şekil 5’de KAE hastalarının ve kontrollerin tüm taksonlar düzeyinde 2 boyutlu PCA (temel komponent analiz) grafiği yer almaktadır. Mavi daireler hasta, kırmızı kareler kontrol örneklerini göstermektedir.



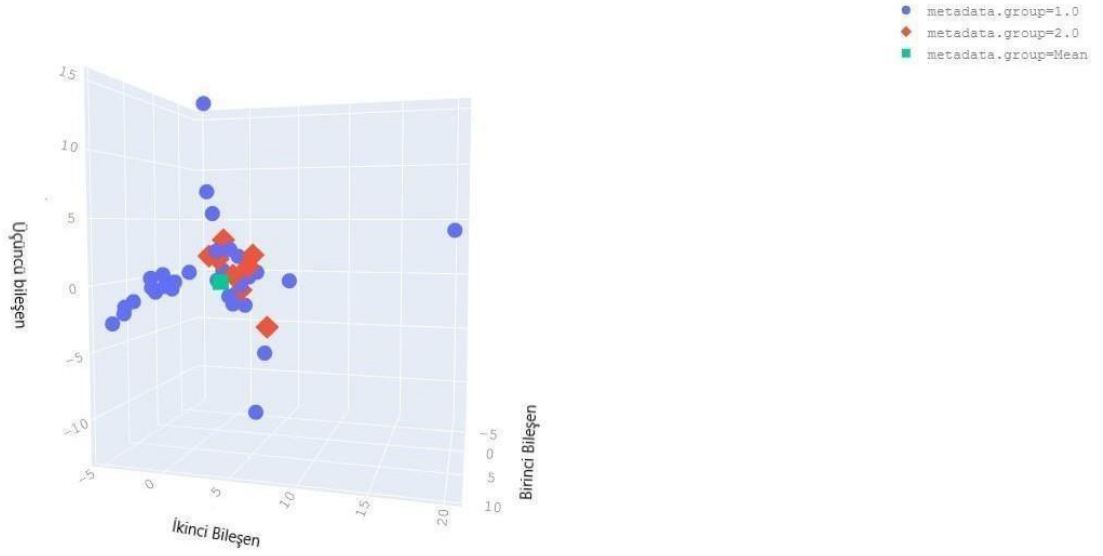
Şekil 6 Örneklerin 3 Boyutlu Temel Komponent analiz (PCA) grafiği.

Şekil 6’da KAE hastalarının ve kontrollerin tüm taksonlar düzeyinde 3 boyutlu PCA (temel komponent analiz) grafiği. Mavi daireler hasta, kırmızı kareler kontrol örneklerini göstermektedir.



Şekil 7 Örneklerin Cins Bazında Temel Komponent analiz (PCA) grafiği

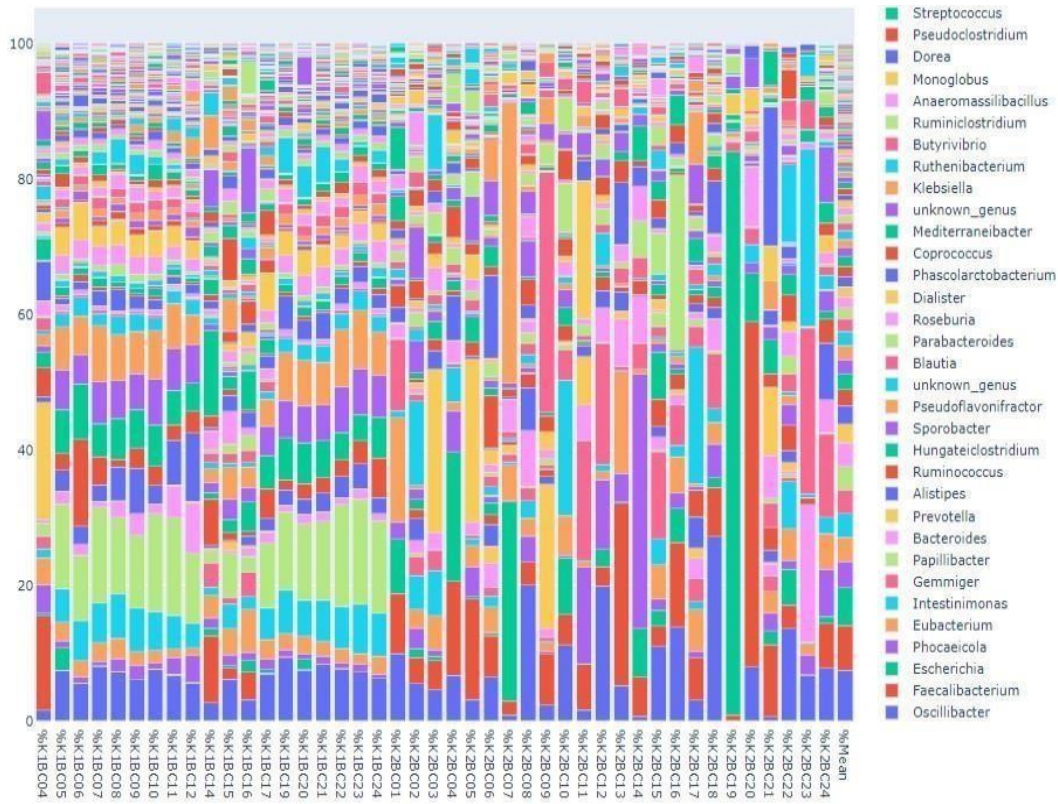
Şekil 7’de KAE hastalarının ve kontrollerin cins düzeyinde 2 boyutlu PCA (temel komponent analiz) grafiği yer almaktadır. Mavi daireler hasta, kırmızı kareler kontrol örneklerini göstermektedir.



Şekil 8 Örneklerin Cins Bazında 3 Boyutlu Temel Komponent analiz (PCA) grafiği

Şekil 8’de KAE hastalarının ve kontrollerin cins düzeyinde 3 boyutlu PCA (temel komponent analiz) grafiği yer almaktadır. Mavi daireler hasta, kırmızı kareler kontrol örneklerini göstermektedir.

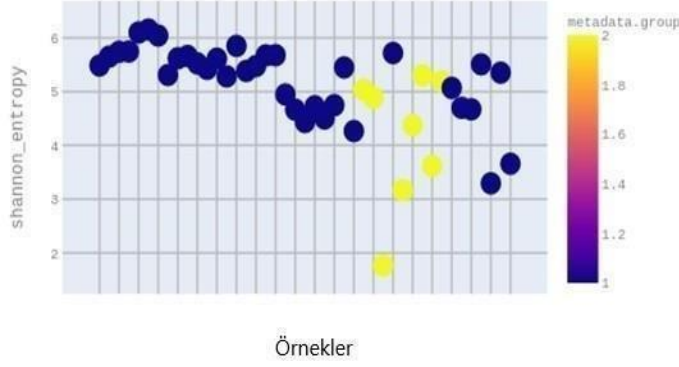
Alınan gayta örneklerinden yapılan cins bazında analizler neticesinde hasta ve kontrol popülasyonunda toplam 225 adet farklı tür bakteri saptanmıştır. Örneklerin cins seviyesinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktar grafiklerinin yüzdesel olarak gösterimini içeren grafik aşağıda sunulmuştur. Her cins farklı bir renk ile ifade edilmiştir.



Şekil 9. Örneklerin cins seviyesinde mikrobiyal komünite çeşitlilik ve miktarlarını yüzdesel olarak gösteren relatif abundance grafiği. Her renk farklı bir cinsi göstermektedir.

