

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER EKTAZİSİ İLE TRİMETHYLAMİNE N-OXİDE ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HASAN SARI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER EKTAZİSİ İLE TRİMETHYLAMİNE N-OXİDE ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HASAN SARI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET AKİF DÜZENLİ

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi, tecrübe, akademik desteklerini ve uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Akif Düzenli'ye,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki becerilerimin gelişmesi için destek olan, deneyimlerini bizimle aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof. Dr. Hakan AKILLI, Prof. Dr. Alpay ARIBAŞ, Doç. Dr. Abdullah İÇLİ, Doc. Dr. Yakup ALSANCAK, Doç. Dr. Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ, Doç. Dr. Mustafa Çelik ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Lütfü SERTDEMİR' e,

Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum hekim arkadaşlarım Uzm. Dr. Beyza SAKLI, Uzm. Dr. Sümeyye Fatma ÖZER, Uzm. Dr. Mükremin COŞKUN, Uzm. Dr. Abdullah ÖZÇELİK, Uzm. Dr. Zeynel İNAN, Uzm. Dr. Sefa TATAR, Uzm. Dr. Şerif Ahmet KANDEMİR, Uzm. Dr. Yunus Emre YAVUZ, Dr. Hüseyin ÖZER, Dr. Nergiz AYDIN, Dr. Ahmet Taha ŞAHİN, Dr. İrem OKTAY, Dr. Hasan KAN, Dr. Öznur KESKİN, Dr. Enes Ali ASLAN ve Dr. Muhammed Fatih KALELİ, Dr. Kübra MENZEK, Dr. Serhat KESRİKLİOĞLU, Dr. AiperiBARAEVA'ya, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personelimize,

Hayatımın her döneminde yanımda olup beni destekleyen, bana olan güvenleri ile beni daima yücelten, her zaman ilgi ve sevgilerini hissettiğim annem, babam ve ağabeylerime,

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca 36 saatlik nöbetlerime ve iş yoğunluğuma rağmen sonsuz fedakarlık ve sabır gösteren, her zaman yanımda olan ve beni daima destekleyen biricik eşim ve tabiki canım oğluma,

Buradan sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

EKİM, 2022

DR. HASAN SARI

ÖZET

KORONER EKTAZİSİ İLE TRİMETİLAMİNE N-OXİDE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan Sarı, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2022

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız bağırsakta bulunan mikrobiyotanın konakçı tarafından besinlerle alınan betain, kolin ve betainden trimetilamin sentezlemesi sonrası konakçı tarafından trimetilamin-N-okside dönüştürülmesi ve bu oluşan metabolitin koroner ektazi üzerine etkisi araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza merkezimiz kardiyoloji kliniğinde stabil anjinektoris tanısı ile koroner anjiyografi yapılan ve izole koroner arter ektazisi (KAE) saptanan 81 hasta ve obstrüksiyona neden olacak ateroskleroz, koroner arter anevrizma/ektazisi ve diseksiyon gibi patolojik koroner anatomiye sahip olmayan (normal koroner anatomi) 74 vaka kontrol grubu olarak alındı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve bazal EKG (elektrokardiyografi) bulguları karşılaştırıldı. Tüm vakalardan alınan rutin tetkiklerinin yanında trimetilamin-N-oksit (TMAO) plazma düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. Ayrıca tüm vakalar ekokardiyografik değerlendirme olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çap (LVESD) ve sol atriyum (LA) çapı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ektazik koronere sahip hastaların 50 (%61.7)'si erkek ve 31 (%38.3)'i kadın hasta idi. Çalışmadaki popülasyonun yaş ortalaması 56.52 ± 10 iken hasta grubunun 56 ± 10 , kontrol grubununki ise 57 ± 10 olarak ölçüldü. Bunun yanında çalışma grubunun her iki kolunda yer alan diyabetis mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara öyküsünü içeren temel demografik özellikler açısından anlamlı fark izlenmedi. Koroner ektazi grubunda TMAO seviyesi ($0.649/0.527 \mu\text{M}$, $p:0.02$) ve LA çapı ($36.6 \pm 4/34.8 \pm 5 \text{mm}$, $p:0.021$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda plazmadan çalışılarak elde edilen mikrobiyota metaboliti olan TMAO, KAE'si olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artmış izlendi. Ayrıca KAE grubunda LA boyutlarında remodeling meydana gelmiş olup LA çapı KAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı artmış izlendi. Bunun yanında her iki grupta bakılan temel ekokardiyografik değer olan EF, LVEDD, LVESD, sistolik pulmoner arter basıncı

(sPAB) arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bilgiler ışığında TMAO; koroner arter hastalığı (KAH) ve KAE'de olduğu gibi birçok endotelial hastalık patofizyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca KAE, LV diastolik fonksiyonlarda bozulmalara ve LA' da remodelinge neden olarak yapısal kalp hastalığına neden olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, trimetilamin-N-oksit, Koroner Ektazi

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ECTASY AND TRIMETHYLAMINE N-OXIDE

Dr. Hasan Sarı, Speciality Thesis, KONYA, 2022

Objective: Our aim in this study is to investigate the conversion of the intestinal microbiota to trimethylamine-N-oxide by the host after the synthesis of trimethylamine from betaine, choline and betain ingested by the host, and to investigate the effect of this metabolite on coronary ectasia.

Materials and Methods: In our study, 81 patients with isolated coronary artery ectasia who under went coronary angiography with the diagnosis of stable angina pectoris in the our cardiology clinic and 74 patients who did not have pathological coronary anatomy such as atherosclerosis, coronary artery aneurysm/ectasia and dissection (normal coronary anatomy) that would cause obstruction were included in the control group. Demographic characteristics, laboratory findings and baseline ECG findings of the patients were compared. In addition other out in examinations taken from all cases, TMAO serum levels were measured and scratched. In addition, EF, LVEDD, LVESD and LA diameters of all cases were compared as echocardiographic evaluation.

Results: The patients included in the study, 50 (61.7%) were male and 31 (38.3%) were female. The mean age of the population in the study was 56.52 ± 10 , 56 ± 10 in the patient group and 57 ± 10 in the control group. In addition, no significant difference was observed in terms of basic demographic characteristics including diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and smoking history in both arms of the study group. TMAO level ($0.649/0.527 \mu\text{M}$, $p:0.02$) and LA diameter ($36.6 \pm 4/34.8 \pm 5 \text{mm}$, $p:0.021$) in the coronary ectasia group were found to be statistically significantly higher than the control group.

Conclusion: In our study, TMAO, a microbiota metabolite obtained from plasma, was statistically increased in patients with CAE compared to the control group. In addition, remodeling occurred in LA dimensions in the CAE group, and a statistically significant increase in LA diameter was observed in the CAE group. In addition, no significant difference was observed between EF, LVEDD, LVESD, and sPAB, which are the basic echocardiographic values measured in both groups. In the light of this information, TMAO; It suggests that it may be involved in the pathophysiology of many endothelial

diseases, as in CAD and CAE. In addition, CAE may cause structural heart disease by causing deterioration in LV diastolic functions and remodeling in LA.

Keywords: Microbiota, trimethylamine-N-oxide, CoronaryEctasia

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Ektazi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.4.1. Ekstraselüler Matriks Yıkımı.....	7
2.1.5. Koroner Ektazi ile İlişkili Durumlar.....	8
2.1.5.1. Lipoproteinlerin Etkisi.....	8
2.1.5.2. Enflamasyonun Etkisi.....	9
2.1.5.3. Anjiyotensin II Etkisi.....	10
2.1.5.4. Homosisteinin Etkisi.....	10
2.1.5.5. İnsülinin Etkisi.....	10
2.1.5.6. Nitrik Oksit'in Etkisi.....	10
2.1.5.7. Shear Stress'in Etkisi.....	11
2.1.5.8. Genetiğin Etkisi	12
2.1.5.9. Sol Atriyal Fonksiyon ve Koroner Ektazi	12
2.1.6. Klinik Prezantasyon.....	13
2.1.7. Yönetimi	13
2.1.8. Prognoz.....	14
2.2. Mikrobiyota	15
2.2.1. Genel Bakış	15
2.2.2. TMA ve TMAO Metabolizması	16
2.2.3. TMA' nın Dağılımı ve Atılımı	18
2.2.4. TMAO' nun Ölçülmesi.....	18

2.2.5. TMAO' nun Kan Düzeyini Etkileyen Faktörler ve Kan Düzeyinin Değerlendirilmesi	18
2.2.6. TMA Sentezinde Yer Alan Mikrobiyota	19
2.2.7. Mikrobiyota ve Ateroskleroz	20
2.2.8. TMAO ve Kanser	23
2.2.9. TMAO ve Diyabetis Mellitus	24
2.2.10. Nörolojik Hastalıklar ve TMAO	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma protokolü	28
3.2. Koroner Anjiyografik Değerlendirme	29
3.3 TMAO'nun Ölçülmesi	29
3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme	30
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR	32
4.1. Çalışma Grubunun Temel Klinik, Demografik ve Laboratuar Özellikleri	32
5. TARTIŞMA	36
5.1. Kısıtlılıklar	39
6. SONUÇ	40
KAYNAKLAR	41

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Koroner Arter Ektazi Sınıflandırılması	5
Tablo 2.2. Koroner Ektazi Etiyolojisi	6
Tablo 2.3. Ateroskleroz ve Ektazi'den Sorumlu Remodeling	7
Tablo 2.4. Koroner Ektazi Gelişiminde Etkili Durumlar	8
Tablo 2.5. TMAO prekürsörleri, kaynağı ve mmol/kg	17
Tablo 2.6. TMAO Seviyelerini Etkileyen Faktörler	19
Tablo 2.7. TMAO Ateroskleroz Mekanizmaları.....	23
Tablo 2.8. TMAO'nun Nörolojik hastalıklar Üzerine Etkisi	27
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Demografik ve Laboratuvar Özellikleri	32
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Ekokardiyografik ve EKG Özellikleri	33

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Sağ anterior oblik caudal projeksiyondan alınan görüntüde sirkümflex arter ve sol anterior descending arter ektazisi izlemekte.	3
Şekil 2.2. Koroner Ektazi Oluşumuna Katkı Sağlayan Faktörler	12
Şekil 2.3. TMA ve TMAO Sentezinde Yer alan Prekürsörler ve Enzimler	17
Şekil 2.4. TMAO Kanseri Oluşturma Mekanizmaları	24
Şekil 4.1. KAE grubunda kontrol grubuna göre TMAO konsantrasyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0.02).	34
Şekil 4.2. ROC eğrisi analizinde, TMAO 0.561 konsantrasyonda %68 sensitivite ve %61 spesifite ile KAE'yi öngörebileceği gösterildi.....	34

KISALTMALAR

ABCA1-2	ATP-Binding CassetteTransporter 1-2
AH	Ailesel Hiperkolesterolemili
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz
AP2B	Apikal 2 Boşluk
AP4B	Apikal 4 Boşluk
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DMA	Dimetilamin
EDV	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volüm
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKS	Endotelyal Kayma Stresi
ESV	Sol Ventrikül Sistol Sonu Volüm
FMO	Flavin İçeren Monooksijenaz
FXR	Farnesoid X Reseptörü
hs_CRP	High-Sensitivity C-Reactive Protein
HSP 60	Isı Şok Proteini 60
HSP 70	Isı Şok Proteini 70,
IL	İnterlökin
IVUS	İntra vasküler ultrasonografi
iNOS	İndüklenebilir NO Sentaz
İVS	İnterventrikülerSeptum
KAA	Koroner Arter Anevrizma
KAE	Koroner Arter Ektazisi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LAD	Sol Ön İnen Arter

LAO	Sol Anterior Oblik
LCx	Sol Sirkumfleks Arter
LVEDD	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVESD	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
MACE	Majör Advers Kardiyovasküler Olayların
MAPK/JNK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MBBA	Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Aksı
MJH/SSA-3	Machado-Joseph Hastalığı/Spinocerebellar Ataksi-3
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NLRP	Nod-Likereceptorpyrin Domain-Containing
NO	Nitrik Oksit
NOB	N-Nitroso Bileşlerinin
Npc1L1	Niemann-Pick C1-Like 1
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PrPC	Scrapie Prion Proteininin
PRR	Pattern Recognition Receptors
PW	Posterior Duvar
RAO	Sağ Anterior Oblik
RCA	Sağ Koroner Arterin
RCT	Reverse Cholesterol Transport
TMA	Trimetilamin
TMAO	Trimetilamin N-Oksit
TNF-alfa	Tumör Nekrozis Faktör-Alfa,
VEGF	Vasküler Endotel Growth Faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter ektazisi (KAE) koroner arterlerin nadir görülen bir hastalığıdır. Görülme sıklığı yaklaşık %5 olup, erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmektedir¹. Birden fazla sınıflandırma şekli mevcut olup hangisinin kullanılacağına koroner arter anatomisine göre karar verilmektedir. En sık sağ koroner arter tutulumu izlenmektedir².

Etiyolojisinde temel olarak sistemik enflamatuvar hastalıklar, bağ doku hastalıkları ve perkütan koroner girişimler yer almakla beraber sık neden aterosklerozdur³. Genellikle sessiz kliniğe sahip olup insidental olarak daha koroner anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi ile tanı konulmaktadır. Patofizyolojisinin de birçok yolak mevcut olup, IL-6, TNF-alfa, VEGF (vasküler endotel growth faktörü) ve LDL-C etkisi ile oluşan köpük hücrelerin extrasellüler matrikste kollajen yıkımını uyarması görev alır⁴. Yıkımdan matriks metalloproteinaz, serin proteaz ve sistein proteaz aileleri sorumludur^{5,6}. Klinik prezentasyonu, ektazi içinde oluşan trombusun distal embolizasyonuna bağlı iskemik semptomların gelişimi ve hatta ektazik segmentin rüptürü nedeni ile akut kalp tamponadı şeklinde olabilmektedir⁷.

Nadir görülen bir hastalık olan KAE'nin yönetimi, günümüzde halen belirsizliğini korumaktadır. Kanıtlanmış tedavisi olmamakla beraber ACE inhibitörlerinin ve trimetazidinin faydalı olacağı düşünülmektedir⁸. Akut veya kronik koroner sendrom ile hastaya perkütan koroner girişim yapılması planlanıyorsa ektatik segmentin ve aterosklerotik segmentin stent boyutlandırılması iyi yapılmalıdır.

KAE'yi etkileyen faktörlerin ve patofizyolojik sürecinin daha iyi anlaşılması, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı üzerindeki bilgi birikimimizin ve deneyimlerimizin artması açısından özellikle önemlidir. Ayrıca bu durumun yönetiminde ve takip stratejisinde doğrudan klinik etkilere sahip olabilir.

Gastrointestinal sistemimizde yaşayan mikrobiyal organizmalar mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır. Bağırsak sağlığı, besin ve vitaminlerin biyoaktivasyonu dahil olmak üzere vücudumuzda birçok etkilere sahiptir^{9,10}. Biyoaktivasyonda faydası, diyetimizdeki normalde sindiremediğimiz polisakkaritlerin sindirimine yardımcı olmaktır. Bu fayda, mikroorganizmalarda bulunan, biz insanların genomunda kodlanmayan glikozit hidrolaz ve polisakkaritlizazdan kaynaklanmaktadır^{11,12}. Mikrobiyotanın vücudumuzda gerçekleştirdiği fonksiyonlar nedeni ile vazgeçilmez olması ve fizyolojimize mükemmel bir şekilde uyum sağlaması nedeni ile metabolik bir "organ" olarak görülmektedir.