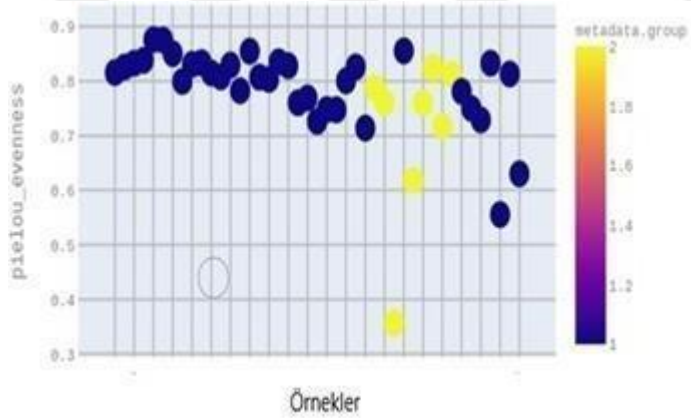
Alfa çeşitliliği, ekosistemdeki her bir örneğin kendi içerisindeki türlerin bulunma durumunu gösteren analizlere verilen genel addır. Alfa çeşitliliğinde örneklerin kendi içerisinde bulunan organizmalara göre mikrobiyom dağılımını gösteren shannon entropy diversity Şekil 11 de görülmektedir. Bu grafikte bahsi geçen dağılım gösterilirken örneklerin o gruplara ait özellikleri ile beraber bolluk oranları yani abundancalarını gösterilmektedir. Şekil 12 de ise şekil 11'nin yanında örneklerde ki organizmaların eşit dağılım oranları gösterilmektedir. Bir başka şekilde ifade etmek gerekirse y ekseninde sıfıra yakın olan örnekte bulunan organizmaların eşit dağılım oranı düşük yani o örnekte dominant bir şekilde bir organizmanın olduğuna işaret etmektedir. Şekil 13 ise örnekte bulunan organizmaların çeşitliliğini yani örneğin filogenetik çeşitliliğini göstermekte olup oranı daha yüksek olan

örneklerde diğer örneklerle nazaran takson seviyesinde çeşitlilik oranının daha yüksek olduğu gösterilmektedir.



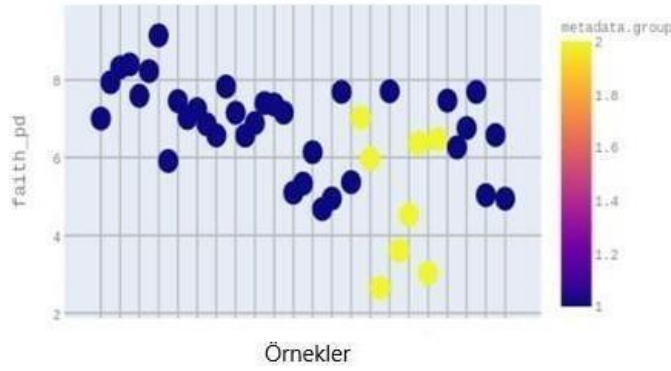
Şekil 10 Şanon çeşitlilik indeksine göre örneklerin durumları

Şekil 10’da örneklerin kendi içlerindeki sayısal zenginliği gösteren alfa çeşitlilik (alfa diversity) grafiği (Shanon indeksine göre) yer almaktadır. Mavi renk KAE olan hastaları, sarı renk ise normal koroner arterler saptanan hastaları göstermektedir.



Şekil 11 Dağılım (Evenness) indeksine göre örneklerin durumları

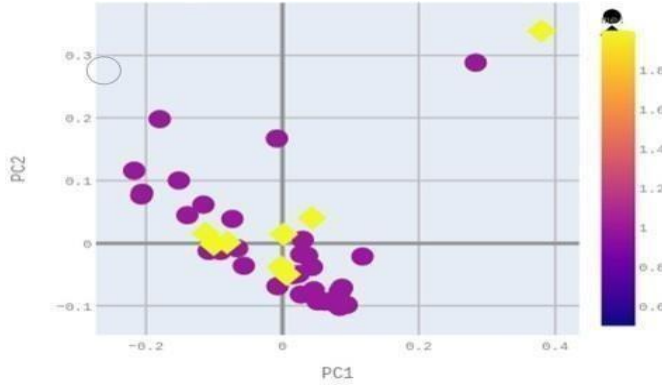
Şekil 11’de örneklerin kendi içlerindeki mikrobiyal dağılımı gösteren alfa çeşitlilik (alfa diversity) grafiği (Pielou Evenness indeksine göre) yer almaktadır. Mavi renk KAE olan hastaları, sarı renk ise normal koroner arterler saptanan hastaları göstermektedir.



Şekil 12 Örneklerin filogenetik çeşitlilik indeksine göre durumları

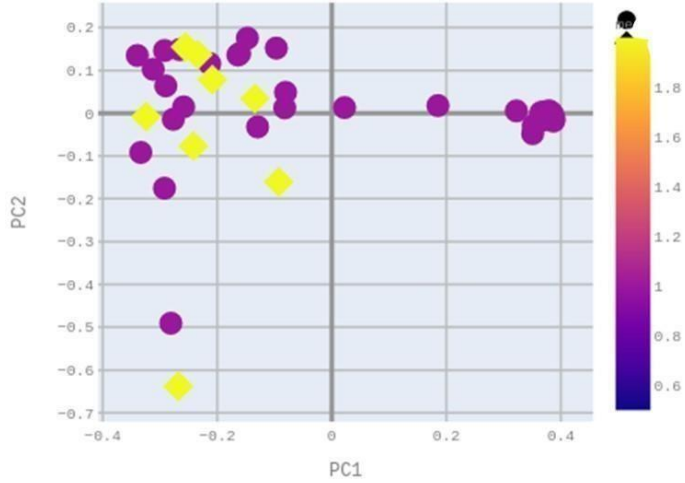
Şekil 12’de örneklerin kendi içlerindeki filogenetik dağılımı gösteren alfa çeşitlilik (alfa diversity) grafiği (Faith pd indeksine göre) yer almaktadır. Mavi renk KAE olan hastaları, sarı renk ise normal koroner arterler saptanan hastaları göstermektedir.

Beta çeşitlilik analizinin temel amacı ise örneklerin birbirleri içinde ve bulundukları gruplara göre diğer gruplar ile karşılaştırılarak gruplar veya örnekler arası yapısal durumu gözlemlenmektedir. Bunun için genel olarak örneklerin ait oldukları organizmalar ile de karşılaştırılması amaçlanıp temel koordinat analiz yani (Principal Coordinate Analysis) PCoA yapılmıştır. PCoA analizlerinde temel bileşenler analizinden (PCA) farklı olarak örneklerle ait olan organizmalarının birbiri arasındaki uzaklıkları hesaba katılmaktadır. Bunun yanında örneklerin ait oldukları gruplarda bu analizin bir başka ayağını oluşturmaktadır. PCoA analizleri aşağıdaki grafiklerde Weighted-unifrac ve Bray-curtis analizleri ile yapılmıştır. Bray-Curtis PCoA analizi örneklerdeki organizmaların oranları dikkate alarak ortak paylaşılan organizmaların bulunma hesabına dayalı bir istatistik kullanılarak oluşturulmuştur. Diğer yandan Weighted-unifrac ise örneklerin içerisindeki organizmalara ait genomların sekansları ile bir filogenetik ağaç oluşturmaya yönelik uzaklık hesabını ve organizmaların bulunma oranları birlikte analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara ait grafikler aşağıda sunulmuştur.



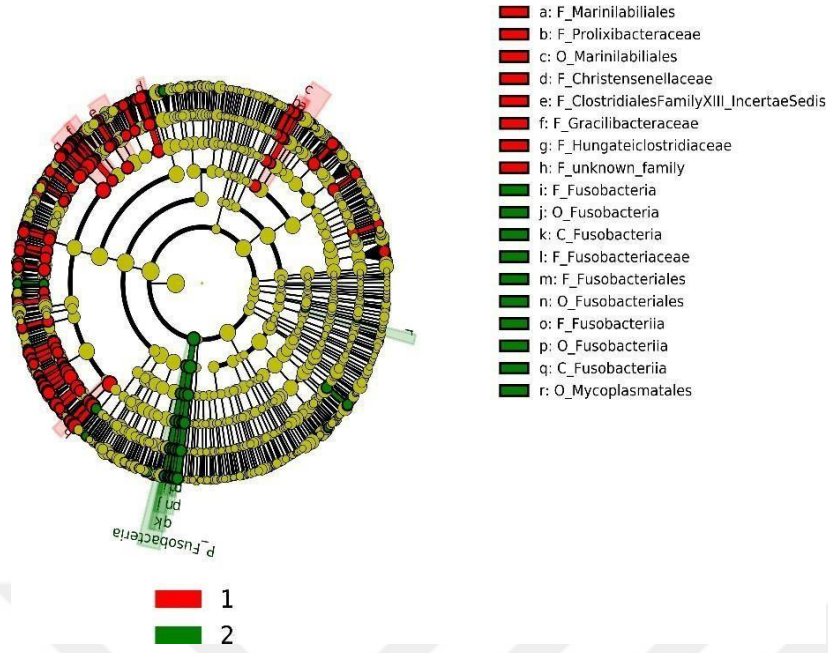
Şekil 13 Weighted Unifrac uzaklık indexine göre 2 Boyutlu PCoA Analizi

Şekil 13'te örneklerdeki toplam orantısal yoğunluğu ve taksonların filogenetik ilişkisini gösteren beta çeşitlilik (beta diversity) grafiği (Weightred Unifrac distance göre) yer almaktadır. Mor renk KAE olan hastaları, sarı renk ise normal koroner arterler saptanan kontrolleri göstermektedir.



Şekil 14 Bray-Curtis uzaklık indeksine göre 2 Boyutlu PCoA Analizi

Şekil 14'te örneklerdeki toplam orantısal yoğunluğu ve her bir taksonun yoğunluğunu gösteren beta çeşitlilik (beta diversity) grafiği (Bray-Curtis benzersizlik indeksine göre) yer almaktadır. Mor renk KAE olan hastaları, sarı renk ise normal koroner arterler saptanan kontrolleri göstermektedir.



Şekil 15. LEFSE analizi ile KAE hastaları ile ilişkili bakteri taksonlarını gösteren klodogram

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda KAE grubu ile normal koroner arterler saptanan grup kıyaslandığında iki grup arasında yaş, magnezyum seviyeleri, statin tedavisi almayan hastalarda LDL ve total kolesterol seviyeleri, cinsiyet, sigara açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca KAE gurubunda “Firmicutes”/”Bacteroidetes” oranında azalma saptandığı tespit edilmiştir.

RCA %40 oranında en sık tutulan damar olup bunu %34 tutulum ile CX, %29 tutulum ile LAD (sol ön inen arter) takip etmiştir (22). LM’de ektazi oldukça nadirdir (35,36). Bizim çalışmamızda da en sık tutulan damar %56,4 oranla RCA olup bunu %5,1 oranla CX ve %2,1 oranla LAD ve LMCA izlemektedir. Damar tutulum oranlarına kıyasla elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumlu görünümündedir.

KAE risk faktörleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar KAE ile KAH risk faktörleri arasından sıkı bir ilişki olduğunu ifade etmektedir. Aksu ve arkadaşları koroner anjiyografi uygulanan 12514 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve %78 hastanın erkek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu veriden yola çıkarak erkek cinsiyetin KAE gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (157). Bizim çalışmamızda da ektazi saptanan hastaların %82,1’i erkek olarak saptanmış p değeri %0.02 saptanarak istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bales ve arkadaşları sigara içiminin KAE gelişimi açısından risk faktörü olduğunu yaptıkları çalışmada ileri sürmüşlerdir (158). Bizim çalışmamızda KAE ve normal koroner arterleri olan hastalar sigara içimi açısından kıyaslanmıştır ve p değeri 0.048 olarak hesaplanarak istatistiki açıdan anlamlı bir fark olduğu izlenmiştir.

Yapılmış olan çalışmalar neticesinde enflamasyonun KAE gelişiminde büyük bir rol üstlendiği hipotezi öne sürülmüştür (159). İzole KAE olan hastalarda enflamatuvar belirteçlerin artmış olduğu saptanarak bu hipotez güçlendirilmiştir. Trombosit / lenfosit (PLO) oranı ve nötrofil/lenfosit (NLO) oranı günlük pratikte kullanılmaya başlanan ve enflamasyonun belirlenmesinde prognostik öneme sahip olduğu saptanan belirteçlerdir. Yapılan çalışmalar neticesinde çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda enflamatuvar sürecin bir göstergesi olarak saptanmıştır (160,161). Kocaman ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada KAE olan hastaların normal koroner arter saptanan hastalara kıyasla daha yüksek lökosit, monosit ve nötrofil oranlarına sahip olduklarını göstermişlerdir (162). Kundi ve arkadaşları ise 110 KAE olmak üzere 330 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir.

Neticesinde PLO, lenfosit ve nötrofil sayısının KAE olan hastalarda artmış olduğunu saptamışlardır (163). Yalçın ve arkadaşları 198 KAE olan hastayı inceledikleri çalışmalarında NLO'nun KAE olan hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır (164). Bu konuda Sarlı ve arkadaşları yapmış oldukları başka bir çalışmada izole KAE olan hastalarda NLO'nun artmış olduğunu saptamışlardır (165). Balta ve arkadaşları ise 181 hastayı inceleyip hastaları normal koroner arterler, KAE ve KAE ile KAH birlikte olan hastalar olarak üç farklı gruba ayırarak NLO açısından incelemişlerdir. Neticesinde NLO'nun KAE olan hastalarda artmış olduğunu saptamışlardır (166). Bizim çalışmamızda ise KAE ve normal koroner arterlere sahip hastalar tüm bu enflamatuvar belirteçler açısından kıyaslandığında gruplar arası lökosit, monosit, lenfosit, trombosit, PLO ve NLO oranları açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan eş zamanlı antienflamatuvar etkileri bulunan statin grubu ilaçların KAE tedavisinde kullanımının hastalarda enflamasyonu baskıladığını iddia eden çalışmalar mevcuttur. Fan ve arkadaşları KAE tanısı olan 217 hastaya oral rosuvastatin tedavisi başlamışlardır. Bu hastaların 6 aylık tedavi rejimleri sonucunda başlangıç değerlerine kıyasla IL6 ve hs-CRP değerlerinin istatistiki olarak anlamlı şekilde düştüğünü saptamışlardır (167). Farklı bir alt grup analizi yapılarak statin tedavisi almayan hastalar nötrofil, NLO ve PLO açısından incelendiğinde her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak enflamasyonun daha özgül belirteçleri olan IL6, TNF alfa, hs-CRP gibi belirteçleri çalışmamış olmamız bu çalışmanın başlıca kısıtlılıklarından biri olarak sayılabilir.

Magnezyum (Mg) hücre içi en önemli minerallerden biri olup kardiyak ve damar işlevlerinin düzenlenmesinde hayati önem arz etmektedir. Yolcu ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında KAE olan grupta Mg seviyelerinin KAH ve normal koroner arter saptanan hastalara oranla artmış olduğunu belirtmişlerdir (168). Bizim çalışmamızda ise ektazi saptanan hastalarda serum Mg seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.027$). Elde ettiğimiz bu bulgu bir önceki çalışma ile çelişmektedir. Magnezyum serum seviyelerinde ki azalma damar duvarında anormal hücresel büyüme, enflamasyon, fibrozis ve kasılmaya yol açarak damar duvarında yeniden şekillenmeye neden olmaktadır (169,170). Bu açıdan değerlendirildiğinde bizim bulgularımızın hastalığın fizyopatolojisini de açıklaması nedeniyle daha doğru olduğu kanaatindeyiz.

Literatürde hipertansiyon ile KAE arasında bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Yang ve arkadaşları koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi çekilen 1400 erişkini retrospektif olarak incelemelerinin neticesinde hipertansiyon KAE ile ilişkili olabileceği fikrini ortaya atmışlardır (171). Markiz ve arkadaşları da sistemik hipertansiyonun KAE ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (48). Bizim çalışmamızda olgular hipertansiyon açısından istatistiki olarak incelendiğinde p değeri 0,145 olarak saptanmış ve iki grup açısından anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Yang ve arkadaşları koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi çekilen 1400 erişkini retrospektif olarak incelemelerinin neticesinde hipertansiyonun yanı sıra hiperlipidemisinin de KAE ile ilişkili olabileceği fikrini ortaya atmışlardır (171). Sudhir ve arkadaşları koroner anevrizma ile plazma lipoproteinleri arasında ilişki olabileceği fikrini yaklaşık 20 yıl önce ortaya atmışlardır. Ailesel kolesterol yüksekliği olan hastalarda normal kan kolesterol seviyesi olan hastalara kıyasla daha yüksek oranda ektazi sıklığının olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda ektazinin düşük HDL kolesterol ve yüksek LDL kolesterol ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (27). Baman ve arkadaşları 276 KAE'li hastayı incelemiş ve hiperlipidemisinin güçlü bir uzun dönem mortalite belirteci olduğunu tespit etmişlerdir (156). Qin ve arkadaşları hiperlipidemi ve KAE ilişkisini tespit etmek amaçlı yapmış oldukları çalışmada serum trigliserit ve HDL/LDL kolesterol oranının KAE olan grupta daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bunun KAE gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu, dislipidemisinin KAE gelişim mekanizmasında önemli rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir (172). Bizim çalışmamızda ektazi ve normal koroner arterler grubu HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol açısından kıyaslanmış ve literatürden farklı olarak iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Hiperlipidemi öyküsü antihiperlipidemik tedavi alması ya da herhangi bir zamanda bakılan açlık lipit profilinde LDL kolesterolün 160 mg/dl veya total kolesterol seviyesinin 240 mg/dl veya trigliserit seviyesinin 160 mg/dl üzerinde tespit edilmesi olarak belirlendi. KAE olan hastaların %38,5'unda hiperlipidemi öyküsü önceden mevcut olup bu hastalar statin tedavisi almakta idi. Bu hastaların ölçülen serum lipit profil seviyeleri medikal tedavi altında olan değerler olması nedeniyle düşük saptanmasından dolayı gruplar arası lipit profili açısından istatistiki anlamlı fark saptanmamış olabileceği düşünüldü. Farklı bir alt grup analizi yapılarak statin tedavisi almayan hastalar HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol açısından tekrardan incelendiğinde KAE grubunda kontrol grubuna kıyasla LDL ($p = 0.008$), total kolesterol ($p = 0.011$) değerleri daha düşük saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu bulgu