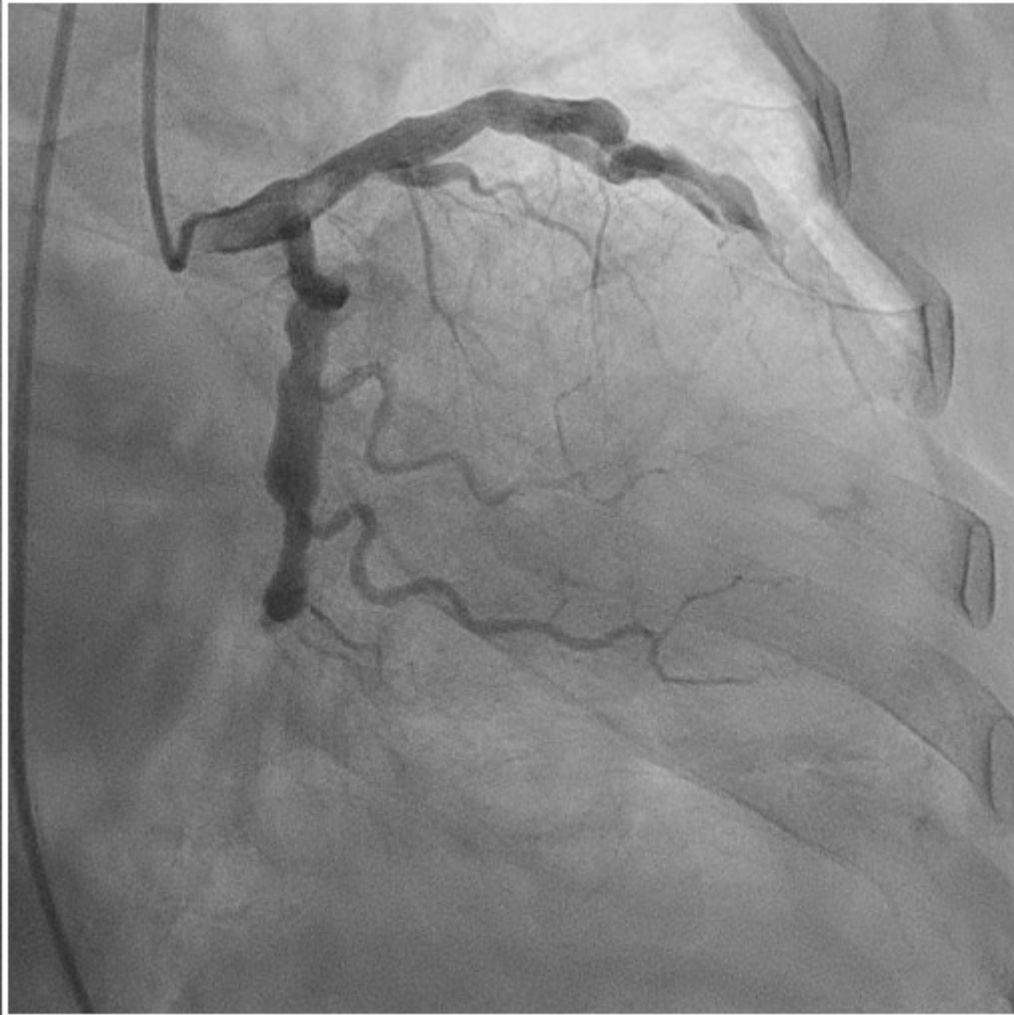
Mikrobiyotanın faydalarının yanında metaboliterinin neden olduğu veya progresyonunu artırdığı hastalıklar mevcuttur. En önemli metaboliti de besinlerden alınan karnitin ve kolin gibi moleküllerin mikrobiyota tarafından trimetilamin (TMA)'ya dönüştürülmesinin ardından konakçı tarafından karaciğerde bulunan enzimlerle sentezlenen trimetilamin N-oksit (TMAO)'dur¹³. Sentezlenen bu metabolitenin önemlisi koroner arter hastalığı olmak üzere, periferik arter hastalığı, bazı kanser ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar gelişimi üzerine kanıtlar mevcuttur ve gün geçtikçe kanıtlar artmaktadır¹⁴⁻¹⁶.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Ektazi

2.1.1. Tanım

Koroner arter ektazisi (KAE), nadir görülen kardiyo vasküler hastalıklardan biridir. Literatür incelendiği zaman kavram karmaşası göze çarpmaktadır. Koroner ektazi ve koroner anevrizma tanımları çoğu zaman birbiri yerine kullanılmaktadır. Aslında temel olarak koroner arter anevrizması, komşu normal koroner segmentin 1,5 katını aşan fakat total koroner uzunluğun üçte birini aşmayan koroner dilatasyonlar olarak ifade edilmekte iken, koroner ektazi ise komşu normal koroner segmentin 1.5 katını ve aynı zamanda total koroner uzunluğun da üçte birini aşan lokalize veya yaygın koroner dilatasyonlar (Şekil 1) şeklinde tanımlanmaktadır^{3,17}.



Şekil 2.1.Sağ anterior oblik caudal projeksiyondan alınan görüntüde sirkümfleks arter ve sol anterior desending arter ektazisi izlemekte.

2.1.2. Sınıflandırma

Koroner ektazi ve anevrizmalar, en sık olarak lümen çapına göre, en-boy çap oranına göre, topografik olarak ve lümen içeriğine göre sınıflandırılmaktadır. Koroner anevrizmalar lümen çaplarına göre küçük (<5 mm), orta (5-8 mm) veya dev (> 8 mm) olarak sınıflandırılmaktadır¹⁸. Bir başka geometrik sınıflandırmada ise bir anevrizma, maksimum enine çapı boylamsal çapını aştığında sakküleve uzunlamasına boyutu maksimum enine çapından daha büyük olduğunda fuziform olarak tanımlanmaktadır¹⁹. Ayrıca koroner arterlerdeki topografik kapsamına göre de ektazi 4 tipte alt kategoriye ayrılmaktadır. Tip I; iki veya üç arterin diffüz ektazisi, tip II; bir arterde yaygın hastalık ve diğerinde lokalize, tip III; sadece bir arterin yaygın ektazisi, tip IV ise lokalize veya segmental ektatik lezyonlar olarak tanımlanır³.

Görülme sıklığı% 1,2 -% 4,9 aralığında ve erkek / kadın oranı 3: 1 şeklindedir¹. KAE' nin en yaygın olduğu bölgeler; sağ koroner arterin (RCA) proksimal ve orta segmentleri (%68), akabinde sol ön inen (LAD) arterin proksimali (%60) ve sol sirkumfleks arterde (LCx) (%50) görülmektedir. Sol ana koroner arter ektazisi (LMCA) nadir izlenmekte olup toplumun sadece % 0.1'inde görülmektedir².

KAE'li hastaların yarısından fazlasında ektazinin şiddetli koroner arter darlığına ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı yokluğunda ektazi, izole KAE olarak adlandırılmaktadır²⁰. Eşlik eden obstrüktif koroner arter hastalığı olmasa bile, KAE'deki endotel disfonksiyonu ve anormal koroner arter dilatasyonu, anjinapektoris gibi iskemik semptomlara neden olabilir ve hatta enfarkta neden olabilmektedir²¹.

Tablo 2.1. Koroner Arter Ektazi Sınıflandırılması

SINIFLANDIRMA	ALT SINIFLANDIRMA	ÖZELLİĞİ
1-LUMEN ÇAPI	1.1 Küçük	Lümen çapı <5mm
	1.2 Orta	Lümen çapı 5-8mm
	1.3 Dev	Lümen çapı >8mm
2-TRANSVERS VE LONGİTUDİNAL ÇAP	2.1 Sakkuler	Maksimum enine çapı boylamsal çapı aşınca
	2.2 Fuziform	Maksimum boylamsal çapı enine çapı aşınca
3-VASKÜLER DAMAR BÜTÜNLÜĞÜ	3.1 Gerçek anevrizma	Tüm damar katmanlarını içerir
	3.2 Psödoanevrizma	Tüm damar katmanlarını içermez
4.TOPOGRAFİK OLARAK	4.1 Tip I	İki veya üç arterin diffüze ektazisi
	4.2 Tip II	Bir arterde yaygın hastalık ve diğerinde lokalize
	4.3 Tip III	Sadece bir arterin yaygın ektazisi
	4.4 Tip IV	Lokalize veya segment alektazi

2.1.3. Etiyoloji

Ektazik koronerler doğuştan veya sonradan kazanılmış olabilir. Kazanılmış koroner ektazi, vakaların yarısından çoğunda ateroskleroz ile birlikte bulunur. Koroner ektazinin koroner ateroskleroz ile birlikte bulunması, ektazinin koroner arter hastalığı (KAH)'nın bir bileşeni olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Ancak koroner ateroskleroz ve ektazi birlikteliği sık görülse de aralarında kesin bir bağlantı kanıtlanamamıştır^{3,18}. Ayrıca, sistemik enflamatuvar vaskülitler (örnek: Poliarteritis nodosa, Kawasaki hastalığı, Takayasu arteriti, Behçet hastalığı gibi), bağ dokusu hastalıkları (örnek: Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, skleroderma, ankilozan spondilit, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu), bakteriyel enfeksiyonlar ve konjenital malformasyonlar ile ilişkili olarak koroner ektaziler görülmektedir⁴. Ayrıca balon anjiyoplasti, stent implantasyonu, koroner

aterektomi, koroner anjiyoplasti ve brakiterapi gibi koroner girişimlerden sonra anevrizmatik lezyonlar (çoğunlukla psödoanevrizmalar) oluşabilmektedir⁴.

Tablo 2.2. Koroner Ektazi Etiyolojisi

A) KONJENİTAL	B) KAZANILMIŞ
A1) Konjenital kalp hastalığı	B1) Ateroskleroz
A2) Koroner arteriovenöz malformasyon	B2) Kawasaki sendromu
A3) Koroner-cameral fistüller	B3) Kimyasal ajanlar (kokain)
A4) Kalıtsal bozukluklar	B4) Bağ dokusu bozuklukları
A4.1) Marfan sendromu	B4.1) Sistemik lupus eritematoz
A4.2) Nörofibromatozis tip 1	B4.2) Behçet hastalığı
A4.3) Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	B4.3) Takayasu arteriti
A4.4) Kalıtsal hemmorajik telenjektaziler	B4.4) Poliarteritis nodosa
A4.5) Ehlers-Danlos IV	B4.5) Ankilozanspondilit
A4.6) Fibromusküler displazi	B5) Enfeksiyöz nedenler
	B5.1) Sifiliz
	B5.2) Mikotik
	B5.3) Lyme
	B6) Travma
	B7) İyatrojenik
	B7.1) Direkt koroner aterektomi
	B7.2) Balon anjiyoplasti veya stent
	B7.3) İntrakoroner brakiterapi sonrası
	B8) Allogreft vaskülopati

2.1.4. Patogenez

Koroner arter transvers kesitte tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olmak üzere 3 anatomik katmana ayrılır. Tunika intima; endotel, bağ dokusu ve internal elastik membranı, tunika media; kas dokusunu, tunika adventisya; eksternal elastik membran ve bağ dokusunu ihtiva etmektedir. Tunika medianın içeriğine daha detaylı bakıldığında, iki elastik membran arasında yer alan ve tip I, tip III kollajen ve hücre dışı matriks proteinleri ile çevrili vasküler düz kas hücrelerinden oluşan birçok katmanlı ünite olduğu görülmektedir²². Tunika medianın ihtiva oranındaki ve elastik membranındaki değişiklikler birçok koroner arter anomalisine neden olmaktadır.

KAE' nin patogenezinde çoklu etkenler ve farklı mekanizmaların rol alması, sürecin aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır. Ektazik koroner segmentlerde, iç ve dış elastik

laminanın yapısındaki değişiklikle beraber medial kollajen ve elastin liflerinde belirgin bir bozulma meydana gelmektedir^{18,23,24}. Bu nedenle medianın enzimatik bozunmasının koroner ektazi patogenezinde anahtar bir bileşen olabileceğini düşündürmektedir. Ektazi ve ateroskleroz arasında histopatolojik benzerlik dikkati çekmektedir. Her iki durumda da patofizyolojik vasküler remodeling rol almaktadır. Eksternal elastik membranın ve lümenin daraldığı konstrüktif remodeling, eksternal elastik membranın arttığı fakat lümenin boyutlarının korunduğu kompensatuar ekspansif remodeling ayrıca hem eksternal elastik membranınve lümenin genişlediği aşırı ekspansif remodeling yer almaktadır^{25,26}. Yapılan histopatolojik çalışmalarda mediada ve adventisyada monosit ve lenfositlerinin filtrasyonu, kronik enflamatuvar yanıtı ve mediyadaki neovaskülarizasyonu işaret etmektedir²⁷.

Tablo 2.3.Ateroskleroz ve Ektazi'den Sorumlu Remodeling

VaskülerRemodeling	Eksternal Elastik Membran	Lümen	Patolojik Durum
Konstrüktif Remodeling	Daralır	Daralır	Ateroskleroz
Kompensatuar Eksansif Remodeling	Artar	Korunur	Ateroskleroz
Aşırı Ekspansif Remodeling	Artar	Artar	Ektazi

2.1.4.1. Ekstraselüler Matriks Yıkımı

Aşırı ekspansif remodeling özelinde koroner ektazinin histopatolojik değerlendirmesinde ekstraselüler matrikste yaşanan olaylar başrolde bulunmaktadır. Matriks metalloproteinazlar (MMP), hücre dışında bulunan tüm matriks proteinini parçalayabilme kabiliyeti olan, yapısal olarak geniş bir proteaz ailesine ait çinko bağımlı endopeptidazlardır²⁸. MMP, organogenez, büyüme ve normal doku yenilenmesi sırasında ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkılmasından sorumludur. MMP'lerin, düz kas hücresi göçü ve hücre dışı matriks bozunması dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkta bir rol oynadığı düşünülen birçok hücresel süreçte yer aldığı gösterilmiştir²⁹. MMP-3 geninin artmış ekspresyonu, koroner anevrizmaların bağımsız prediktörüdür³⁰. İnsan aterosklerotik plaklarında veya anevrizma bölgelerinde eksprese edilen MMP'ler arasında kolajenazlar-1 ve -3 (MMP-1 ve 13), stromelisin-1 (MMP-3), jelatinaz B (MMP-9) ve metaloelastaz (MMP- 12)³¹ bulunmaktadır. Her aile üyesi, farklı bir gen tarafından kodlanmakta olup farklı bir doku dağılımına ve biyoaktif role sahiptir²⁸.

Tip I ve tip III kollajen, arter duvarında en sık bulunan kollajen liflerdir. Kollajen tip I, kalın ve güçlü liflerden oluşmakta ve esas olarak damara sertlik sağlamaktadır. Buna karşılık, tip III kollajen incedir ve doku ve organlara elastikiyet veren ince bir retiküler ağ şeklindedir³².Ektazik segmentlerde tip I kollajenin aşırı üretimi ve MMP ile tip III kollajenin aşırı yıkılması histopatolojik olarak gösterilmiştir. Dolayısıyla KAE hastalarında tip I kollajenin tip III kollajene oranı artmaktadır²².Bu bilgiler ışığında tip I ve tip III kollajen oranındaki değişiklikler koroner ektazi patogenezi de yer aldığı kabul edilmektedir.

Ayrıca sistein proteinazlar (ör. Katepsinler K, L ve S) ve serin proteinazlar (ör. Nötrofilelastaz, plazminojen etkinleştiriciler, plazmin, kimaz ve triptaz) gibi diğer proteolitik enzim sınıfları, koroner ektazi patogenezi de önemli bir rol oynamaktadır [19,20]^{5,6}. Bu enzimler ortamdaki elastin lif ağının parçalanmasına neden olmaktadır. Erişkinliğe ulaştıktan sonra elastinin de novo sentezinin olmaması nedeniyle, elastinin bozulması veya yıkılması koroner arterde anevrizma ve ektazi oluşmasına yol açmaktadır³³.

2.1.5. Koroner Ektazi ile İlişkili Durumlar

Koroner ektazi gelişiminde rolü olabilecek bazı etkenler bulunmuş olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 2.4. Koroner Ektazi Gelişiminde Etkili Durumlar

Lipit profili	LDL/HDL oranında artış
Matriks enzimleri	MMP gibi proteolitik enzimlerin artışı
Enflamasyon	Enflamatuvar mediyatörlerin artması (hs-CRP, TNF- α)
Growth faktör	VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin artışı

2.1.5.1. Lipoproteinlerin Etkisi

Koroner arter ektazi, ailesel hiperkolesterolemili (AH) hastalarda normal popülasyona göre altı kat daha siktir ve anormal lipoprotein metabolizması ile ektazik koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir³⁴. Bir çalışma, AH'de daha yüksek LDL kolesterol seviyeleri, daha düşük HDL kolesterol seviyeleri ve dolayısıyla daha yüksek LDL / HDL oranı ile ilişkili artmış koroner ektazi prevalansı olduğunu göstermektedir³⁵. Heterozigot AH'li bir hastada tekrarlanan plazma değişimi ile serum LDL seviyelerinin düşürülmesinin, koroner ektazide anjiyografik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir³⁶. LDL

oksidatif modifikasyon altında, matriks bileşenlerine afinitesi artmaktadır. Okside LDL daha sonra makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından fagosite edilerek köpük hücre oluşmaktadır. Köpük hücreler de matriksi parçalayan enzimleri aktifleyerek hücre dışı matriksin aktif parçalanmasını arttırmaktadır³⁷. Ayrıca, oksitlenmiş LDL enflamatuvar mediyatörler aracılığı ile MMP'leri artırmak suretiyle koroner ektazi gelişiminde rol oynamaktadır³⁸.

2.1.5.2. Enflamasyonun Etkisi

İzole KAE olan hastalarda plazma hs-CRP düzeyleri, KAH olan hastalar ve anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup, bu da ektazili hastalarda daha şiddetli enflamatuvar süreç olduğunu düşündürmektedir³⁹.

VEGF, güçlü anjiyogenik olması yanında enflamatuvar süreçlerde önemli bir role sahiptir. Diffüz koroner ektazili hastalarda önemli ölçüde daha yüksek VEGF seviyeleri bulunmuştur⁴⁰. Bu yükseklik, anevrizmatik arter bölgelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir²⁷. Dahası VEGF MMP oluşumunu tetikleyerek vasküler duvarda koroner ektazi yönünde değişikliğe neden olmaktadır⁴¹.

Lökotrienler, özellikle aterosklerotik lezyonlarda eksprese edilir⁴². Deneysel çalışmalarda, 5-lipoksijenaz geninin artan ekspresyonu, aort anevrizması oluşumuna yatkınlık yaratmıştır⁴³.

KAE'de enfeksiyöz ajanların etkisi araştırılırken, aterosklerozun patogenezinde rol oynayan bir ajan olan *Chlamydia pneumoniae*'nin rolüne özellikle dikkat çekilmektedir. *C.pneumoniae*'ye karşı antikorlar, ateroskleroz için belirlenmiş risk faktörlerinden bağımsız olarak, izole koroner ektazili hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur⁴⁴. *C. pneumoniae*'nin koroner ektazideki etkisi, muhtemelen MMP'lerin ekspresyonunu düzenleyen ırsı şoku proteini 60'ın üretiminden ve TNF- α ekspresyonunun artışından kaynaklanmaktadır^{45,46}.

2.1.5.3. Anjiyotensin II Etkisi

Anjiyotensin II, vasküler duvar homeostazının önemli bir belirleyicisidir. Anjiyotensin II'nin plazma ve doku düzeylerinde artışa yol açan genetik polimorfizm (DD alel, delesyon delesyon), KAE ile ilişkilendirilmiştir⁴⁷. Ayrıca artmış anjiyotensin II seviyeleri, interlökin-6'yı indükleyerek MMP-3 aktivitesini uyarmakta ve tunika medianın degradasyonunu kolaylaştırarak koroner ektazi gelişiminde rol oynamaktadır⁴⁸.

2.1.5.4. Homosisteinin Etkisi

Birkaç çalışmada, yüksek plazma homosistein düzeyinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁹. Yapılan bir çalışmada plazma homosistein seviyeleri, KAE'li hasta grubunda normal koroner arterleri olan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada koroner ektazili hastalar ile koroner arter hastalığı olan hastalarda plazma homosistein seviyeleri benzer bulunmuştur⁵⁰. Yüksek homosistein düzeyinin, arteriyel düz kas hücrelerinde serin proteinaz aktivitesini indükleyerek ve aynı zamanda MMP-2'yi aktive ederek arterin media tabakasının degradasyonunu kolaylaştırmak suretiyle koroner ektaziye neden olduğu düşünülmektedir⁵¹.

2.1.5.5. İnsülinin Etkisi

Ateroskleroz ve koroner ektazi gelişiminde insülinin etkisi gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada heterozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda açlık plazma ve 75gr Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) sonrası bakılan insülin seviyeleri ile koroner ektazi arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymuştur⁵².

2.1.5.6. Nitrik Oksit Etkisi

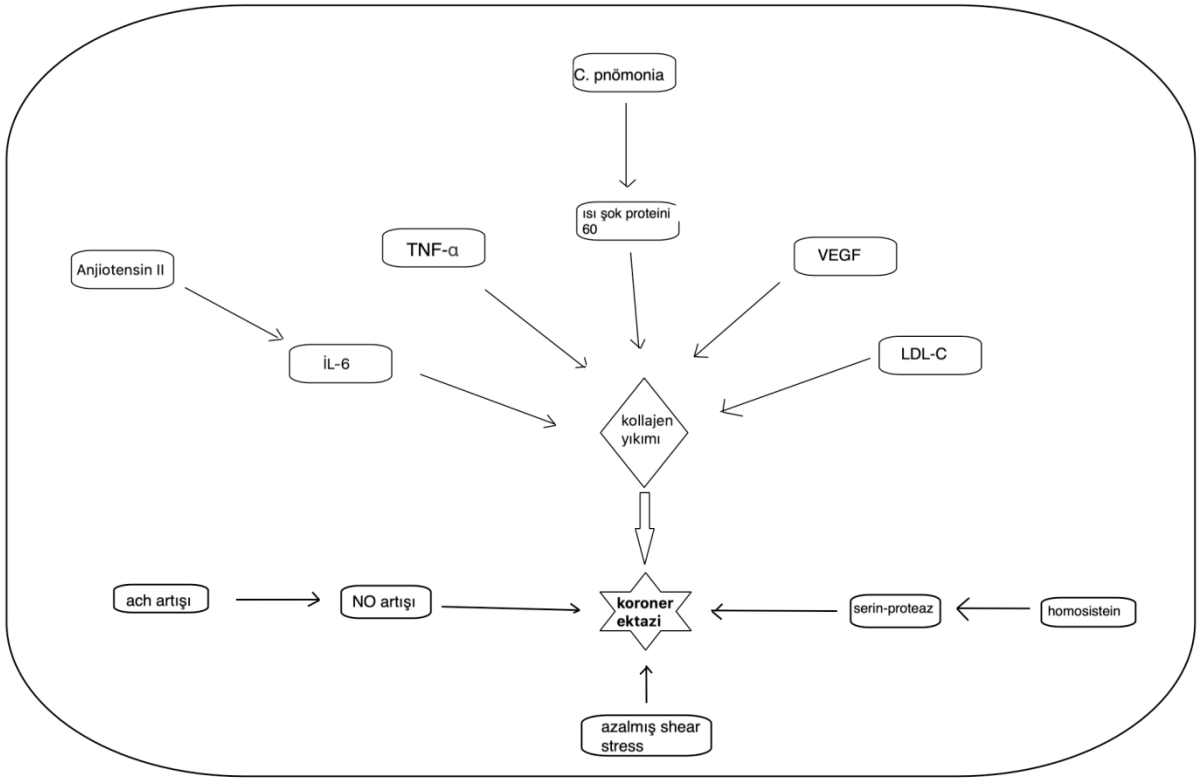
Vazodilatör, antiinflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-trombotik etkileri bilinen nitrik oksit (NO), ektaziye yatkınlık oluşturan metabolitler oluşturmaktadır. Daha önce herbisit spreylere (2,4-diklorofenoksiasetik asit, 2,4,5-triklorofenoksiasetik asit) maruz kalan bireyler arasında koroner ektazi sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Uzun süre herbisit spreylere maruz kalmak kronik olarak interstisyumda asetilkolini artırmakta ve bu da NO üretimini uyarmaktadır. NO, guanilsiklaz yolu vasıtasıyla vasküler düz kasın gevşemesini ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını uyarmaktadır. Bununla birlikte kronik vasküler gevşemenin, ektazide görülene benzer bir klinik sendroma yol

açacağı düşünülmektedir⁵³. Ayrıca abdominal aort anevrizmasının bir hayvan deneyinde, indüklenabilir NO sentaz (iNOS) ekspresyonu ve NO son ürünlerinin plazma seviyesi artmış ve iNOS'un inhibisyonu da anevrizmanın genişlemesini durdurmuştur⁵⁴. Yine başka bir çalışmada İnos up regulasyonunun MMPS ekspresyonunu artırmak suretiyle koroner ektazi oluşumunda rol oynadığı saptanmıştır^{54,55}.

2.1.5.7. ShearStress'in Etkisi

Bahsettiğimiz bu kadar sistemik faktörlerin yanında lokal koroner faktörlerde koroner ektaziye neden olmaktadır. Endotelyal kayma stresi (EKS), arter duvarının endotel yüzeyinde akan kanın sürtünmesine bağlı teğetsel gerilmedir. Endotelyal kayma stresi düşük olan arteriyel bölgelerde, aterosklerotik lezyonlar gelişme ihtimali ve lezyon gelişmiş ise ilerleme ihtimali yüksektir⁵⁶. Yapılan histopatolojik bir çalışmada, EKS düşük olan koroner arter bölgelerinde, lipid birikimi ile birlikte enflamatuvar hücrelerin intimaya sızarak erken aterosklerotik lezyonların gelişmesine ve ilerlemesine neden olduğu saptanmıştır⁵⁷. Ayrıca lokal olarak genişlemiş bir koroner bölgedesindeki, düşük EKS'i sürdürülerek bölgenin daha genişleyip ektazi oluşumuna neden olmaktadır^{57,58}.

Hipertrofik kardiyomiyopati, koroner ektatik lezyonların oluşumuna sebep olabilmektedir. Hipertrofik miyokardın yüksek duvar gerilimi, dev muskuler bridge gibi davranarak sistolik kan akışının yavaşlamasına neden olmaktadır. Özellikle ventriküler sistol sırasında yüksek intralüminal basınç ektatik değişime neden olabilmektedir^{56,59}.



Şekil 2.2. Koroner Ektazi Oluşumuna Katkı Sağlayan Faktörler

Koroner ektazi oluşumunda kollajen yıkımı ana rolü oynamaktadır. LDL-C, VEGF, ısı-şok proteini 60, TNF-alfa, İL-6 ile kollajen yıkımını indüklemek suretiyle, ayrıca homosistein serin protezı indükleyerek, asetilkolin artışı ile NO sentezinde artışı ile KAE gelişiminde rol alır.

VEGF: Vasküler Endotel Growth Faktör, TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, İL-6: İnterlökin-6, Ach: Asetilkolin, NO: Nitrikoksit

2.1.5.8. Genetiğin Etkisi

Genetiğin koroner ektazi gelişimine etkisi ile ilgili bazı dolaylı kanıtlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim genotipi ve ailesel hiperkolesterolemi gibi kalıtsal durumlarla olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, ektaziye yol açacak kesin bir genetik neden henüz saptanmamıştır.

2.1.5.9. Sol Atriyal Fonksiyon ve Koroner Ektazi

Sol atriyum esas fonksiyonu, pulmoner ven ile gelen kanı organize bir şekilde ventriküle iletmeğdir. Asıl etkisini diyastolün 3. fazı olan atriyal kontraksiyon fazında göstermektedir. Sol atriyal fonksiyonlardaki herhangi bir bozukluk sol ventrikülü ve sistemik dolaşımı dolaylı olarak etkilemektedir. Atriyum fonksiyon ve boyutları, ekokardiyograf, kardiyak bilgisayarlı tomografi ve kardiyak manyetik rezonans ile değerlendirilebilmektedir. Sol atriyal boyut değerlendirmesi, ekokardiyografik olarak M-mod ya da 2D görüntülerle

yapılmaktadır⁶⁰. Yapılan çalışmalarda KAE'ne sahip hastalarda kontrol grubuna göre LA fonksiyonları azalmış ve LA çaplarının arttığı izlenmiş^{61,62}.

2.1.6. Klinik Presentasyon

Koroner arter anevrizma (KAA) ve KAE'lerinin çoğu klinik olarak sessizdir ve yalnızca koroner anjiyografi veya bilgisayarlı tomografi ile tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte, klinik presentasyon başlıca 6 gruba ayrılmaktadır.

- 1) Eşlik eden obstrüktif aterosklerotik hastalığın varlığına bağlı olarak hem kronik koroner sendrom hem de akut koroner sendromla prezente olabilir.
- 2) Büyük anevrizmaların lümenindeki lokal tromboz distal embolizasyona ve miyokard enfarktüsüne yol açabilir⁷.
- 3) İskemi araştırması yapılırken yapılan treadmill testi pozitif saptanabilir⁶³.
- 4) Nadir de olsa anevrizma rüptürü akut kalp tamponadına neden olabilir⁷.
- 5) Mikrovasküler disfonksiyona bağlı stres kaynaklı miyokardiyal iskemi gelişebilir (koroner stenoz yokluğunda dahi belgelenmiştir).
- 6) Bazen de artan biyobelirteç seviyeleri ile prezente olabilir¹⁹.

2.1.7. Yönetimi

KAE'nin yönetimi belirsizlikle doludur. Çünkü KAE'nin nadir olması, farklı tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran büyük randomize çalışmaları engellemektedir. KAH ile birlikte olunca öncelikle KAH'a yönelik risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir.

KAE ile ilişkili akut koroner sendromlarda trombolitik tedavi ve primer perkütan koroner girişim (işlem esnasında trombüs aspirasyonu) gerekebilmektedir. Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda, ektazik bölgede olan çap farkından dolayı stentlerin yanlış yerleştirilmesini ve embolizasyonunu önlemek için optimum stent boyutlandırması şarttır. Stent optimizasyonu için kullanılacak temel enstrüman ise intravasküler ultrasonografi (IVUS)'dur. IVUS ile damar lümeninin görselleştirilmesini ekolüsen intima, musküler mediası ve yüksek eko-reflektif adventisyadan oluşan sınırlarının belirlenmesini sağlar⁶⁴. Elde edilen görüntülerde ektazik segmentin çapı, normal damar lümeni ile olan ilişkisi, var ise aterosklerotik plağın özellikleri hakkında detaylı bilgi sağlanır. Yapılacak

olan işlemde başarı oranını artırır. Cerrahi gerektiren durumlar nadir olup tekrarlayan komplikasyonları olan hastalarda cerrahi düşünülmektedir. Ameliyat, ektatik damarın proksimal ve distal segmentinin ligasyonunu ve bunun bir greft ile bypass edilmesini içermektedir. Sonuçları iyi olmaması nedeniyle ektatik segmentin onarılması önerilmemektedir. Ateroskleroz ile birlikte olması beraberinde kötü prognozu getirmektedir.

KAE'li hastaların yarısından çoğunda ateroskleroz da eşlik edeceği için bu hastalarda statin tedavisi önerilmektedir. Ayrıca hipertansif hastalarda öncelikli antihipertansif tedavi ACE inhibitörleri olmalıdır. Trimetazidin gibi antianjinal ajanlar egzersiz toleransını iyileştirmektedir⁸.

2.1.8. Prognoz

Koroner arter ektazisinin prognozu, eşlik eden koroner arter hastalığının ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir. Miyokardial iskemi açısından Tip 1 ve Tip 2 KAE, Tip 3 ve Tip 4 KAE'den daha yüksek risk taşımaktadır. Unutulmaması gereken bir bilgide, bir arterin çapı ile myokardial iskemi arasında ilişki olmadığını göstermesidir⁶⁵.