literatürde yer alan çalışmalar ile çelişmektedir. Bağırsak mikrobiyotası serum lipit düzeyleri ile ilişki içerisinde. Diyetle alınan lifli içerik mikrobiyota tarafından kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülmektedir. Kolon mukozası, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokuda bulunan bu reseptör insan vücudunda en fazla bulunan kısa zincirli yağ asitleri olan propiyonat, bütirat ve asetat tarafınan aktive edilmektedir. Bu nedenle KZYA periferik dokuda enerji metabolizmasında aktif rol oynadığı öne sürülmüştür (149,150). Firmicutes ve fusobacteria ile LDL kolesterol arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda LDL kolesterol seviyesinin Cyanobacteria ve Lentisphaerae ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bizim taramamız neticesinde literatürde koroner arter ektazisi ile bağırsak mikrobiyotası ilişkisini içeren çalışma bulunmamaktadır. Tek bir çalışmada Chlamydiae filumuna tabi chlamydia pneumoniae isimli bakterinin koroner arter ektazisi ile olan ilişkisi saptanmıştır (173). Bizim aldığımız dışkı örneklerinde ise Chlamydiae filumu KAE ve kontrol grubunda saptanmamıştır.

16 s RNA teknolojisindeki gelişmeler neticesinde mikrobiyota içeriğindeki birtakım değişimlerin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Mikrobiyatanın firmicutesen bacteroidetes lehine değişmesinin bazı kardiyovasküler hastalıklara yol açan risk faktörleri ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Altta yatan mekanizma hala tam olarak anlaşılamamasına rağmen mikrobiyota içeriğinde firmicutes/bacteroidetes oranındaki azalmanın konağa pozitif yönde etkisi olabileceği öne sürülmektedir. Bu değişimin antienflamatuar etki ile bağırsak bütünlüğünü korumada fayda sağlayarak etki gösterdiği fikri de ortaya atılmıştır (174). Başka bir hayvan deneyinde farelerde oranındaki Firmicutes/Bacteroidetes azalışın ise artmış diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). Bizim hastalarımızda KAE olan hastalar da Firmicutes/Bacteroidetes oranından azalma saptanmış olmasına rağmen gruplar diyabet açısından karşılaştırılmış her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p 0.214).

Obezite kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışma neticesinde gösterilmiştir ki mikrobiyatada ‘‘Firmicutes’’ lehine dengesizlik olması artmış obezite riski ile ilişkidir. Bu dengesizlik insanlarda ve farelerde ‘‘obezitenin bakteriyel imzası’’ olarak adlandırılmıştır. Yapılan bir çalışmada Firmicutes/Bacteroidetes oranında artmanın obezite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (176). Çin tıbbında aktif olarak obezite tedavisinde kullanılan berberine isimli molekülün etkisini firmicutes miktarını azaltıp dominansı bacteroidetes lehine değiştirerek etki ettiğini ifade eden bir çalışma mevcuttur

(177). Bizim çalışmamızda Firmicutes/ Bacteroidetes oranında KAE grubunda azalma saptanmıştır ancak obezite yönünden gruplar kıyaslanmış ve istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Bakteriyal disbiyozis neticesinde oluşan nitrojen bileşenlerinin aşırı üretimi bağırsak epitelyal tight junctionlarda hasara neden olabilmektedir. Bu hasar neticesinde bakteriyel DNA ve üremik toksinler sistemik dolaşıma geçerek enflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan patoloji de sistemik bir enflamasyondur. Aterosklerotik plaklarda ve eş zamanlı konakların mikrobiyatasında yapılan incelemeler neticesinde bu hastalarda ateroskleroz gelişiminde özellikle ‘‘Proteobacteria’nın’’ sorumlu olabileceği önceki çalışmalar neticesinde ileri sürülmüştür (95). Başka yapılan bir çalışmada ise aterosklerotik plaklarda ‘‘Proteobacteria’’ miktarının artmış olduğu ‘‘Firmicutes’’ miktarında ise azalma olduğu tespit edilmiştir (95). Ayrıca koroner arter hastalığına sahip 39 Japon hasta üzerinde yapılan incelemede bu hastalarda ‘‘Firmicutes/Bacteroidetes’’ oranında artış saptanmıştır (178). KAE etiyolojisinde koroner arter hastalığı mevcuttur. Bazı kaynaklarda KAE KAH’ın bir alt grubu olarak ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda KAE olan hastalarda ‘‘Proteobacteria’’ miktarında azalış ve ‘‘Firmicutes/’’Proteobacteria’’ oranında artış, ‘‘Firmicutes/Bacteroidetes’’ miktarında azalış olması literatürdeki bulgular ile çelişmektedir.

Yapılan bir başka çalışmada vejeteryan insanlarda ‘‘Firmicutes/Bacteroidetes’’ oranının azalmış olduğu saptanmıştır (179). Kolesterol, basit karbonhidratlar ve doymuş yağ asidinden zengin beslenen kişilerin bağırsak florasında ‘‘Firmicutes’’ baskınlığı olduğu ve düşük kalorili diyet ile kilo verilmesi neticesinde obez kişilerde bu baskınlığın yerini ‘‘Bacteroidetese’’ bıraktığı klinik çalışmalar neticesinde gösterilmiştir (128). Bizim çalışmamızda hastaları diyet ve olası vejeteryanlık yönünden sorgulamamış olmamız, olası diyet alışkanlıklarının mikrobiyata üzerindeki etkilerini inceleme şansımızı ortadan kaldırmıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak birçok kardiyovasküler hastalık ve buna neden olabilecek risk faktörlerinin etiyolojisinde sorumlu olabileceği öne sürülen bağırsak mikrobiyatası ve ‘‘Firmicutes/Bacteroidetes’’ oranındaki azalış bizim çalışmamızda da KAE ile ilişkili olarak saptanmıştır. KAE grubunda LDL ve total kolesterol seviyelerinde azalma ise istatistik olarak anlamlı saptanmıştır. Bu konuda mikrobiyatanın tür bazında analizi de içeren geniş hasta popülasyonuna ait verilerin incelendiği retrospektif büyük analizlere ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz..

ÖZET

KORONER ARTER EKTAZİSİ İLE BAĞIRSAK MİKROBİYATASI VE SERUM LİPİT PROFİLİNİN İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: İnsan vücudunda yer alan mikrobiyal ekosistem ve bu ekosistemin ürettikleri ürünler mikrobiyata olarak adlandırılır. Bağırsak mikrobiyatası tüm ekosistem içerisinde tanımlanmış en büyük ailelerden biridir. Ortalama 10^{14} bireye sahiptir. Genom sekanslama teknolojisinde yaşanan gelişmeler mikrobiyatanın araştırılması için mükemmel zemin oluşturmuştur

Anjiyografik olarak koroner arterin bir bölümünün komşu normal kabul edilen koroner arter çapına göre tıkalı lezyon olmaksızın 1,5 kat ve daha fazla genişlemesi koroner arter ektazisi (KAE) olarak adlandırılmaktadır. Tanısal amaçlı koroner anjiyografi sıklığının artmasıyla birlikte kardiyoloji uzmanlarının günlük pratikte sık karşılaştığı hastalıklardan biri haline gelmiştir. KAE dislipidemi ilişkisi tam olarak ortaya konulamamış olsa da araştırmacılar bu ilişkiyi konu edinen çalışmalar yapmışlardır. Bağırsak mikrobiyatası ve KAE arasında literatürde bizim taramamız neticesinde daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle KAE ile serum lipit profili ve bağırsak mikrobiyatası ilişkisinin araştırılmasını amaçlayan bu çalışmanın tarafımızca yapılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Etik kurul onayını takiben geçmişe dönük 1 yıl içerisinde merkezimizde koroner arter hastalığı şüphesiyle çeşitli testler sonucunda girişimsel koroner anjiyografi uygulanıp koroner arter ektazisi tanısı alan ve normal koroner saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aydınlatılmış onam alınmasını takiben steril kaplarda gayta örnekleri alınıp -80 santigrad derecelik soğuk dolapta uygun şekillerde muhafaza edildi. Geçmiş 1 yıl içerisinde kliniğimizde yatışı olan ve yatış esnasında rutin bakılan plazma lipit profili de eş zamanlı kayıt edildi. Hedeflenen hasta popülasyonuna ulaşılmasını takiben örnekler çalışıldı.

Bulgular: Araştırmamızda KAE grubu ile normal koroner arterler saptanan grup kıyaslandığında iki grup arasında yaş (p 0,02), magnezyum seviyeleri (0,027), statin tedavisi almayan hastalarda LDL (p 0,008) ve total kolesterol seviyeleri (p 0,011), cinsiyet (p 0,02), sigara (p 0,048) açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca KAE grubunda ‘‘Firmicutes’’/‘‘Bacteroidetes’’ oranında azalma saptandığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Bağırsak mikrobiyatasında meydana gelen Firmicutes/ Bacteroidetes oranında azalma ve LDL ile total kolesterol seviyelerinde azalma KAE ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ektazi, Mikrobiyata, lipit.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ARTERY ECTASIA AND BOTTOM MICROBIOTA AND SERUM LIPID PROFILE

Introduction and Aim: The microbial ecosystem in the human body and the products produced by this ecosystem are called microbiota. The gut microbiota is one of the largest families identified in the entire ecosystem. It has an average of 10^{14} individuals. Advances in genome sequencing technology have provided the perfect basis for investigating the microbiota.

Coronary artery ectasia (CAE) is defined as the enlargement of a portion of the coronary artery angiographically 1.5 times greater than the adjacent normal coronary artery diameter without an obstructing lesion. With the increase in the frequency of diagnostic coronary angiography, it has become one of the diseases that cardiologists encounter frequently in daily practice. Although the relationship between CAE and dyslipidemia has not been fully demonstrated, researchers have conducted studies on this relationship. As a result of our search in the literature, no previous study was found between intestinal microbiota and CAE. For this reason, we aimed to conduct this study, which aims to investigate the relationship between CAE and serum lipid profile and intestinal microbiota.

Method: After the ethics committee approval, interventional coronary angiography was performed in our center within 1 year retrospectively as a result of various tests with the suspicion of coronary artery disease and patients with a diagnosis of coronary artery ectasia and a normal coronary artery were included in the study. Following the informed consent, stool samples were taken in sterile containers and stored in a cold cabinet at -80 degrees Celsius. Plasma lipid profile, which was hospitalized in our clinic in the past 1 year and routinely checked during hospitalization, was also recorded simultaneously. After reaching the targeted patient population, samples were studied.

Results: In our study, when the CAE group and the group with normal coronary arteries were compared, statistically significant difference was found in terms of age ($p=0,02$), magnesium levels ($p=0,027$), LDL in patients not receiving statin therapy ($p=0,008$) and total cholesterol levels ($p=0,011$), gender ($p=0,02$), cigarette ($p=0,048$). In addition, it was determined that there was a decrease in the rate of "Firmicutes"/"Bacteroidetes" in the CAE group.

Conclusion: A decrease in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in intestinal microbiota and a decrease in LDL and total cholesterol levels may be associated with CAE.

Keywords: Ectasia, Microbiota, lipid.

KAYNAKLAR

- 1) J.R. Marchesi, J. Ravel, The vocabulary of microbiome research: a proposal, *Microbiome* 3 (2015) 31.
- 2) Zhernakova, A.; Kurilshikov, A.; Bonder, M.J.; Tigchelaar, E.F.; Schirmer, M.; Vatanen, T.; Mujagic, Z.; Vila, A.V.; Falony, G.; Vieira-Silva, S.; et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016, 352, 565–569. [CrossRef]
- 3) Falony, G.; Joossens, M.; Vieira-Silva, S.; Wang, J.; Darzi, Y.; Faust, K.; Kurilshikov, A.; Bonder, M.J.; Valles-Colomer, M.; Vandeputte, D.; et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016, 352, 560–564. [CrossRef]
- 4) Aagaard, K.; Stewart, C.J.; Chu, D. Una destinatio, viae diversae: Does exposure to the vaginal microbiota confer health benefits to the infant, and does lack of exposure confer disease risk? *EMBO Rep.* 2016, 17, 1679–1684.
- 5) Wang, J.; Thingholm, L.B.; Skiecevičiune, J.; Rausch, P.; Kummén, M.; Hov, J.R.; Degenhardt, F.; Heinsen, F.-A.; Rühlemann, M.C.; Szymczak, S.; et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat. Genet.* 2016, 48, 1396–1406
- 6) Bonder, M.J.; Kurilshikov, A.; Tigchelaar, E.F.; Mujagic, Z.; Imhann, F.; Vila, A.V.; Deelen, P.; Vatanen, T.; Schirmer, M.; Smekens, S.P.; et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat. Genet.* 2016, 48, 1407–1412
- 7) Chen, L.; Wilson, J.E.; Koenigsnecht, M.J.; Chou, W.-C.; Montgomery, S.A.; Truax, A.D.; Brickey, W.J.; Packey, C.D.; Maharshak, N.; Matsushima, G.K.; et al. NLRP12 attenuates colon inflammation by maintaining Nutrients 2020, 12, 79 17 of 32 colonic microbial diversity and promoting protective commensal bacterial growth. *Nat. Immunol.* 2017, 18, 541–551.
- 8) David, L.A.; Maurice, C.F.; Carmody, R.N.; Gootenberg, D.B.; Button, J.E.; Wolfe, B.E.; Ling, A.V.; Devlin, A.S.; Varma, Y.; Fischbach, M.A.; et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014, 505, 559–563.
- 9) De Filippo, C.; Cavalieri, D.; Di Paola, M.; Ramazzotti, M.; Poullet, J.B.; Massart, S.; Collini, S.; Pieraccini, G.; Lionetti, P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 14691–14696.
- 10) Modi, S.R.; Collins, J.J.; Relman, D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Investig.* 2014, 124, 4212–4218

- 11) Maier, L.; Pruteanu, M.; Kuhn, M.; Zeller, G.; Telzerow, A.; Anderson, E.E.; Brochado, A.R.; Fernandez, K.C.; Dose, H.; Mori, H.; et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018, 555, 623–628
- 12) M. Knip, H. Siljander, The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus, *Nat. Rev. Endocrinol.* 12 (2016) 154e167
- 13) Alkasir, R. et al. Human gut microbiota: The links with dementia development. *Protein Cell.* 8, 90–102 (2017)
- 14) Chung, H.; Pamp, S.J.; Hill, J.A.; Surana, N.K.; Edelman, S.M.; Troy, E.B.; Reading, N.C.; Villablanca, E.J.; Wang, S.; Mora, J.R.; et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell* 2012, 149, 1578–1593
- 15) Pickard, J.M.; Zeng, M.Y.; Caruso, R.; Núñez, G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol. Rev.* 2017, 279, 70–89. [CrossRef]
- 16) Wahlström, A.; Sayin, S.I.; Marschall, H.-U.; Bäckhed, F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab.* 2016, 24, 41–50. [CrossRef]
- 17) Spanogiannopoulos, P.; Bess, E.N.; Carmody, R.N.; Turnbaugh, P.J. The microbial pharmacists within us: A metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, 14, 273–287
- 18) Fung, T.C.; Olson, C.A.; Hsiao, E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017, 20, 145–155. [CrossRef] [PubMed] *Nutrients* 2020, 12, 79 18 of 32
- 19) Yan, J.; Herzog, J.W.; Tsang, K.; Brennan, C.A.; Bower, M.A.; Garrett, W.S.; Sartor, B.R.; Aliprantis, A.O.; Charles, J.F. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016, 113, E7554–E7563. [CrossRef] [PubMed]
- 20) Schroeder, B.O.; Bäckhed, F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* 2016, 22, 1079–1089. [CrossRef] [PubMed]
- 21) The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease Marco Busnelli , Stefano Manzini and Giulia Chiesa . Received: 18 November 2019; Accepted: 24 December 2019; Published: 27 December 2019
- 22) Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J.* 1985 Oct;54(4):392-5.
- 23) Yamagishi, M., Y. Yasumura, and K. Bando, A giant aneurysm in coronarypulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart*, 2000. 84(4): p. 364
- 24) Katoh, T., et al., Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm: two case reports. *Vascular*, 1999. 7(4): p. 470-472.