2.2. Mikrobiyota

2.2.1. Genel Bakış

Son birkaç dekkatta mikrobiyotanın insan sağlığı ve özellikle hastalıklar üzerine etkileri fark edilmeye başlanmıştır. Mikrobiyotanın vücudumuzda yer alan mikroorganizmaların çok ötesinde canlılar olduğu anlaşılmış olup genlerimize kadar etki gösterdiği düşünülmektedir. Mikrobiyal organizasyonların büyük çoğunluğu (10 trilyon ila 100 trilyon) gastrointestinal sistemimizde yaşamaktadır⁶⁶. Bu mikrobiyal organizmalar mikrobiyota olarak adlandırılmakta olup ve çoğunluğu anaerobdur. Bağırsak sağlığı, fonksiyonları, besinlerin biyoaktivasyonu dahil olmak üzere konakçı üzerinde birçok etkisi olduğu kanıtlanmıştır^{9,10}. Biyoaktivasyondaki rolü ise, diyetimizdeki normalde sindiremediğimiz polisakkaritlerin sindirimine yardımcı olmaktır. Bu fayda, mikroorganizmalarda bulunan, biz insanların genomunda kodlanmayan glikozit hidrolaz ve polisakkaritlizazdan kaynaklanmaktadır^{11,12}. Mikrobiyota, bu işlevleri yerine getiren fizyolojimize mükemmel bir şekilde uyum sağlayan metabolik bir "organ" olarak düşünülmelidir⁶⁷. Tükettiğimiz besinlerin çoğunluğu kendi hücrelerimizde işlenmeden önce mikrobiyota tarafından karşılanarak işlenmeye başlanmaktadır.

Endojen gastrointestinal mikrobiyal flora, sağlıkta ve hastalıkta temelde önemli bir rol oynamaktadır, ancak bu ekosistem tam olarak karakterize edilmemiş ve çeşitliliği zayıf bir şekilde tanımlanmıştır⁶⁸. Ortak floranın kritik işlevleri arasında epitel hücre hasarına karşıkoruma⁶⁹, konakçı yağ depolamasının düzenlenmesi⁶⁷ ve bağırsak anjiyogenezinin uyarılması⁷⁰ bulunmaktadır. Konakçının enerji depolama üzerine etkileri besine erişimin az olduğu zamanlarda faydalı iken, günümüz toplumlarında yüksek kalorili beslenme ve besine erişim kolaylaşması ile zararlı hale gelmiştir⁶⁷.

İnsan mikrobiyom projesi uzun süredir üzerinde çalışılmakta olan bir projedir. Amacı ise sağlıklı insan mikrobiyotasının yani konakçı üzerine zararı olmayan mikroorganizmaları bulmak ve bunun yanında hastalığa neden olan, hastalığın progresyonunu artıran mikroorganizmaları bulmaktır. Bu projenin sonuçlarının, her bir insan için kişiselleştirilmiş tıbbın da temelini oluşturacağı düşünülmektedir⁷¹.

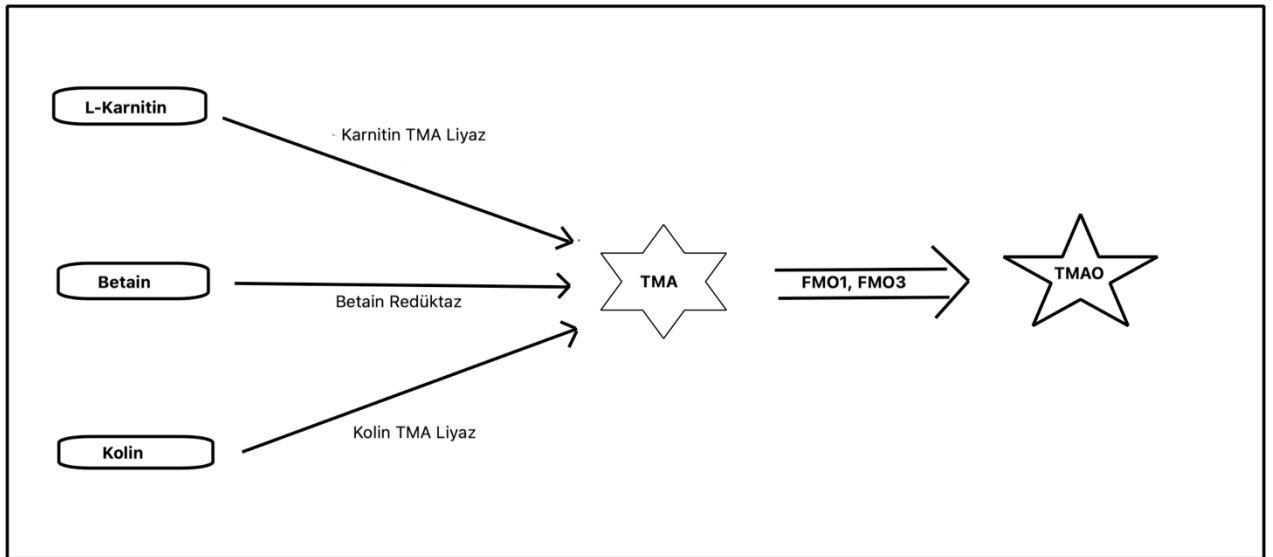
2.2.2. TMA ve TMAO Metabolizması

İnsan için TMAO (trimetilamin N-oksit)'nin 2 ana kaynağı vardır. İlki balıkların metabolizması tarafından üretilmiş TMAO'nun gastrointestinal sistemden direk absorpsiyonudur⁷², ikinci kaynak ise diyetle alınan TMA prekürsörlerinden bağırsak mikrobiyotası tarafından TMA sentezlenmesi ve karaciğerde FMO enzim sistemi ile TMAO sentezlenmesidir. TMA prekürsörleri; L-karnitin, kolin ve betain'dir. Kolin; kolin veya kolin esteri olan fosfatidil kolin şeklinde hayvansal gıdalarda bulunmakta olup özellikle de et ve yumurtada bulunma oranı daha fazladır. 100 gr morina balığında 89 mg toplam kolin, 100 gr sığır eti 73 mg toplam kolin ve 100 gr yumurta ise 266 mg toplam kolin içermektedir. Karnitin et, süt gibi hayvansal gıdalarda L-karnitin stero izomeri olarak bulunmaktadır. Bitkisel gıdalarda ise oldukça az miktarda bulunmaktadır. Örneğin 100 gr kuşkonmaz 0.2 mg karnitin, 100 gr yumurta <1 mg karnitin, 100 gr morina 4 mg karnitin, 100 gr dana eti 39 mg karnitin içermektedir. Ispanak ve pancar gibi yetişmesinde fazla miktarda su gereken bitkilerin özellikle köklerinde ozmolit olarak betain bulunmaktadır. Örneğin 100 gr ıspanak 577 mg betain, 100 gr morina balığı veya dana eti 7 mg betain ve 100 gr yumurta <1 mg betain içermektedir (Tablo 5)⁷³. Bu prekürsörler, çeşitli enzimler⁷³ tarafından C-N bağları parçalanarak TMA'ya dönüştürülmektedir (Şekil 2). TMA bu durumda, mikrobiyotaya tarafından kullanılan kolin veya karnitinden serbest kalan karbon alıcısı atık ürün olarak görev almaktadır¹³. TMA daha sonra bağırsaktan emilerek portal dolaşım ile karaciğere gelmekte ve hepatik flavin içeren monooksijenaz (FMO) 1 ve 3 tarafından TMAO'ya dönüştürülmektedir⁷⁴. Bilinenin dışında FMO enzim sisteminin, barbitüratlar gibi ilaçlar da dahil olmak üzere çok çeşitli ksenobiyotikleri ve toksik maddeleri oksitleme yetenekleri vardır¹³. Ayrıca FMO'ların başta TMA olmak üzere birçok amini ve ayrıca kükürt, fosfor ve selenyum içeren bileşikler oksitlediği bilinmektedir¹³. FMO3'ün TMA metabolizma afinitesi FMO1'e göre 10 kat daha güçlüdür⁷⁵. Ayrıca FMO3 metabolizması erkeklerde kadınlara göre daha düşüktür. Plazma TMA seviyeleri arttıkça da ekspresye edilen FMO enzimleri artmaktadır¹³. Ayrıca yapılan fare deneylerinde testosteronun FMO3'ü downregüle ettiği gözlenmiştir⁷⁵. FMO3 aynı zamanda safra asidi ile aktive edilen bir nükleer reseptör olan farnesoid X reseptörü (FXR) tarafından düzenlenmekte olup ve FXR ligandlarının enjeksiyonu, fareler üzerinde FMO3 ekspresyonunu indüklemek suretiyle TMAO üretimini artırmıştır⁷⁵.

Beslenme alışkanlıklarının TMAO seviyeleri üzerine etkisi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kırmızı et tüketiminin kesilmesinin 4. haftasından itibaren plazma TMAO seviyelerinin azaldığı izlenmiştir⁷⁶. İnsan ve hayvan çalışmalarında yüksek yağ içeren veya batı benzeri bir diyetin, plazma TMAO'yu artırdığı⁷⁷, buna karşın Akdeniz tipi diyetinin TMAO'yu azalttığı gösterilmiştir⁷⁸.

Tablo 2.5.TMAO prekürsörleri, kaynağı ve mmol/kg

TMAO	Prekürsör	Kaynağı	Miktarı (mg/100gr)
	karnitin	Dana eti	39
		Yumurta	<1
		Kuşkonmaz	0.2
		Morina Balığı	4
	kolin	Dana eti	73
		Yumurta	266
		Morina Balığı	89
	betain	İspanak	577
		Morina balığı	7
		Yumurta	<1



Şekli 2.3. TMA ve TMAO Sentezinde Yer alan Prekürsörler ve Enzimler

L-karnitinden, karnitin TMA liyaz ile; betainden, betain redüktaz ile; kolinden, kolin TMA liyaz ile TMA sentezlenir. Karaciğerde bulunan FMO1 ve FMO³ enzimleri ile TMAO sentezlenir.

TMA: trimetilamin, TMAO: trimetilamin N-oksit, FMO1-3:hepatik flavin içeren monooksijenaz 1-3

2.2.3. TMA' nın Dağılımı ve Atılımı

Besinlerden direkt alınan TMAO büyük ölçüde emilmektedir. Mikrobiyal veya hepatik işlem gerektirmez ve ekstrahepatik dokular tarafından alınır⁷⁹. Bağırsakta sentezlenen TMA'nın bir kısmı dışkıda elimine edilebilir, ancak dışkı ile atılan TMA miktarı tam olarak ölçülmemiştir. Bağırsaktan emilecek TMA'nın çoğu enterosit membranları boyunca pasif difüzyonla emilmektedir. Sistemik dolaşıma katılan TMA'nın yaklaşık% 95'i okside olmaktadır. Daha sonra 24 saat içinde çoğunluğu idrarla atılır, sadece %4'ü feçesle ve % 1'den azı nefeste atılmaktadır⁷³. Besinle alınan TMA ve TMAO ortalama 6 ila 8 saat arasında plazmada pik yapmakta ve 24. saatte bazal seviyesine gelmektedir⁸⁰. TMAO'nun çok az miktarı, TMAO demetilaz enzimini içeren bazı metanojenik bakteriler tarafından dimetilamin (DMA), formaldehit, amonyak ve metana metabolize edilebilmektedir⁸¹.

2.2.4. TMAO' nun Ölçülmesi

TMAO genellikle idrar ve plazma örneklerinde ölçülmektedir, nadir de olsa serum örneklerinde de ölçülebilmektedir⁸². Bu ölçümlerde sıklıkla kullanılan yöntemler arasında sıvı kromatografi kütle spektrometresi, kararlı izotop seyreltme, elektrosprey iyonizasyontandem kütle spektrometresi⁸³ ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi⁸², proton nükleer manyetik rezonans spektrometrisi, headspace gaz kromatografisi⁸⁴ ve matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi⁸⁵ yer almaktadır. Daha nadir olarak kullanılan teknik ise Hızlı Atom Bombardmanı-kütle spektrometresidir⁸⁶.

2.2.5. TMAO' nun Kan Düzeyini Etkileyen Faktörler ve Kan Düzeyinin Değerlendirilmesi

Plazma TMAO seviyeleri, bireyler arası geniş varyasyonlar göstermektedir. Bunun sebebi olarak birkaç faktörden etkilendiği bilinmektedir ki en önemlileri de diyet tarzı, bağırsak mikrobiyaya içeriği ve karaciğer FMO1-3 enzim aktivitesidir⁸⁷. Yapılan bazı çalışmalarda TMAO düzeylerinin yaşla olan ilişkisi anlaşılmış olup, yaş ile birlikte TMAO plazma konsantrasyonu artmaktadır⁸⁸. Diğer etkileyen faktör ise FMO3 ekspresyonunun östrojen ve safra asidi ile aktive olan nükleer reseptör FXR yoluyla indüklenmesidir. Ayrıca FMO3 ekspresyonu testosteron ile baskılanmaktadır⁷³.

Bilindiği üzere diyet TMAO sentezlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. *Brassicaceae* familyasından olan sebzeler FMO3 aktivitesini azaltabilmektedir. Ayrıca, vejetaryenler, omnivor insanlara kıyasla farklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olup ve L-karnitinden TMA sentezleyebilme güçleri daha azdır⁸⁸. Yüksek yağlı diyetler veya Western (batı) benzeri diyetler plazma TMAO düzeylerini artmaktadır⁸⁹. Diyetle alınan protein miktarı idrarda atılan TMAO ile yüksek pozitif korelasyona sahiptir⁹⁰. Yapılan çalışmalarda proteinden fakir diyetle beslenen KBH hastalarında daha düşük plazma TMAO seviyelerinin saptanmış olması, bu bulguyu desteklemektedir⁹¹. Fakat literatür incelendiğinde bu bilginin karşıtı olarak kronik böbrek hastalıklı (KBH) hastalarda TMAO seviyelerinin arttığı da izlenmiştir⁸⁷.

Tablo 2.6.TMAO Seviyelerini Etkileyen Faktörler

TMAO seviyesini artıran faktörler	TMAO seviyesini azaltan faktörler
Yaş ⁸⁸	Testosteron ⁷³
Östrojen ⁷³	Brassicaceae familyasından olan sebzeler ⁸⁸
Nükleer reseptör FXR ⁷³	KBH ⁹¹
Batı tarzı beslenme/yüksek proteinli beslenme ⁸⁹	
KBH ⁸⁷	

FXR: farnesoid X receptor, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

2.2.6. TMA Sentezinde Yer Alan Mikrobiyota

Hayvan çalışmalarında kronik olarak L-karnitin alımı artırıldığında TMA sentez kapasitesinin 10 kata kadar arttığı gösterilmiştir⁸⁸. Yeme alışkanlıkları bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve ürünleri üzerine etkilidir. Özellikle de sürekli olan yeme alışkanlıkları mikrobiyota bileşenlerini etkilemekte iken tek seferlik olan öğün ise TMAO düzeyini etkilemektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının üyeleri oldukça fazladır. Besinlerin sindirilmesi, hücre farklılaşması, bağırsakta patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engelleme gibi konakçıya birçok faydası mevcuttur. Bağırsak mikrobiyota üyeleri, yaşamın üç alanından birine, yani Archaea, Bakteriler ve Eukarya'ya ait olabilir ve ayrıca virüsler içerebilmektedir⁹². Gastrointestinal mikrobiyota bileşimi, pH, oksijen seviyeleri, besinlerin çeşidi, su miktarı ve sıcaklık gibi bir dizi çevresel parametreden etkilenmektedir⁹³.

Yetişkin bağırsak mikrobiyotasının dikkat çeken özelliği ise kendi içerisinde hemostaz içerisinde olmasıdır. Çok çeşitli faktörler bağırsaktaki bu mikrobiyota dengesini bozarak disbiyozu neden olabilmektedir. Mikrobiyotanın beş ana bakteri filumu vardır ve bunlar *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia*'dır. *Bacteroides* ve *Firmicutes* bağırsak mikrobiyotasınının %90' nını oluşturmaktadır⁹⁴.

İnfant döneminden, çocukluk dönemine oradan erişkin hayata kadar mikrobiyota bir dizi değişiklikler görülmektedir. İnfant döneminde mikrobiyotanın ana bileşenleri *bakteriodes*, *proteobakterio* ve *fusobakterio*⁹⁵ iken erişkin dönemde *bakteriodes*, *actinobakterio*, *clostridium* (*firmicute*) ve diğerlerine nazaran daha az olan *proteobakterio*'dur⁹⁶. Hayvan ve insan deneylerinde TMA ve TMAO üretiminde yer alan mikrobiyata ailesinin *Deferribacteraceae*, *Anaeroplazmataceae*, *Prevotellaceae*⁸⁸ ve *Enterobacteriaceae*⁹⁷ olduğu gösterilmiştir.