- 25) Boles, U., et al., Coronary artery ectasia: remains a clinical dilemma. *Coronary artery disease*, 2010. 21(5): p. 318-320.
- 26) Crawley, P.D., et al., Giant coronary artery aneurysms: review and update. *Texas Heart Institute Journal*, 2014. 41(6): p. 603-608.
- 27) Sudhir, K.; Ports, T.A.; Amidon, T.M.; Goldberger, J.J.; Bhushan, V.; Kane, J.P.; Yock, P.; Malloy, M.J. Increased Prevalence of Coronary Ectasia in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 1995, 91, 1375–1380.
- 28) Jones BV, et al. Functional and comparative meagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13580–13585. doi: 10.1073/pnas.0804437105
- 29) Shadwick, R.E., Mechanical design in arteries. *Journal of Experimental Biology*, 1999. 202(23): p. 3305-3313
- 30) Mann, D.L., et al., Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2014: Elsevier Health Sciences
- 31) Libby P, Bonow O, Mann , Zipes D.P . Braunwald's Heart Disease.2008:988
- 32) Devabhaktuni, S., et al., Coronary artery ectasia-a review of current literature. *Current cardiology reviews*, 2016.
- 33) Manginas, A. and D.V. Cokkinos, Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *European heart journal*, 2006. 27(9): p. 1026-1031.
- 34) Demopoulos, V.P., et al., The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart*, 1997. 78(2): p. 136-141.
- 35) Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, et al. Clinical expression of coronary artery ectasia.*JCardiovascMed(Hagerstown)*2007;8:815–20
- 36) Bermudez E, Lopez Palop R, Lozano Martinez-Luengas I, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics.*Rev Esp Cardiol* 2003;56:473-479.
- 37) Genda A, Nakayama A, Shimizu M, et al. Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987;66:29-36
- 38) Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. *Am J Cardiol*. 1963 Feb;11:228-37.
- 39) Sorrell, V., M. Davis, and A. Bove, Origins of coronary artery ectasia. *The Lancet*, 1996. 347(8995): p. 136-137.
- 40) Krolick, M.A., W.J. Bugni, and J.W. Walsh, Coronary artery aneurysm formation following directional coronary atherectomy. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*, 1992. 27(2): p. 117-121.
- 41) Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-138

- 42) Boztosun B, Günes Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2005;33:356-359.
- 43) England, J., Herbicides and coronary ectasia. *The Medical journal of Australia*, 1981. 2(5): p. 260.
- 44) Dendramis, G., et al., Relationship between coronary artery ectasia, cocaine abuse and acute coronary syndromes. *World journal of cardiology*, 2016. 8(5): p. 351
- 45) Dahhan, A., Coronary artery ectasia in atherosclerotic coronary artery disease, inflammatory disorders, and sickle cell disease. *Cardiovascular therapeutics*, 2015. 33(2): p. 79-88
- 46) Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia--a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J*. 1978 Apr;40(4):393-400.
- 47) Eitan, A. and A. Roguin, Coronary artery ectasia: new insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Coronary artery disease*, 2016.
- 48) Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, et al. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37:217-22.
- 49) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1046–1051
- 50) Abou Sherif, S., Ozden Tok, O., Taskoylu, O., Goktekin, O., Kilic, ID. (2017). Coronary Artery Aneurysms: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Cardiovasc Medicine*, 4:24.
- 51) Matayoshi, A.H., Dhond, M.R., Laslett, L.J. (1999). Multiple coronary aneurysms in a case of systemic lupus erythematosus. *Chest.*, 116(4):1116-8.
- 52) Yetkin, E., Waltenberger J. (2007). Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol*, 96 (6) 331-339.
- 53) Harada, H., Yamamoto, N., Ueda, M., Abe, T. (1997). A clinical investigation of Bentall's operation for annuloaortic ectasia in the elderly. *Kyobu Geka*, 50(8):632-6
- 54) Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Balci M, Bicer A, Yetkin E. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004 Nov 15;94(10):1303-6.
- 55) Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2005 Feb;16(1):45-50.
- 56) Sarli, B., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with severity of coronary artery ectasia. *Angiology*, 2013: p. 0003319713488932
- 57) Mattern, A.L., et al., Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft. *The American journal of cardiology*, 1972. 30(8): p. 906-909.

- 58) Krüger, D., et al., Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronaropathy"). *Journal of the American College of Cardiology*, 1999. 34(5): p. 1461-1470
- 59) Berkoff, H.A. and G.G. Rowe, Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *American heart journal*, 1975. 90(2): p. 153-158.
- 60) Aqel, R.A., G.J. Zoghbi, and A. Iskandrian, Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography*, 2004. 21(2): p. 175-182
- 61) Maehara, A., et al., An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *The American journal of cardiology*, 2001. 88(4): p. 365-370.
- 62) Sayın T, Döven O, Berkalp B, et al. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J of Cardiol* 2001;78:143-49.
- 63) Altinbas A, Nazli C, Kinay O, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *IntJ Cardiovasc Imaging* 2004;20:3-17.
- 64) Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol*. 1989 Sep;12(9):541-2.
- 65) Koletis T, Seferlis C, Galanis C. Aneurysm of the left coronary artery stem. *Hellenic J Cardiol*. 2002;43:68-70.
- 66) Lin CT, Chen CW, Lin TK, Lin CL. Coronary Artery Ectasia. *Tzu Chi Med J* 20:270-4.
- 67) Gziut AI, Gil RJ. Coronary aneurysms. *Pol Arch Med Wewn*. 2008 Dec;118(12):741-6.
- 68) Iliä, R., et al., Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology*, 1995. 86(5): p. 388-390
- 69) Shakerian, F., et al., Comparison of outcomes of diseased coronary arteries ectasia, stenosis and combined. *Research in cardiovascular medicine*, 2015. 4(1)
- 70) Investigators, C.P., Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival data. *Circulation*, 1983. 68(5): p. 939-950.
- 71) Wang, Y., et al., Independent Prognostic Value of High-sensitivity C-reactive Protein in Patients with Coronary Artery Ectasia. *Chinese Medical Journal*, 2016. 129(21): p. 2582
- 72) Hansen, R.; Scott, K.P.; Khan, S.; Martin, J.C.; Berry, S.H.; Stevenson, M.; Okpapi, A.; Munro, M.J.; Hold, G.L. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS ONE* 2015, 10, e0133320
- 73) Palmer, C.; Bik, E.M.; DiGiulio, D.B.; Relman, D.A.; Brown, P.O. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007, 5, e177. [CrossRef] [PubMed]
- 74) Koenig, J.E.; Spor, A.; Scalfone, N.; Fricker, A.D.; Stombaugh, J.; Knight, R.; Angenent, L.T.; Ley, R.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011, 108, 4578–4585

- 75) M.A. Conlon, A.R. Bird, The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health, *Nutrients* 7 (2014) 17e44
- 76) Everard, C. Belzer, L. Geurts, J.P. Ouwerkerk, C. Druart, L.B. Bindels, Y. Guiot, M. Derrien, G.G. Muccioli, N.M. Delzenne, W.M. de Vos, P.D. Cani, Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity, *Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. States Am.* 110 (22) (2013) 9066e9071.
- 77) R.E. Ley, Gut microbiota in 2015: *Prevotella* in the gut: choose carefully, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13 (2) (2016) 69e70
- 78) J.J. Bunker, T.M. Flynn, J.C. Koval, D.G. Shaw, M. Meisel, B.D. McDonald, I.E. Ishizuka, A.L. Dent, P.C. Wilson, B. Jabri, D.A. Antonopoulos, A. Bendelac, Innate and adaptive humoral responses coat distinct commensal Bacteria with immunoglobulin a, *Immunity* 43 (3) (2015) 541–553
- 79) M. Guo, S. Ding, C. Zhao, X. Gu, X. He, K. Huang, Y. Luo, Z. Liang, H. Tian, W. Xu, Red Ginseng and Semen Coicis can improve the structure of gut microbiota and relieve the symptoms of ulcerative colitis, *J. Ethnopharmacol.* 162 (2015) 7–13.
- 80) M. Mouzaki, E.M. Comelli, B.M. Arendt, J. Bonengel, S.K. Fung, S.E. Fischer, I.D. McGilvray, J.P. Allard, Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology* 58 (1) (2013) 120–127.
- 81) M. Raman, I. Ahmed, P.M. Gillevet, C.S. Probert, N.M. Ratcliffe, S. Smith, R. Greenwood, M. Sikaroodi, V. Lam, P. Crotty, J. Bailey, R.P. Myers, K.P. Rioux
- 82) D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. GO, A.S. Arnett, A. Arnett, M. Cushman, S. de Sarah de, S. de Després, et al., Heart disease and stroke statistics-2015 update:a report from the American Heart Association, *Circulation* 131 (4) (2015) e29–322.
- 83) S.M. Dunlay, M.M. Redfield, S.A. Weston, T.M. Therneau, K. Hall Long, N.D. Shah, V.L. Roger, Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective, *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (18) (2009) 1695–1702
- 84) GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459–544.
- 85) Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, et al. American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6–e245
- 86) Nagatomo Y, Tang WH. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *J Card Fail.* 2015;21(12):973–80.
- 87) lu WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):137– 54.

- 88) Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Rühlemann MC, Spehlmann ME, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail.* 2017;4(3):282–90
- 89) Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(3):255–61.
- 90) Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):331–45
- 91) Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):491doi:10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.113.000978
- 92) Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC and Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol.* 2015;179: 348-50
- 93) M.E. Rosenfeld, L.A. Campbell, Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis, *Thromb. Haemost.* 106 (5) (2011) 858e867.
- 94) S.J. Ott, et al., Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease, *Circulation* 113 (7) (2006) 929e937
- 95) O. Koren, et al., Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 (Suppl 1) (2011) 4592e4598
- 96) J. Bartova, P. Sommerova, Y. Lyuya-Mi, J. Mysak, J. Prochazkova, J. Duskova, T. Janatova, S. Podzimek, Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis, *J. Immunol. Res.* 2014 (2014) 636893.
- 97) P. Saikku, M. Leinonen, L. Tenkanen, E. Linnanmäki, M.R. Ekman, V. Manninen, M. Mänttari, M.H. Frick, J.K. Huttunen, Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study, *Ann. Intern. Med.* 116 (4) (1992) 273–278.
- 98) F.C. Gibson 3rd, C.A. Genco, *Porphyromonas gingivalis* mediated periodontal disease and atherosclerosis: disparate diseases with commonalities in pathogenesis through TLRs, *Curr. Pharm. Des.* 13 (36) (2007) 3665–3675.
- 99) Z. Xu, J. Li, H. Wang, G. Xu, *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis: is there a causal relationship? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 36 (12) (2017) 2293–2301
- 100) Pedicino D, Severino A, Ucci S, Bugli F, Flego D, Giglio AF, et al. Epicardial adipose tissue microbial colonization and inflammasome activation in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2017;236:95-9.
- 101) V. Lam, et al., Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats, *FASEB J.* 26 (4) (2012) 1727–1735.

- 102) S.A. Girard, et al., *Lactobacillus helveticus* and *bifidobacterium longum* taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model, *Br. J. Nutr.* 102 (10) (2009) 1420–1425
- 103) Sterpetti AV, Cavallarc, A, Cavallan N, et al. Factors influencing the rupture of abdominal aortic aneurysm. *Surg Obstet Gynecol* 1991;173:175-8
- 104) Owczuk R, Dylczyk-Sommer A, Wojciechowski J, Paszkiewicz M, Wujtewicz M, Stepnowski P, et al. The influence of epidural blockade on gut permeability in patients undergoing open surgical repair of abdominal aortic aneurysm. *Anaesthesiology intensive therapy.* 2016;48(2):122-7
- 105) Gürakan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. Yurdakök M, Erdem G (ed). *Neonatoloji*, Ankara: Türk Neonatoloji Derneği, 2004: 503-512.
- 106) Samánek M. Children with congenital heart disease: probability of natural survival. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 152-158.
- 107) Underwood MA, Arriola J, Gerber CW, Kaveti A, Kalanetra KM, Kananurak A, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* in experimental necrotizing enterocolitis: alterations in inflammation, innate immune response, and the microbiota. *Pediatr Res.* 2014. doi:10.1038/pr.2014.102.
- 108) Toral, M.; Robles-Vera, I.; de la Visitación, N.; Romero, M.; Sánchez, M.; Gómez-Guzmán, M.; Rodriguez-Nogales, A.; Yang, T.; Jiménez, R.; Algieri, F.; et al. Role of the immune system in vascular function and blood pressure control induced by faecal microbiota transplantation in rats. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2019, 2019, e13285. [CrossRef]
- 109) Pluznick, J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014, 5, 202–207.
- 110) Jama, H.; Feale, A.; Shihata, W.A.; Marques, F.Z. The effect of diet on hypertensive pathology: Is there a link via gut microbiota-driven immune-metabolism? *Cardiovas. Res.* 2019, 115, 1435–1447
- 111) Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 25:1551-6, 2002.
- 112) Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology.* 2015;28(2):203-9
- 113) Wen SW, Wong CHY. An unexplored brain-gut microbiota axis in stroke. *Gut microbes.* 2017;8(6):601-6
- 114) Karlsson, F. H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 3, 1245 (2012)

- 115) Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous clostridium species. *Science*. 2011;331:337–41.
- 116) Kamada N, Seo SU, Chen GY, Nunez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:321–35
- 117) Li R, Li Y, Kristiansen K, Wang J. SOAP: short oligonucleotide alignment program. *Bioinformatics*. 2008;24:713–4
- 118) Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:10719–24
- 119) Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, Wu X, Li J, Tang L, Li Y, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21:895–905.
- 120) He Z, Shao T, Li H, Xie Z, Wen C. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathog*. 2016;8:64.
- 121) Wen C, Zheng Z, Shao T, Liu L, Xie Z, Le Chatelier E, He Z, Zhong W, Fan Y, Zhang L, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol*. 2017;18:142.
- 122) Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R7
- 123) Zi Ye , Ni Zhang , Chunyan Wu , Xinyuan Zhang , Qingfeng Wang , Xinyue Huang , Liping Du , Qingfeng Cao , Jihong Tang, Chunjiang Zhou , Shengping Hou , Yue He , Qian Xu Xiao Xiong, Aize Kijlstra , Nan Qin and Peizeng Yang. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. *Ye et al. Microbiome* (2018) 6:135
- 124) Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 25:1551-6, 2002.
- 125) Sansoy V. Obesity, abdominal obesity and their relation with other risk factors in Turkish adults. In: Onat A (ed.). *TEKHARF. MAS: Istanbul*, pp. 64–69, 2003
- 126) Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 28: 1083-96
- 127) Serino M, Luche E, Chabo C, Amar J, Burcelin R. Intestinal microflora and metabolic diseases. *Diabetes Metab*. 2009