Ratlarda ve insanlarda antibiyotiklerle yapılan bazı çalışmalarda, siprofloksasin, vankomisin veya metronidazol gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla, TMA ve TMAO üretiminin neredeyse tamamen baskılandığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, antibiyotiklerin kesilmesinden bir ay sonra TMAO seviyeleri normale döndüğü gözlenmiştir⁹⁸.

2.2.7. Mikrobiyota ve Ateroskleroz

Günümüzde dünya genelinde en sık ölüm nedenikardiyovasküler hastalık (KVH)'lardır. Bilindiği üzere ateroskleroz, KVH'ın başlıca nedenlerinden biridir, bu sebeple ateroskleroza neden olan faktörler dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda hem KVH bulunan hem de KVH riski taşıyan kişilerde plazma TMAO konsantrasyonu (veya düzeyi) yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda genellikle TMAO prekürsörlerinin konsantrasyonları da yüksek oranda bulunmuştur. Bu bağlamda TMAO'nun, insanlarda kardiyovasküler hastalık prevalansını ve myokard enfarktüsü ve inme gibi majör adverskardiyovasküler olayların (MACE) insidansını tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir^{88,98}. TMAO'nun immun sistem, enflamasyon, kolesterol metabolizması ve aterotromboz mekanizmaları ile ateroskleroza yol açtığı düşünülmektedir⁹⁹. Özellikle dokularda bulunan kolesterolün karaciğere taşınmasını engelleyerek görev yapmaktadır¹⁰⁰.

Burada dikkatleri üzerine çekecek husus; KVH üzerine koruyucu etkisi olduğu bilinen deniz ürünlerinin özellikle de balıkların aynı zamanda yüksek miktarda TMAO kaynağı olmasının, KVH gelişiminde nasıl etki göstereceğidir ki bu durum bir paradoks olarak görülebilir. Önemli nokta ise besinle hazır alınan TMAO, anaerobik bakteriyel solunumda tercih edilen bir elektron alıcısı olduğundan¹⁰¹, bağırsaktaki herhangi bir serbest TMAO, fakültatif anaerobik bakteriler tarafından kaçınılmaz olarak TMA'ya indirgenecek ve böylece TMA-liyaz tarafından üretilene ek olarak yeni bir TMA kaynağı haline gelecektir. Bu şekilde TMAO bakımından zengin deniz ürünlerinin, faydalı TMA üreten mikrobiyal türlerin büyümesini destekleyerek total etki de kardiovasküler üzerine olumlu etki gösterecektir. Bu hipotez üzerinden TMA-liyaz inhibitörlerinin, KVH'ya karşı yeni farmasötik ilaçlar olarak kullanma olasılığı konusunda düşünülmektedir⁴⁰. Ayrıca kırmızı şarapta anti-ateroskleroz olarak bilinen fenolik antioksidan resveratrol, bağırsak mikrobiyotasına etki ederek TMA üretimini azaltıp TMAO üretimini inhibe etmektedir⁷⁴.

Ateroskleroz mekanizmaları üzerine yapılan birçok çalışmada immün aktivasyonun net etkisinin pro-aterojenik olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle aterosklerozun temelinde otoimmün bir hastalık olabileceği düşünülmektedir¹⁰². TMAO'nun artması ile birlikte immün sistem 3 mekanizma ile ateroskleroza katkı sağlamaktadır.

1. Isı şok proteini 60 (HSP 60) ve ısı şok proteini 70 (HSP 70) ekspresyonunu mRNA üzerinden¹⁰³ artırıp makrofajların oxide LDL fagositozunu indükleyerek köpük hücre oluşumuna neden olmaktadır¹⁰⁴.
2. NLRP (Nod-like receptor pyrin domain-containing) zon PRR (pattern recognition receptors) aktivasyonu ile oluşan bir poliprotein komplekstir. NLRP aktivasyonu ile pro-caspase 1 ve caspase 1 kaskadını aktive edip IL-1B ve IL-18 salgılanmasına neden olarak enflamatuvar sistemi tetikler^{105,106}. Aktifleşen iflamatuvar sistem aterosklerozu açan endotelial hasarlanmaya neden olmaktadır¹⁰⁷.
3. CD14 ve CD16 aracılı monosit aktivasyonu ile ateroskleroza katkı sağlamaktadır¹⁰³.

Ateroskleroz bilindiği üzere kronik enflamatuvar bir süreçtir. Yüksek TMAO seviyeleri IL-10'nun azaltıp ile anti-enflamatuvar sistemin baskılayarak, IL-1, TNF-alfa aracılı pro-enflamatuvar sistemin aktive ederek ateroskleroz oluşumuna katkı sağlamaktadır.

TMAO, periferik dokularda kolesterol birikimini engelleyen ve periferik dokulardaki kolesterolü serbestleştirerek karaciğere gelmesini sağlayan RCT (reverse cholesterol transport) enzimini inhibe ederek de ateroskleroz sürecine katkıda bulunmaktadır¹⁰⁰. TMAO ve prekürsörleri FXR (farnesoid X receptor) üzerinden cyp7A1inhibisyonu ile safra asidi sentezini azaltarak RCT inhibisyonu yapmaktadır¹⁰⁸. ABCA1-2 (ATP-binding cassette transporter 1-2) enzimlerinin ekspresyonunu artırarak RCT inhibisyonu yapar. Ayrıca, kolesterolü bağırsak lümeninden enterositlere taşıyan enteral kolesterol taşıyıcıları Niemann-Pick C1-like1 (Npc1L1) ve kolesterolü enterositlerden bağırsak lümenine taşıyan ABCG5 / 8 ekspresyonunu önemli ölçüde azaltarak RCT inhibisyonu yapıp kolesterol metabolizması üzerinden ateroskleroz gelişimine katkı sağlamaktadır¹⁰⁹.

Hayvan ve insan deneylerinde TMAO'nun, platelet aktivasyonunda aşırı derecede artışa neden olarak tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir. Kanda TMAO ve plateletlerin direkt etkileşimi sonrası platelet sitoplazmasında kalsiyum artışına bağlı aktivasyon olmaktadır¹¹⁰. Ayrıca monosit adezyonunu artırmak suretiyle de aterotromboz sürecini indükler¹¹¹. Bununla birlikte endotel üzerinden MAPK/JNK (Mitogen-activated protein kinases) yolağıyla vasküler enflamasyonu uyarmak suretiyle etki gösterir¹¹².

Tablo 2.7.TMAO Ateroskleroz Mekanizmaları

TMAO ateroskleroz mekanizmaları	
İmmun Sistem	HSP 60 ve HSP 70 ekspresyonunun mRNA üzerinden ¹⁰³ artırılarak Makrofajların okside LDL fagositozunu indüleyerek köpük hücre oluşumuna neden olur ¹⁰⁴
	NLRP aktivasyonu ile pro-caspase1 ve caspase 1 kaskadını aktive ederek IL-1B ve IL-18 salgılanmasına neden olarak enflamatuvar sistemi tetikler ¹⁰⁵¹⁰⁶ .
	CD14 ve CD16 aracılı monosit aktivasyonu ile ateroskleroza katkı sağlar ¹⁰³ .
Enflamasyon	IL-10'nun azalması ile anti-enflamatuvar sistemin baskılanması
	IL-1, TNF-alfa aracılı pro-enflamatuvar sistemin aktive olması
Kolesterol Mekanizması	RCT enzimini inhibe ederek
	FXR üzerinden cyp7A1 inhibisyonu ile safra asidi sentezini azaltarak RCT inhibisyonu yapar.
	ABCA1-2 enzimlerinin ekspresyonunu artırarak RCT inhibisyonu yapar.
	ABCG5 / 8 ekspresyonunu önemli ölçüde azaltarak RCT inhibisyonu yapar.
Aterotromboz	Platelet aktivasyonunda aşırı derece de artışa neden olarak tromboza yatkınlık oluşturur.
	Monosit adezyonunu artırır.
	MAPK/JNK yolağının indüklenmesi ile

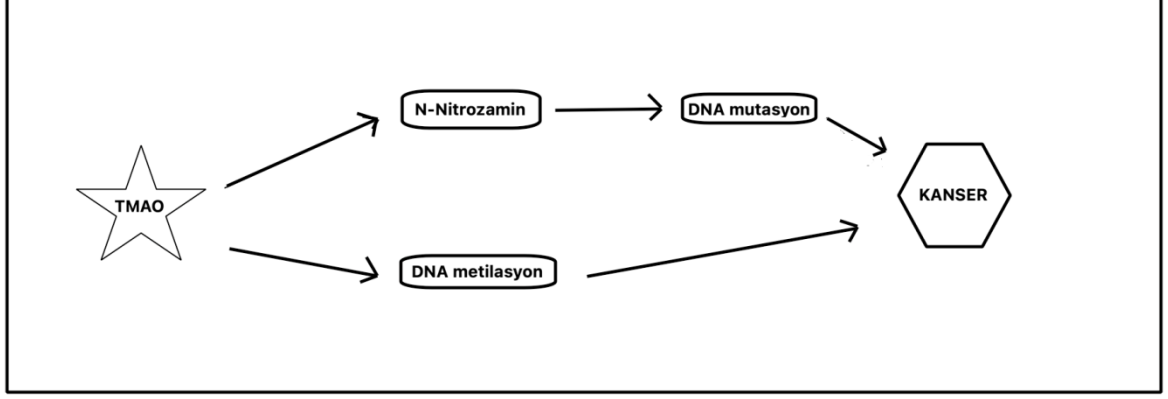
HSP 60:Heat Shock Proteins 60 / ısı şok proteini 60, HSP 70:Heat Shock Proteins 70 / ısı şok proteini 70, NLRP: Nod-like receptor pyrin, IL-1B: İnterlökin-1B, IL-18: İnterlökin-18, IL-10: İnterlökin-10, TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa, FXR: farnesoid X receptor ,cyp7A1: Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1, CD14:cluster of differentiation 14, CD16: cluster of differentiation 16, ABCA-1: ATP-binding cassette transporter 1, ABCA-2: ATP-binding cassette transporter 2, RCT: reverse kolesterol transport, MAPK/JNK: Mitogen-activated protein kinases

2.2.8. TMAO ve Kanser

Besin olarak etin tüketimi arttıkça başta kolorektal kanserler olmak üzere kanser insidansı artmaktadır. Günlük 100 gr et tüketiminin kolorektal kanser için riski %17 iken işlenmiş 50 gr kırmızı etin kolorektal kanser riski %18'dir¹¹³. Ayrıca şeker ilave edilerek işlenmiş gıdalar gibi yüksek glisemik indeksi olan gıdalar açısından zengin diyetler, artan kanser riski ile ilişkilidir¹¹⁴.

TMAO'ya bağlı N-nitroso bileşiklerinin (NOB) üretimi artar, karsinojenik etki göstermektedir. TMA gibi metilaminler NOB için substrat görevi görmektedir¹⁴. NOB bileşikleri ayrıca işlenmiş ette ve sigara dumanında fazla miktarda bulunmaktadır. NOB'un indüklemiş olduğu, gastrointestinal kanserlere, özellikle de kolorektal kansere neden olan

mutasyonlar saptanmıştır¹⁵. Bununla birlikte TMAO, DNA metilasyonuna neden olarak kansere yatkınlık oluşturmaktadır¹¹⁵.



Şekil 2.4. TMAO Kanser Oluşturma Mekanizmaları

TMAO, N-nitrozamin üretiminenden olarak DNA mutasyonu yapmak suretiyle, ayrıca direk olarak DNA metilasyonu yaparak kanser oluşumuna neden olur.

2.2.9. TMAO ve Diyabetis Mellitus

Aşırı kalori alımı ile birlikte sedanter hayat, dünya çapında artan obezite ve tip 2 diyabet salgınlarının arkasındaki en önemli sebeptir¹¹⁵. Protein ile yağ açısından zengin et ve yoğun rafine şekerlerin yanı sıra yetersiz miktarda kompleks karbonhidratlardan oluşan beslenme, batı tipi diyet olarak bilinmekte olup, belirgin insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişme riski ile ilişkilidir. Tip 2 diyabetin sistemik etkilerinin yanında kardiyovasküler hastalıklar üzerine belirgin etkisi vardır. İnsidansı ve prevalansı hızla artmaktadır.

Diyette alınan şeker, santral obezite ve artmış diyabetismellitus ile ilişkilidir. Şekerle tatlandırılmış içeceklere eklenen serbest şekerlerin kademeli olarak azaltılmasının aşırı kilo, obezite ve tip 2 diyabet prevalansını azaltabileceği öne sürülmüştür¹¹⁶. Ayrıca besin olarak alınan et, artmış insülin rezistansı ve tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur. Sature ve trans yağlar, tip 2 DM ve bunun yanı sıra bağımsız olarak da obezite ile ilişkilidir¹¹⁷.

Diyabeti olan insanlarda diyabeti olmayanlara göre TMAO seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bunun yanında vücut kitle indexi ile de TMAO seviyeleri ilişkilidir¹¹⁸. TMAO destekli besinlerle beslenen hayvanların, diğer gruplara göre insülin rezistansı, diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır¹⁶. TMAO'nun hepatik glukoz

metabolizması üzerindeki etkilerine, artan glukoneogenez ve azalan hepatikglukoz transportunun neden olduğu düşünülmektedir¹¹⁹. Bunun yanında insülin rezistasında artan insülin seviyeleri, FMO-3 enzim sistemini upregüle ederek TMAO seviyelerinin artmasına neden olmaktadır¹²⁰. Yüksek TMAO düzeylerinin de karaciğer yağlanması neden olduğu gösterilmiştir¹¹⁹.

Yapılan çalışmalarda plazma TMAO konsantrasyonlarının, 28 gün boyunca düşük glikemik yüklü bir diyetin tüketilmesinden sonra da önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir¹²¹. Buna karşılık, metformin ile tedavi edilen diyabetli hastalarda, tedavi edilmeyen bireylerle karşılaştırıldığında, glukoz azalmış, ancak plazma TMAO konsantrasyonları artmıştır¹²².

2.2.10. Nörolojik Hastalıklar ve TMAO

Bağırsak ve beyin arasındaki aks uzun süredir bilinmesine rağmen son zamanlarda bu konu hakkında araştırmalar artmaya başlamıştır. Bağırsak mikrobiyotası ve merkezi sinir sistemi arasındaki ilişki anlaşılmaya başlanmıştır. Bu alanda artan kanıtlar, mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı (MBBA)¹²³ teriminin tanımına yol açmıştır. Bağırsak ve beyin etkileşimi, kan-beyin bariyerini geçen kimyasal maddeler ve periferik sinir sistemi yoluyla olmaktadır. Özellikle vagus siniri, bağırsakta bulunan nöronları merkezi sinir sistemindeki nöronlara bağlamaktadır⁹⁴. Merkezi sinir sisteminden bağırsaklara gelen uyarılar sadece konakçı hücrelerine değil, bağırsak bakterilerinede gönderilmektedir¹²⁴. Aynı zamanda bağırsakta mikrobiyota tarafından üretilen bazı kimyasal maddeler kan beyin bariyerini aşarak beyine ulaşabilmektedir. Yapılan bir çalışmada BOS'da (beyin omurilik sıvısı) TMAO tespit edilmiştir¹²⁵. BOS'da tespit edildikten sonra ilk başlarda karaciğer tarafından üretilen TMAO olduğu düşünülmüştür. Fakat beyin dokusunda FMO3 saptanması¹²⁵ üzerine TMAO'nun beyin dokusu içerisinde de novo sentezi ile elde edilmiş olabileceğine dair şüpheleri doğurmuştur. Bu konu hakkında daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Nörolojik bazı hastalıklarda BOS'da TMAO düzeylerinin daha düşük veya daha fazla saptanması, mikrobiyotanın nörolojik hastalıklar üzerine etkisini sorgulatmaktadır. Görünen o ki hepsiyle ilişkisi olmasa da bazı nörolojik hastalıklar ile mikrobiyota arasında ilişki vardır.

Alzheimer hastalığı, çeşitli patofizyolojik yönleri halen araştırılan nörodejeneratif bir hastalıktır¹²⁶. Bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici bir azalma ve belirli tipteki nöronların ve sinapsların kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Esas sorumlu patoloji amiloid beta

proteinlerinin hücre dışı birikimidir¹²⁷. Alzheimer hastalığının etiyolojisi ise multifaktöriyeldir. Üç gende mutasyonlarla ilişkili sporadik formlar ve ailesel formlar mevcuttur ki bu formlar; amiloid prekürsör protein, presenilin 1 ve presenilin 2'dir¹²⁸. Bağırsak mikrobiyotası nöroprotektif olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) kan düzeylerini artırır ki bu faktör Alzheimer hastalığıda azalmış miktarda bulunur¹²⁸. Ayrıca NMDA reseptör ekspresyonunu artırır.

TMAO, prekürsörlerinin bitkilerde sağladığı ozmolit benzeri görev yaparak prion hastalıklarından korur. Örnek vermek gerekirse; TMAO, scrapieprion proteininin (PrPC) bulaşıcı süngerimsi ensefalopatilerle ilişkili patojenik izoformuna (PrPSc) dönüşümünü engellemektedir. Önemli olan nokta PrPSc oluşmasını engellemektedir, oluşan PrPSc'ye etki göstermemektedir.

TMAO'nun kimyasal şaperon görevi görerek Machado-Joseph hastalığı/spinoserebellar ataksi-3 (MJH/SSA-3) gibi hastalıklarda faydalı etkileri gözlenmiştir¹²⁹.

Motor nöron hastalığı olan Amyotrofik lateral skleroz (ALS) en sık yaşamın beşinci dekadında ortaya çıkar. TMAO'nun, patofizyolojisinde yer alan mutasyonlu süperoksid dismutaz seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Hastalığın gelişmesini önlemesede progresyonunu azalttığı düşünülmektedir¹³⁰.

Tablo 2.8.TMAO'nun Nörolojik hastalıklar Üzerine Etkisi

Nörolojik Hastalık	TMAO Etkisi
Alzheimer Hastalığı	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör düzeylerinde artış NMDA reseptör ekspresyonunu artırır
Prion hastalığı	PrPC'nin PrPSc'ye dönüşümünü engeller.
Machado-Joseph hastalığı/spinoserebellar ataksi-3	Kimyasal şaperon görevi
ALS	Süperoksid dismutaz seviyesini azaltır

NMDA: N-metil-D-aspartat, PrPC: scrapieprion protein, PrPSc: scrapieprion proteininin patolojik izoformu, ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma protokolü

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Kasım 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında stabil anjina ile koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve koroner anjiyografi yapılan toplam 163 (76 kadın, 87erkek; en düşük yaş 33, en büyük yaş 81 ort.yaş: 56.52) hasta alındı.

Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üzerinde olmak
2. Çalışma için onam vermiş olmak
3. Hasta grubu için koroner anatomide patolojik bulgu olarak sadece ektaziksegment bulunması, kontrol grubunda ise normal koroner anatomiye sahip olması

Dışlama kriterleri:

1. Kronik böbrek hastalığı olması
2. Revasvülarize edilmiş koroner arter hastalığı olması
3. Daha önce belgelenmiş kritik koroner darlığının olması
4. Akut yada kronik enflamatuvar hastalığın bulunması,
5. Steroid ya daimmunsupresif herhangi bir tedavi alınıyor olması,
6. Romatolojik hastalığının olması
7. Bilinen aktif malign hastalığa sahip olunması,
8. Kalp yetersizliğinin olması
9. Orta veya şiddetli kapak patolojisi olması
10. Çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaması durumlarında hastalar çalışmaya alınmadı.

Dışlanma kriterlerinin bu şekilde belirlenmesinin sebebi; TMAO düzeyinin belirtilen durumlarda koroner ektaziden bağımsız bir şekilde değişkenlik gösterdiğinin bilinmesidir.

Çalışma protokolü Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 03.04.2020 tarih ve 2020/2332nolu kararı ile onaylanmış olup, çalışmamız Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar yönergesine uygun olarak yürütüldü.

3.2. Koroner Anjiyografik Değerlendirme

Hastaların koroner anjiyografisi “Philips Allura Xper FD20” marka cihazla standart teknikler kullanılarak yapıldı. Anjiyografi femoral arter ya da radial arter ponksiyonu ile standart sağ ve sol 6 F Judkins kataterler kullanılarak yapıldı. Radyoopak madde olarak non-iyonik ajanlar kullanıldı. Sol koroner sistem için standart olarak RAO (sağ anterior oblik) kaudal, RAO kranial, LAO (sol anterior oblik) kranial ve LAO kaudal projeksiyonlar alındı ve sağ koroner sistem için RAO kranial ve LAO kranial olmak üzere en az 2 projeksiyonda görüntüler alındı. Alınan projeksiyonlar ile görüntüleme yetersiz kaldığında ise ek modifiye projeksiyonlar alındı. Koroner arter çapının komşu normal segmente göre 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi ve bunun yanında total koronerin uzunluğunun üçte birini geçmesi durumunda ön tanı olarak koroner arter ektazisi düşünüldü. Ayrıca herhangi bir koroner arterde ektazi, anevrizma, diseksiyon gibi patolojik bulgu görülmemesi ve ateroskleroz göstergesi olarak plak ya da stenoza neden olacak darlık olmaması normal koroner arterler olarak değerlendirildi. Koroner arterlerdeki lezyonların ve koroner arter ektazisinin değerlendirilmesi Philips Allura Xper FD20 cihazının ölçüm programı ile katater çapı referans olarak kabul edilerek kantitatif olarak doğrulaması yapıldı.

3.3 TMAO'nun Ölçülmesi

Gönüllü hastalardan 3 ml femoral arter ve radial arterden girişinden kan örneği alınarak oda ısısında 30 dakika bekletildi. Ardından serum örneği elde etmek üzere 2500 r.p.m frekansta ve 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Tüm hastaların toplanma süresi olan 6 aylık süre içerisinde elde edilen örnekler eppendorf tüplerde -80 santigrat derecede muhafaza edildi.

Hasta ve kontrol grupta örnek toplama işlemi tamamlandıktan sonra 201-12-7378 katalog numaralı 96-kit içeren TMAO kiti temin edildi. Kullanılan kitin ölçüm aralığı 0.05-10 ng/ml arasında (İntra-assay: CV <10%) (CV: Varyasyon Katsayısı) ve sensitivitesi 0,043 ng/ml'dir. Toplamda beş adet standart kullanıldı. Bu standartlar 1'den 5'e kadar sınıflandırıldı. Standartlar 5 nolu standardı oluşturan 120 mikrolitre orijinal standardın 120

mikrolitre standart dilüetin eklemek suretiyle ve diğer standartları seri dilüsyonla seyreltildi. Elde edilen standartların konsantrasyonları sırasıyla 6.4, 3.2, 1.6, 0.8 ve 0.4 nanogram (ng)'dır. Köre sadece 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklendi. Standart kuyucuklara 50 mikrolitre hazırlanan konsantrasyonlarda standart ve 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklendi. Kör ve standart kuyucukların dışındaki diğer kuyucuklara 40 mikrolitre örnek (serum), 10 mikrolitre TMAO antikoru ve 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklendi. Yapışkan membran ile pleytin üstü kapatıldı ve 37C'de 1 saat süreliğine inkübasyona bırakıldı. 30X yıkama solüsyonu ile 30 kez dilüe edildi. 1 saatlik inkübasyon sonunda kuyucukların içindeki sıvılar dökülüp her kuyucuk elde edilen 1X'lik yıkama solüsyonuyla 5 kez olmak suretiyle Awareness marka Chromate 4300 model ile yıkandı. Daha sonra kör de dahil olmak üzere tüm kuyucuklara 50 mikrolitre kromojen A ve B eklenip 37C'de 10 dakika süreliğine inkübasyona bırakıldı. Son olarak tüm kuyucuklara 50 mikrolitre stop solüsyonu eklendi ve 15 dakika içinde pleyt okuyucuda OD değerinin 450 nm olduğu dalga boyunda Human marka Combi Wash Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) okuyucusu ile okuma yapıldı. Okuma sonucunda standartların konsantrasyonları ve OD değerlerine göre standart bir grafik elde edilmiş olup örneklerin OD değerlerinden yola çıkılarak konsantrasyon değerleri hesaplandı.

3.4. Ekokardiyografik Değerlendime

Çalışmaya alınan hastalara sol lateraldekübit pozisyonda iken General Electric Vivid T8 kardiyovasküler ultrason sistemi (GE Healthcare, Jiangsu, China) ve 1,3-4,0 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme, hastaların demografik, klinik özellikleri ve koroner morfolojisini bilmeyen iki deneyimli kardiyolog tarafından yapıldı.

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzunda yer alan standart teknik ve görüntülere uygun olacak şekilde değerlendirme yapıldı. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 4 boşluk (AP4B), apikal 2 boşluk (AP2B) ve apikal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Parasternal uzun ekseninde papiller kasın korda tendineaya tutunduğu bölgeden M-mod görüntülemeyle; sol ventrikül diyastol sonu (LVEDD) ve sistol sonu çap (LVESD), interventriküler septum kalınlığı (İVS) ve posterior duvar kalınlığı (PWT) ölçüldü. AP4B görüntüde modifiye Simpson yöntemi ile sol ventrikül diyastol sonu volüm (EDV), sistol sonu volüm (ESV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı. AP4B

görüntüde örneklem hacmi mitral kapakçık uçlarının arasında 10mm atriyum tarafına yerleştirilerek PW (pulse wave) Doppler tekniği ile mitral inflow erken hızlı doluş dalgası pik hızı (E) ve atriyal kontraksiyona bağlı geç doluş dalgası pik hızı (A) elde edildi ve en az üç değerlendirmenin ortalaması alındı. Mitral inflow E ve A hızları kullanılarak E/A oranı hesaplandı.

Ekokardiyografik olarak yapılan değerlendirmede mitral inflow akım hızları, EDV, ESV ve EF değerlerinde operatörler arası değişkenlik $\%5 <$ ise hasta çalışma dışı bırakıldı. Ölçümlerdeki değişkenlik $\leq \%5$ ise aritmetik ortalaması alındı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların verileri SPSS (Statistical Pack age for Social Sciences) Windows 22.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma grubu koroner arter ektazisi olup olmamasına göre iki farklı gruba ayrıldı. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve ekokardiyografik verilerin dağılımının normalliği ve varyansın homojenliği ShapiroWilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler homojen dağılım göstermişse ortalama \pm standart sapma olarak sonuçlandırıldı. Homojen bir dağılım göstermemişse medyan (minimum-maksimum) yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenler arasındaki fark normal dağılım gösteriyorsa Student-t test, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki fark uygunluğuna göre Ki-Kare veya Fisher kesin testiyle değerlendirildi. İki sayısal parametre arasındaki ilişkinin analizi için normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon analizi; normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Temel Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmamıza Kasım 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde stabil anjina ile koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve koroner anjiyografi yapılan, çalışmaya koroner ektazi saptanan 81 hasta dışlanma kriterlerini sağlaması kaydı ile ayrıca koroner ektazi saptanmayan aynı zamanda kritik koroner darlığı olmayan 74 hasta kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan ektazik koronere sahip hastaların 50 (%61.7)'si erkek ve 31 (%38.3)'i kadın hasta idi. Hasta grubun yaş ortalaması 56±10, kontrol grubunun ise 57±10 yıl olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Çalışmaya alınan 81 koroner ektazi ve 74 kontrol grubu temel klinik ve demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandı (Tablo 9).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

	Koroner Ektazi n:81	Kontrol Grubu n:74	p değeri
Demografik Özellikler			
Yaş (yıl)	57±10	56±10	0.948
Cinsiyet (erkek/%)	50(%61.7)	37(%50)	0.142
Sigara (paket yıl)	5.8±11.4	5.7±12.7	0.637
DM n(%)	13(%16)	14(%18.9)	0.638
HT n(%)	35(%43.2)	30(%40.5)	0.737
HPL n(%)	12(%14.8)	4(%5.4)	0.054
Laboratuvar			
Lökosit (10 ³ /µL)	7.5±1.96	8±1.8	0.131
Hemoglobin (g/dL)	14.2±1.88	13.7±2.08	0.101
Platelet (10 ³ /µL)	271±173	262±95	0.700
Ürikasit (mg/dL)	5.4±1.54	5.4±1.49	0.926
SII (10 ³)	630±594	622±500	0.931
Total kolesterol (mg/dL)	187.9±41.73	184±35.99	0.546
Trigiserid (mg/dL)	161.6±74.60	180±132.86	0.292
LDL-C (mg/dL)	110.4±41.2	110.88±32.55	0.936
HDL-C (mg/dL)	44.7±10.5	48.3±16.45	0.108
Sedim (mm/saat)*	11 (13)	12.5 (22.75)	0.276
CRP (mg/L)*	2.06 (3.23)	1.66 (4.22)	0.732
TMAO (µM)*	0.649 (0.462)	0.527 (0.463)	0.02

*Sonnular Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Median (IQR) olarak belirtilmiştir. DM: Diyabetis Mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, TMAO: Trimetilamin N-Oksit, SII: Sistemik immün enflamasyon index

Çalışmaya dahil edilen koroner ektazi hastaları ve kontrol grubunun bazal demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, diyabet-hipertansiyon-

hiperlipidemi varlığı, sigara kullanım miktarı açısından anlamlı farklılıkların olmadığı görüldü.