- 128) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–3. *Curr Cardiol Rep* (2014) 16:540 Page 5 of 7, 540
- 129) Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070–5.
- 130) Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol*. 2010;61(1):69–78. doi:10.1007/s00284-010-9582-9.
- 131) Qian Yang, Shi Lin Lin, Man Ki Kwok, Gabriel M. Leung, and C. Mary Schooling. The Roles of 27 Genera of Human Gut Microbiota in Ischemic Heart Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, and Their Risk Factors: A Mendelian Randomization Study. DOI:10.1093/aje / kwy096
- 132) Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*. 1997;20:11-17
- 133) Seyfettin Ü. Hiperkolesterolemi İle Oluşabilecek Oksidatif Stresin ve Monosit CD36 Reseptör Ekspresyonunun Ateroskleroz Riski Açısından Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). MÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul. 2012 Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (17th ed). Philadelphia: Saunders, 2004; 1499-1502.
- 134) Kindt A, Liebisch G, Clavel T, Haller D, Hormannsperger G, Yoon H, et al. The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice. *Nat Commun*. 2018;9(1): 3760.
- 135) Lang DH, Yeung CK, Peter RM, Ibarra C, Gasser R, Itagaki K, et al. Isoform specificity of trimethylamine N-oxygenation by human flavin-containing monooxygenase (FMO) and P450 enzymes: selective catalysis by FMO3. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1005–12.
- 136) K.A. Romano, E.I. Vivas, D. Amador-Noguez, F.E. Rey, Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide, *MBio* 6 (2) (2015) e02481
- 137) Y. Heianza, W. Ma, J.E. Manson, K.M. Rexrode, L. Qi, Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies, *J. Am. Heart Assoc*. 6 (7) (2017).
- 138) C.L. Organ, H. Otsuka, S. Bhushan, Z. Wang, J. Bradley, R. Trivedi, D.J. Polhemus, W.H. Tang, Y. Wu, S.L. Hazen, D.J. Lefer, Choline Diet and Its Gut MicrobeDerived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide, Exacerbate Pressure OverloadInduced Heart Failure, *Circ. Heart Fail*. 9 (1) (2016) e002314
- 139) R.A. Koeth, Z. Wang, B.S. Levison, J.A. Buffa, E. Org, B.T. Sheehy, et al., Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis, *Nat. Med*. 19 (2013) 576–585.

- 140) Z. Wang, et al., Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease, *Nature* 472 (7341) (2011) 57–63.
- 141) Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12:499–507.
- 142) Wang L, Zhu Q, Lu A, Liu X, Zhang L, Xu C, et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2017;35:1899–908.
- 143) Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Jafarabadi MA, Hedayati M, Ghavami A, et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind. Placebo-Controlled Trial *Horm Metab Res* 2017;49: 886–91
- 144) Den Besten, G.; Lange, K.; Havinga, R.; van Dijk, T.H.; Gerding, A.; van Eunen, K.; Müller, M.; Groen, A.K.; Hooiveld, G.J.; Bakker, B.M.; et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013, 305, G900–G910
- 145) Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell.* 2018;9(5):416-31.
- 146) Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients.* 2017;9:859- 953.
- 147) Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y. (2006). *İnsan Biyokimyası* (2.baskı). Ankara: Palme yayıncılık
- 148) Jamal Jafari, Aner Daum, Jihad Abu Hamed, Azriel Oshero, Yan Orlov, Chaim Yosefy and Enrique Gallego-Colon. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol Predisposes to Coronary Artery Ectasia. *Biomedicines* 2019, 7, 79.
- 149) Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem.* 2003;278(13):11312
- 150) Tazoe H, Otomo Y, Karaki S, Kato I, Fukami Y, Terasaki M, et al. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomedical research*(Tokyo, Japan). 2009;30(3):149-56.
- 151) Noriega BS, Sanchez-Gonzalez MA, Salyakina D, Coffman J. Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota. *Case Reports in Medicine.* 2016;2016:6.
- 152) Yoo SR, Kim YJ, Park DY, Jung UJ, Jeon SM, Ahn YT, et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2013;21(12):2571–8
- 153) Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013;500(7464):585–8. <https://doi.org/10.1038/nature12480>.

- 154) Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6. <https://doi.org/10.1038/nature12506>.
- 155) Fu J, Bonder MJ, Crenn MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation research*. 2015;117(9):817–24.
- 156) Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary artery aneurysms. *AM J Cardiol* 2004; 93:1549-1551.
- 157) Aksu T, Uygur B, Kosar MD, Guray U, Arat N, Korkmaz S, et al. Coronary artery ectasia: its frequency and relationship with atherosclerotic risk factors in patients undergoing cardiac catheterization. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11:280–284.
- 158) Boles U, Zhao Y, David S, Eriksson P, Henein MY. Pure coronary ectasia differs from atherosclerosis: morphological and risk factors analysis. *Int J Cardiol* 2012; 155:321–323
- 159) Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. *Hell J Cardiol* 2010; 51: 158-63.
- 160) Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn Jr JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-STelevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34: 326-34.
- 161) Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: Kundi et al. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 857-62 Coronary artery ectasia 861 277-83
- 162) Kocaman SA, Taçoy G, Şahinarslan A, Çengel A. Relationship between total and differential leukocyte counts and isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2008; 19:307-10.
- 163) Harun Kundi, Murat Gök, Mustafa Çetin, Emrullah Kızıltunç, Hülya Çiçekcioğlu, Zehra Güven Çetin, Orhan Karayiğit, Ender Örnek. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and the presence and severity of coronary artery ectasia. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 857-62.
- 164) Yalçın A.A., Topuz M., Aktürk I.F., Çelik Ö., Ertürk M., Uzun F., Duran M., Karadeniz M., Sarıkamış C. Is There a Correlation Between Coronary Artery Ectasia and Neutrophil-Lymphocyte Ratio? *Clinical and Applied Thrombosis/Heostasis*: 2015, Vol 21 (3) 229-234.
- 165) Sarli B, Baktir AO, Sağlam H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with severity of coronary artery ectasia [published online May 21, 2013]. *Angiology*. 2013
- 166) Balta S, Demirkol S, Celik T, et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiology*. 2013; 64(8):627-632.
- 167) Cheng-Hui Fan1† , Ying Hao1† , Yong-Hua Liu2 , Xiao-Lin Li3 , Zhen-Hao Huang1 , Yu Luo1* and Rui-Lin Li1* Anti-inflammatory effects of rosuvastatin treatment on coronary artery ectasia patients of different age groups. *BMC Cardiovascular Disorders* (2020) 20:330 <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01604>.

- 168) Mustafa Yolcu, Emrah Ipek, Serdar Turkmen, Yücel Ozen, Erkan Yıldırım, Alper Sertcelik, Fatih Rıfat Ulusoy. The relationship between elevated magnesium levels and coronary artery ectasia. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27: 294–298.
- 169) Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18(9): 1177–1191
- 170) Touyz RM, Yao G. Modulation of vascular smooth muscle cell growth by magnesium-role of mitogen-activated protein kinases. *J Cell Physiol* 2003; 197(3): 326–335.
- 171) Yang JJ, Yang X, Chen ZY, Wang Q, He B, Du LS, et al. Prevalence of coronary artery ectasia in older adults and the relationship with epicardial fat volume by cardiac computed tomography angiography. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10:10–15.
- 172) Yuhan Qina, Chengchun Tangb, Changle Maa, Gaoliang Yanb. Risk factors for coronary artery ectasia and the relationship between hyperlipidemia and coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease* 2019, 30:211–215.
- 173) Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998; 98(4): 300-7
- 174) Naito, Y., Uchiyama, K., & Takagi, T. (2018). A nextgeneration beneficial microbe: *Akkermansia muciniphila*. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 63(1), 33–35._
<https://doi.org/10.3164/jcbn.1857>
- 175) Yang T, Santisteban MM, Rodriquez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertens* 2015; 65:1331–1340. While previous connections between gut dysbiosis and pathologies have been made, this paper describes a clear correlation with hypertension
- 176) Kelly TN, Bazzano LA, Ajami NJ, et al. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among Bogalusa Heart Study participants. *Circ Res* 2016; 119:956–964.
- 177) W. Xie, D. Gu, J. Li, K. Cui, Y. Zhang, Effects and action mechanisms of berberine and *Rhizoma coptidis* on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice, *PLoS One* 6 (9) (2011) e24520
- 178) Emoto, T., T. Yamashita, N. Sasaki, Y. Hirota, T. Hayashi, A. So, K. Kasahara, K. Yodoi, T. Matsumoto, T. Mizoguchi, et al. 2016. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: A possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 23 (8):908–21. doi: 10. 5551/jat.32672
- 179) Matijasic, B. B., Obermajer, T., Lipoglavšek, L., Grabnar, I., Avguštin, G. and Rogelj, I., Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur. J. Nutr.* 2014. 53: 1051–1064