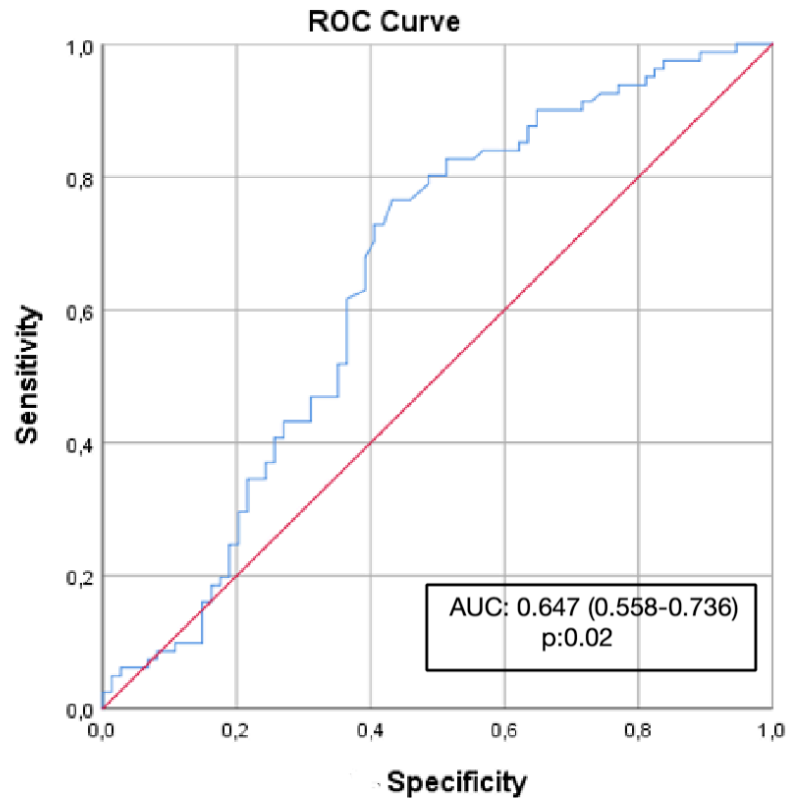
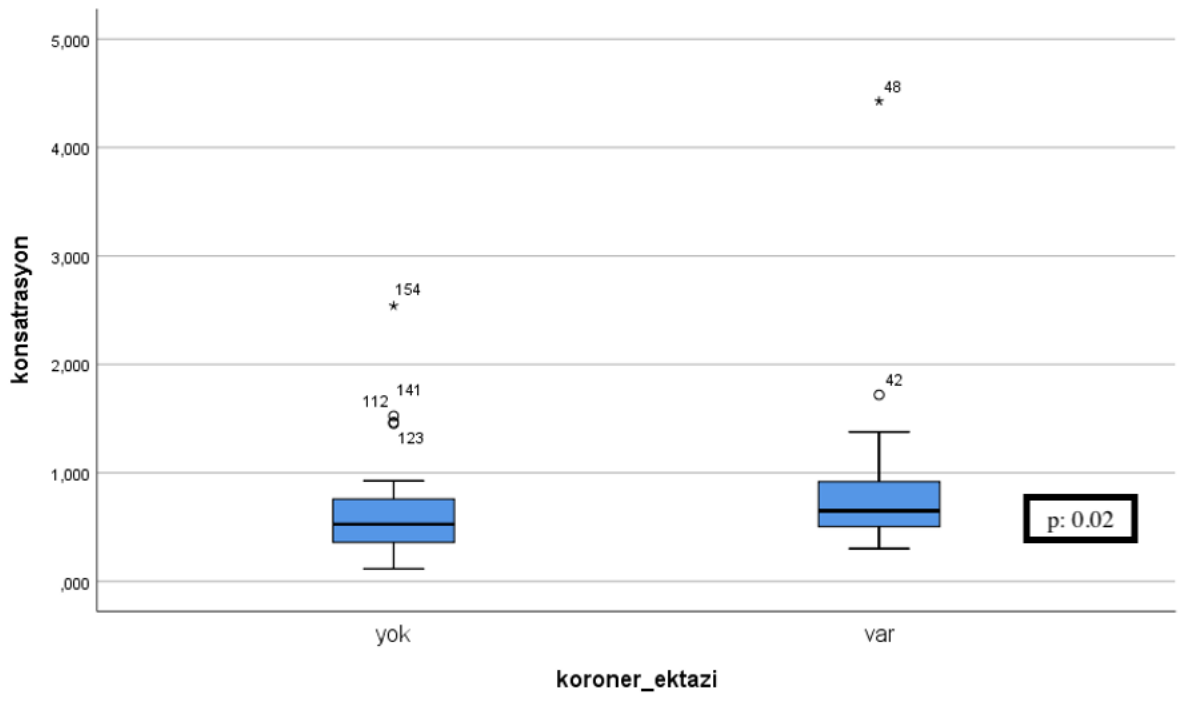
Her iki grup arasında bakılan lökosit, hemoglobin ve platelet değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0.131$, 0.101 , 0.700). Serum total kolesterol, trigiserid, LDL, HDL ve kan glukozuna ait iki grup arasında bakılan değerlerde sayısal olarak farklılık izlense bile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0.546$, 0.292 , 0.936 , 0.108). Serum ürik asit düzeyi iki grup arasında benzer olarak bulundu ($p=0,931$). Her iki grup arasında bakılan sistemik immunenflamasyonindeks arasında istatistiksel anlam izlenmedi ($p=0.931$). Mikrobiyotanın metaboliti olan TMAO koroner ektazide istatistiksel anlamlı yüksek olarak saptandı ($p=0.02$).

Tablo 4.2.Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Ekokardiyografik ve EKG Özellikleri

	Koroner Ektazi n:81	Kontrol Grubu n:74	p değeri
Ekokardiyografik Bulgular			
Ejeksiyon_Fraksiyonu(%)	59.5±1.50	59.39±1.64	0.652
LVEDD (mm)	47±3.7	46.1±3.4	0.140
LVESD (mm)	28.2±4.2	27.3±3.4	0.153
Mitral e/a	1±0.4	0.9±0.3	0.395
SistolikPAB(mmHg)	30.2±5	29±5	0.151
Solatriyum çapı (mm)	36.6±4	34.8±5	0.021
EKG bulguları			
HR (bpm)	72.8±11.1	72.2±12	0.760
QRS (msn)	85.8±10.1	85.5±13.3	0.896
QT (msn)	379.1±32.1	381.8±34.3	0.605

LVEDD: sol ventrikülenddiastolik çap, LVESD: sol ventrikülendsistolik çap,sistolik PAB: sistolikpulmoner arter basıncı, HR: dakika da kalp hızı

Her iki grup arasında bakılan temel ekokardiyografik bulgular olan; Ejeksiyon fraksiyonu, LVEDD, LVESD mitral E/A ve sistolik PAB arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (sırası ile $p=0.652$, 0.140 , 0.153 , 0.395 , 0.151). Sol atriyum çapı koroner ektazide anlamlı olarak daha büyük çıkmıştır ($p=0.021$). Temel EKG bulgularından HR, QRS ve QT süresinde her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (sırası ile $p=0.760$, 0.896 , 0.605).



TMAO düzeyinin KAE'yi öngörme açısından tanısal güçlerinin değerlendirilmesi için ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC eğrisi analizinde (Şekil 5) TMAO 0.561 konsantrasyonda %68 sensitivite ve %61 spesifite ile KAE'yi öngörebileceği gösterildi (AUC=0,647, p=0,02, güven aralığı=0,558-0,736).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Koroner arter ektazisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında temel demografik veriler, biyokimyasal parametreler, temel elektrokardiyografik değerler, temel ekokardiyografik parametreler ve TMAO düzeylerine bakıldı. Mikrobiyotanın TMAO üzerinden koroner arter ektazisini nasıl etkilediği ve hastalığın ciddiyetini öngördürücü değerinin araştırılması amaçlandı. TMAO düzeyleri KAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

KAE normal popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık %5'dir, erkeklerde kadınlara görülme sıklığı yaklaşık 3 kattır¹. Çalışmamıza alınan 81 KAE hastasının yaş ortalaması 57±10 olmakla beraber literatür ile uyumludur. Ayrıca KAE grubunda erkek hakimiyeti ile de literatürle uyumludur¹³¹. KAE grubunda da görülen diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı kontrol grubuyla benzer saptanmış olup KAE Hastalığının ortaya çıkışında bu hastalıkların belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmek te ve bununla birlikte literatür ile uyumludur.

Temel biyokimyasal parametreler (kreatinin, ürik asit) ve tam kan sayımı açısından iki grup arasında sayısal anlamda farklılıklar olsa da istatistiksel olarak bir anlam izlenmedi. Bu yönüyle çalışmamız yine literatürle uyumludur¹³¹. KAE'nin temel EKG bulguları olarak kabul edilen HR, QRS süresi ve QTc süresi üzerine etkisini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında Kemal Karaağaç ve arkadaşlarının karşılaştırdığı 28 KAE ve 22 normal koroner arter anatomiye sahip hasta grubunda QTc bakımından istatistiksel bir fark izlenmemiştir¹³². Serkan Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAE hastalarında atriyal iletim zamanının artmasına bağlı olarak maksimum p dalga süresinde uzama gözlenmiştir¹³³. Atriyal ileti zamanındaki artış atriyal remodelinge bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında bizim çalışmamızda HR, QRS süresi ve QTc süresi bakımından KAE grubunda ve kontrol grubunda istatistiksel anlamda fark izlenmedi¹³². Bu bilgiler ışığında değerlendirildiği zaman KAE kalp boşluklarında oluşturduğu etki üzerinden EKG'yi etkilediğini düşündürmektedir.

KAE gelişiminde temel mekanizma çözülemesede enflamasyonun ana rol oynadığını düşünen araştırmacılar çoğunlukta bulunmaktadır. Hasan Turhan ve arkadaşlarının karşılaştırdığı 32 KAE ve 30 normal koroner arter anatomiye sahip hasta

grubunda hs-CRP'nin karşılaştırmasında KAE grubunda yüksek saptanması³⁹KAE gelişiminde enflamatuvar sürecin etkin olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında Ariel Finkelstein ve arkadaşlarının 34 KAE ve 27 normal koroner arter anatomiye sahip hastaların enflamasyon parametresi olarak hs-CRP karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir¹³⁴. Bununla beraber özellikle hepatositler tarafından üretilen CRP'nin klinik pratikte standart ölçümü ile CRP veya yüksek sensitivite ile hs-CRP olarak saptanabilir. Standart ölçümlerde CRP, düşük dereceli olarak enflamasyonu saptayabilir iken hs-CRP ise enflamasyonu saptamada daha etkindir¹³⁵. Bizim çalışmamızda standart CRP ölçümü yaptığımız için enflamasyonu saptamada yetersiz kaldı ve muhtemelen bu nedenle her iki grup arasında istatistiksel olarak anlam izlenmedi. Bunun yanında çalışmamız literatürde KAE grubunda enflamasyonun belirgin artmadığı çalışmalarla uyumlu izlendi.

Son zamanlarda tam kan sayımından hesaplanan sistemik immun enflamasyon indeksi (SII) olarak bilinen basit bir enflamatuvar belirteç dikkatleri üzerine çekmektedir. Nötrofil X platelet / lenfosit formülü ile SII elde edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda koroner arter hastalığı olanlarda SII istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır¹³⁶. Literatürde incelendiğinde SII ile KAE'nin değerlendirildiği tek çalışma olan Aydın Rodi Tosu ve Halil İbrahim Biter'in yaptığı 139 koroner arter ektazili ve 141 normal koroner anatomili hastada SII koroner ektazi kolunda anlamlı yüksek saptanmıştır¹³⁷. Yine aynı çalışmada KAE grubunda HPL anlamlı yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda SII, KAE grubunda 630.000 ± 594.000 ve kontrol grubunda 630.000 ± 594.000 bulundu ve istatistiksel bir anlam bulunmadı (p:0.931). Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı yüksek çıkmamasının nedeni sıkı bir şekilde yapılan hasta dışlama kriterleri olabilir. Bunun yanında HPL açısından koroner ektazi grubunda kontrol grubu ile benzer bulduk. Bu bilgiler ışığında HPL SII'ni etkileyen bir faktör olarak düşünebilir. Bu konu hakkında daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KAE grubunda kontrol grubuna göre EF, LVEDD ve LVESD istatistiksel anlam izlenmedi. Bunun yanında KAE grubunda LA çapının istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış izlendi. Cihan Şengül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da LA çapının KAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır⁶¹. Bu anlamda çalışmamız literatür ile uyumludur. Ayrıca Mustafa Sağlam ve arkadaşları tarafından yapılan KAE hastalarında kontrol grubuna göre bozulmuş LV diyastolik fonksiyonları

saptanmıştır⁶². LA çap artışının tam nedeni bilinmemekte olup bu bilgiler ışığında LV diyastolik disfonksiyonu kompanse etmeye yönelik artan LA fonksiyonlarına sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında KAE'li hastalarda ateroskleroz olmaksızın myokardiyal iskemi gösterilmiştir. İskemiye uğrayan miyokard hücreleri fonksiyonlarını kaybeder ve remodelinge uğrar. LA çaplarındaki artış, LV diyastolik fonksiyonlardaki bozulma da geçirilmiş enfarktüsün sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Mikrobiyota da yer alan mikroorganizmalar archaea, bakteriler, eukarya ve virüslerdir⁹². Mikrobiyota da yer alan beş ana bakteri filumu; *firmicutes*, *bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia*'dır. Bunun yanında *bacteroides* ve *firmicutes* bağırsak mikrobiyotasının %90' nını oluşturmaktadır⁹⁴. Mikrobiyotanın konakçı üzerine birçok faydası bilinmekte olup en önemlileri bağırsakendotel fonksiyonlarının düzenlenmesi, besinlerin biyoaktivasyonudur¹³⁸. Faydalarının yanında oluşturduğu metabolitlerin konakçı tarafından işlenerek yeni metabolitler meydana getirmek suretiyle DM, kolorektal kanser gibi birçok hastalık gelişimine neden olmaktadır. Mikrobiyotanın KAH gelişiminde etkin olan metabolitleri ise enterolakton, lipopolisakkarit ve TMAO'dur¹³⁹. TMAO; immun sistem, enflamasyon, kolesterol metabolizma ve aterotromboz mekanizmaları üzerinden ateroskleroz gelişimine yol açarak koroner arter hastalığına neden olmaktadır¹⁰³. Bunun yanında TMAO KAH geleneksel risk faktörü olan DM, HPL, HT ve obezite gelişiminde de rol almaktadır^{118,140,141}. W.H. Wilson Tang ve arkadaşlarının yaptığı 4007 hastayı kapsayan prospektif çalışmada 3 yıllık takipte TMAO seviyeleri ile MACE (major adverse cardiac events) arasında istatistiksel bir ilişkinin olduğu saptanmıştır⁹⁸. Yapılan başka bir çalışmada KAH'a sahip 2235 hastanın 5 yıllık takiplerinde TMAO seviyeleri yüksek olan hastaların 4 kata yakın mortalite artışı olduğu saptanmıştır¹⁴².

Koroner arterlerde ateroskleroz ve ektazinin birlikteliğinin sıklığı ile bu hastalıkların birbirini etkilediği düşünülse de tam kanıtlar ortaya konmamıştır. Ayrıca TMAO endotel yüzeyinde vasküler remodelinge neden olarak KAH patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda KAE grubunda KAH olmaksızın TMAO seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması, mikrobiyotanın herhangi bir hastalığa bağımlı olmadan endotel disfonksiyonuna neden olabileceğini akla getirmektedir. Bu bağlamda TMAO, vasküler remodeling mekanizmaları ile birbirinden bağımsız olarak hem KAH hemde KAE patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Bu

nedenle hastalık gelişiminde endotelial disfonksiyonları olan hastalıkların mikrobiyota ve metabolitleri ile ilişkisi araştırılmalıdır.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamıza alınan KAE grubunda ve kontrol grubundaki hastaların son 24 saat içerisinde tükettikleri öğünlerin not edilip karşılaştırılmaması bununla beraber hastaların ektazik koronerlerinin not edilmemesi kısıtlılıklarımızdandır. Bunun yanında her iki gruptaki hastaların kullandıkları ilaçların not edilmemesi bir başka kısıtlılığımızdır. Ayrıca hs-CRP bakılamaması nedeniyle enflamasyonu net değerlendiremememiz ve literatür ile uyumunu karşılaştırmamız bir başka kısıtlılığımızdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda basit kan tetikiyle edilen plazmadan çalışılarak elde edilen mikrobiyota metaboliti olan TMAO KAE'si olan hastalarda kontrol grubuna göre artmış izlendi. Ayrıca KAE grubunda meydana gelen LV diyastolik disfonksiyon nedeni LA boyutlarında remodelingi meydana gelmiş olup LA çapı KAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı artmış izlendi. Bunun yanında her iki grupta bakılan temel ekokardiyografik değer olan EF, LVEDD, LVESD, sPAB arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Literatürde izole KAE grubunda daha önce TMAO çalışılmamış olması çalışmamızı eşsiz kılmaktadır.

Sonuç olarak mikrobiyota metaboliti olan TMAO; KAH ve KAE gibi birçok endotel hastalığına neden olmaktadır. Ayrıca KAE, LV diyastolik fonksiyonlarda bozulmalara ve LA' da remodelinge neden olarak yapısal kalp hastalığına neden olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronaryarteryectasia. Itsprevalenceandclinicalsignificance in 4993 patients. *BrHeart J*. 1985;54(4):392-395. doi:10.1136/HRT.54.4.392
2. Elahi MM, Dhannapuneni R v., Keal R. Giantleft main coronaryarteryaneurysmwith mitral regurgitation. *Heart*. 2004;90(12):1430. doi:10.1136/HRT.2004.036293
3. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmalcoronaryarterydisease. *Circulation*. 1983;67(1):134-138. doi:10.1161/01.CIR.67.1.134
4. Manginas A, Cokkinos D v. Coronaryarteryectasias: imaging, functionalassessmentandclinicalimplications. *EurHeart J*. 2006;27(9):1026-1031. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHI725
5. Liu J, Sukhova GK, Yang JT, et al. Cathepsin L expressionandregulation in humanabdominalaorticaneurysm, atherosclerosis, andvascularcells. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):302-311. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2005.05.012
6. Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, Krettek A, Shapiro SD, Libby P. Neutrophilelastase in humanatheroscleroticplaques: productionbymacrophages. *Circulation*. 2003;107(22):2829-2836. doi:10.1161/01.CIR.0000072792.65250.4A
7. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RSK, Ghantous A. Coronaryarteryaneurysms. *CardiolRev*. 2008;16(3):116-123. doi:10.1097/CRD.0B013E31815D0573
8. Khedr A, Neupane B, Proskuriakova E, Jada K, Djossi SK, Mostafa JA. Pharmacologic Management of CoronaryArteryEctasia. *Cureus*. 2021;13(9). doi:10.7759/CUREUS.17832
9. Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolicprofilingreveals a contribution of gut microbiotatofatty liverphenotype in insulin-resistantmice. *ProcNatlAcadSci U S A*. 2006;103(33):12511-12516. doi:10.1073/PNAS.0601056103
10. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innateimmunityandintestinalmicrobiota in thedevelopment of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008;455(7216):1109. doi:10.1038/NATURE07336
11. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, et al. Glycanforaging in vivoby an intestine-adaptedbacterialsymbiont. *Science (1979)*. 2005;307(5717):1955-1959. doi:10.1126/SCIENCE.1109051/SUPPL_FILE/SONNENBURG.SOM.PDF
12. Xu J, Bjursell MK, Himrod J, et al. A genomicview of thehuman-Bacteroidesthetaiotaomicrosymbiosis. *Science*. 2003;299(5615):2074-2076. doi:10.1126/SCIENCE.1080029
13. Tang WHW, Hazen SL. Thecontributory role of gut microbiota in cardiovasculardisease. *J ClinInvest*. 2014;124(10):4204-4211. doi:10.1172/JCI72331
14. Rohrmann S, Linseisen J. Processedmeat: therealvillain? *ProcNutrSoc*. 2016;75(3):233-241. doi:10.1017/S0029665115004255
15. Formation of methylaminesfromingestedcholineandlecithin -PubMed. Accessed May 2, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6842395/>
16. Li X, Chen Y, Liu J, et al. Serum metabolicvariablesassociatedwithimpairedglucosetoleranceinducedbyhigh-fat-high-cholesteroldiet in Macacamulatta. *ExpBiolMed (Maywood)*. 2012;237(11):1310-1321. doi:10.1258/EBM.2012.012157
17. Luo Y, Tang J, Liu X, et al. CoronaryArteryAneurysmDiffersFromCoronaryArteryEctasia: AngiographicCharacteristicsandCardiovascular Risk Factor Analysis in

- Patients Referred for Coronary Angiography. *Angiology*. 2017;68(9):823-830. doi:10.1177/0003319716665690
18. 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;40(4):393-400. doi:10.1136/HRT.40.4.393
 19. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R üdiger, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronopathy"). *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1461-1470. doi:10.1016/S0735-1097(99)00375-7
 20. Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):55-68. doi:10.1016/S0008-6363(96)00272-6
 21. Özkan B, Örsçelik Ö, Yaroğlu HY, et al. Association between serum adiponectin levels and isolated coronary artery ectasia in patients with stable angina pectoris. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(5):250-255. doi:10.14744/ANATOLJCARDIOL.2019.90349
 22. Liu R, Chen L, Wu W, Chen H, Zhang S. Extracellular matrix turnover in coronary artery ectasia patients. *Heart Vessels*. 2016;31(3):351-359. doi:10.1007/S00380-014-0622-4
 23. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman M v., Gorlin R. Clinical significance of coronary arterioectasia. *Am J Cardiol*. 1976;37(2):217-222. doi:10.1016/0002-9149(76)90315-5
 24. 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;11(2):228-237. doi:10.1016/0002-9149(63)90064-X
 25. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-1375. doi:10.1056/NEJM198705283162204
 26. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Stone PH, Feldman CL. Risk stratification of individual coronary lesions using local endothelial shear stress: A new paradigm for managing coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology*. 2007;22(6):552-564. doi:10.1097/HCO.0b013e3282f07548
 27. Collins MJ, Borges AJ, Singh G, et al. A giant coronary artery aneurysm in the right coronary artery. *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(3):150-152. doi:10.1016/J.CARPATH.2005.11.003
 28. Niu W, Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2012;98(20):1483-1491. doi:10.1136/HEARTJNL-2012-302085
 29. Pauly RR, Passaniti A, Bilato C, et al. Migration of cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation. *Circ Res*. 1994;75(1):41-54. doi:10.1161/01.RES.75.1.41
 30. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, Lablanche JM, Helbecque N, Amouyel P. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):43-48. doi:10.1016/S0735-1097(02)01909-5
 31. Zempo N, Kenagy RD, Au YPT, et al. Matrix metalloproteinases of vascular wall cells are increased in balloon-injured rat carotid artery. *J Vasc Surg*. 1994;20(2):209-217. doi:10.1016/0741-5214(94)90008-6

32. Kwak HB. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. *J Exerc Rehabil*. 2013;9(3):338. doi:10.12965/JER.130049
33. Du X, Chen NLH, Wong A, Craik CS, Brömme D. Elastin degradation by cathepsin V requires two exosites. *J Biol Chem*. 2013;288(48):34871-34881. doi:10.1074/JBC.M113.510008
34. Mavrogeni SI, Manginas A, Papadakis E, et al. Correlation between magnetic resonance angiography (MRA) and quantitative coronary angiography (QCA) in ectatic coronary vessels. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(1):17-23. doi:10.1081/JCMR-120027801
35. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, et al. Increased Prevalence of Coronary Ectasia in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 1995;91(5):1375-1380. doi:10.1161/01.CIR.91.5.1375
36. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, Oakley CM, Raphael MJ, Steiner RE. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Br Heart J*. 1980;43(6):680-688. doi:10.1136/HRT.43.6.680
37. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhöfer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(2):402-406. doi:10.1073/PNAS.92.2.402
38. Huang Y, Mironova M, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL stimulates matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(11):2640-2647. doi:10.1161/01.ATV.19.11.2640
39. 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;94(10):1303-1306. doi:10.1016/J.AMJCARD.2004.07.120
40. Spector R. New insight into the dietary cause of atherosclerosis: implications for pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(1):103-108. doi:10.1124/JPET.116.233296
41. Unemori EN, Ferrara N, Bauer EA, Amento EP. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1992;153(3):557-562. doi:10.1002/JCP.1041530317
42. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2004;350(1):29-37. doi:10.1056/NEJMOA025079
43. Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):1665-1670. doi:10.1161/01.ATV.0000172632.96987.2D
44. Ectasia and severe atherosclerosis: relationships with chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori, and inflammatory markers -PubMed. Accessed May 11, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15902817/>
45. Arno G, Kaski JC, Smith DA, Akiyu JP, Hughes SE, Baboonian C. Matrix metalloproteinase-9 expression is associated with the presence of Chlamydia pneumoniae in human coronary atherosclerotic plaques. *Heart*. 2005;91(4):521-525. doi:10.1136/HRT.2003.012054
46. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydia heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-

- alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation*. 1998;98(4):300-307. doi:10.1161/01.CIR.98.4.300
47. Uyarel H, Okmen E, Tartan Z, et al. The role of angiotensin converting enzyme genotype in coronary artery ectasia. *Int Heart J*. 2005;46(1):89-96. doi:10.1536/IHJ.46.89
 48. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101(12):1372-1378. doi:10.1161/01.CIR.101.12.1372
 49. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*. 1997;95(5):1119-1121. doi:10.1161/01.CIR.95.5.1119
 50. Kosar F, Sincer I, Aksoy Y, Ozerol I. Elevated plasma homocysteine levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2006;17(1):23-27. doi:10.1097/00019501-200602000-00004
 51. Cipolla MJ, Williamson WK, Nehler ML, Taylor LM, Porter JM. The effect of elevated homocysteine levels on adrenergic vasoconstriction of human resistance arteries: the role of the endothelium and reactive oxygen species. *J Vasc Surg*. 2000;31(4):751-759. doi:10.1067/MVA.2000.103797
 52. Murase Y, Yagi K, Kobayashi J, et al. Association of coronary artery ectasia with plasma insulin levels in Japanese men of heterozygous familial hypercholesterolemia with the low-density lipoprotein receptor gene mutation K790X. *Clin Chim Acta*. 2005;355(1-2):33-39. doi:10.1016/J.CCCN.2004.11.033
 53. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet*. 1996;347(8995):136-137. doi:10.1016/S0140-6736(96)90335-9
 54. Johanning JM, Franklin DP, Han DC, Carey DJ, Elmore JR. Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion. *J Vasc Surg*. 2001;33(3):579-586. doi:10.1067/MVA.2001.111805
 55. Paik DC, Ramey WG, Dillon J, Tilson MD. The nitrite/elastic reaction: implications for in vivo degenerative effects. *Connect Tissue Res*. 1997;36(3):241-251. doi:10.3109/03008209709160224
 56. Saotome M, Satoh H, Uehara A, Katoh H, Terada H, Hayashi H. Coronary ectasia with low flow related to apical hypertrophic cardiomyopathy--a case report. *Angiology*. 2005;56(1):103-106. doi:10.1177/000331970505600115
 57. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress--an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation*. 2008;117(8):993-1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254
 58. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2379-2393. doi:10.1016/J.JACC.2007.02.059
 59. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Myocardial bridges spared from atherosclerosis: overview of the underlying mechanisms. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):219-222. doi:10.1016/S0828-282X(09)70065-0
 60. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):493-505. doi:10.1016/J.JACC.2013.10.055

61. Sengul C, Cevik C, Ozveren O, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with coronary artery ectasia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(11):1468-1474. doi:10.1111/J.1540-8159.2011.03165.X
62. Saglam M, Barutcu I, Karakaya O, et al. Assessment of left ventricular functions in patients with isolated coronary artery ectasia by conventional and tissue Doppler imaging. *Angiology*. 2008;59(3):306-311. doi:10.1177/0003319707304045
63. Sayin T, Döven O, Berkalp B, Akyürek Ö, Güleç S, Oral D. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2001;78(2):143-149. doi:10.1016/S0167-5273(01)00365-5
64. Wali E, Nathan S. What Is the Clinical Utility of Intravascular Ultrasound? *Current Cardiology Reports*. 2018;20(11):122-122. doi:10.1007/S11886-018-1062-Z
65. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study - PubMed. Accessed May 11, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2086442/>
66. Goodman AL, Gordon JI. Our unindicted co-conspirators: human metabolism from a microbial perspective. *Cell Metab*. 2010;12(2):111. doi:10.1016/J.CMET.2010.07.001
67. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-15723. doi:10.1073/PNAS.0407076101
68. Hooper L v., Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292(5519):1115-1118. doi:10.1126/SCIENCE.1058709
69. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-241. doi:10.1016/J.CELL.2004.07.002
70. Stappenbeck TS, Hooper L v., Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15451-15455. doi:10.1073/PNAS.202604299
71. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1). doi:10.1186/S13073-016-0307-Y
72. Landfald B, Valeur J, Berstad A, Raa J. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017;28(1):1327309. doi:10.1080/16512235.2017.1327309
73. Zeisel SH, Warrier M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:157-181. doi:10.1146/ANNUREV-NUTR-071816-064732
74. Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*. 2016;7(2). doi:10.1128/MBIO.02210-15
75. Bennett BJ, Vallim TQDA, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-Oxide, a Metabolite Associated with Atherosclerosis, Exhibits Complex Genetic and Dietary Regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49. doi:10.1016/J.CMET.2012.12.011
76. Wang Z, Bergeron N, Levison BS, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J*. 2019;40(7):583-594. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY799

77. Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, et al. Short-term high-fat diet increases postprandial trimethylamine-N-oxide in humans. *Nutr Res.* 2015;35(10):858-864. doi:10.1016/J.NUTRES.2015.07.002
78. Pignanelli M, Just C, Bogiatzi C, et al. Mediterranean Diet Score: Associations with Metabolic Products of the Intestinal Microbiome, Carotid Plaque Burden, and Renal Function. *Nutrients.* 2018;10(6). doi:10.3390/NU10060779
79. Taesuwana S, Cho CE, Malysheva O v., et al. The metabolic fate of isotopically labeled trimethylamine-N-oxide (TMAO) in humans. *J Nutr Biochem.* 2017;45:77-82. doi:10.1016/J.JNUTBIO.2017.02.010
80. Miller CA, Corbin KD, da Costa KA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):778-786. doi:10.3945/AJCN.114.087692
81. Chhibber-Goel J, Gaur A, Singhal V, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. The complex metabolism of trimethylamine in humans: endogenous and exogenous sources. *Expert Rev Mol Med.* 2016;18. doi:10.1017/ERM.2016.6
82. Jia X, Osborn LJ, Wang Z. Simultaneous Measurement of Urinary Trimethylamine (TMA) and Trimethylamine N-Oxide (TMAO) by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Molecules.* 2020;25(8). doi:10.3390/MOLECULES25081862
83. Johnson DW. A flow injection electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous measurement of trimethylamine and trimethylamine N-oxide in urine. *J Mass Spectrom.* 2008;43(4):495-499. doi:10.1002/JMS.1339
84. Zhang AQ, Mitchell SC, Ayyesh R, Smith RL. Determination of trimethylamine and related aliphatic amines in human urine by head-space gas chromatography. *J Chromatogr.* 1992;584(2):141-145. doi:10.1016/0378-4347(92)80569-C
85. Hsu WY, Lo WY, Lai CC, et al. Rapid screening assay of trimethylaminuria in urine with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2007;21(12):1915-1919. doi:10.1002/RCM.3043
86. Mamer OA, Choinière L, Treacy EP. Measurement of trimethylamine and trimethylamine N-oxide independently in urine by fast atom bombardment mass spectrometry. *Anal Biochem.* 1999;276(2):144-149. doi:10.1006/ABIO.1999.4351
87. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel).* 2016;8(11). doi:10.3390/TOXINS8110326
88. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576. doi:10.1038/NM.3145
89. Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol.* 2017;8(MAR). doi:10.3389/FPHYS.2017.00139
90. Rasmussen LG, Winning H, Savorani F, et al. Assessment of the Effect of High or Low Protein Diet on the Human Urine Metabolome as Measured by NMR. *Nutrients.* 2012;4(2):112. doi:10.3390/NU4020112

91. Mafra D, Borges NA, Cardozo LFM de F, et al. Redmeat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition*. 2018;46:26-32. doi:10.1016/J.NUT.2017.08.015
92. Ventura M, O'Flaherty S, Claesson MJ, et al. Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: probiogenomics. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(1):61-71. doi:10.1038/NRMICRO2047
93. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1204-1208. doi:10.1016/J.JACI.2012.03.010
94. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-742. doi:10.1038/NRMICRO2876
95. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR*. 2017;81(4). doi:10.1128/MMBR.00036-17
96. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222. doi:10.1038/NATURE11053
97. Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycoyl radical enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(52):21307-21312. doi:10.1073/PNAS.1215689109
98. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-1584. doi:10.1056/NEJMOA1109400
99. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2019;10. doi:10.3389/FPHAR.2019.01360
100. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576. doi:10.1038/NM.3145
101. Barrett EL, Kwan HS. Bacterial reduction of trimethylamine oxide. *Annu Rev Microbiol*. 1985;39:131-149. doi:10.1146/ANNUREV.MI.39.100185.001023
102. Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol*. 2001;22(6):293-295. doi:10.1016/S1471-4906(01)01922-6
103. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10. doi:10.3389/FPHAR.2019.01360
104. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein -PubMed. Accessed May 2, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685021/>
105. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ*. 2007;14(1):10-22. doi:10.1038/SJ.CDD.4402038
106. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002;10(2):417-426. doi:10.1016/S1097-2765(02)00599-3

107. Boini KM, Hussain T, Li PL, Koka SS. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):152. doi:10.1159/000484623
108. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science*. 1999;284(5418):1362-1365. doi:10.1126/SCIENCE.284.5418.1362
109. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Protein in Intestinal and Hepatic Cholesterol Transport. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:239. doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-012110-142233
110. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-124. doi:10.1016/J.CELL.2016.02.011
111. Ma GH, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep*. 2017;37(2). doi:10.1042/BSR20160244
112. Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2018;97:941-947. doi:10.1016/J.BIOPHA.2017.11.016
113. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599-1600. doi:10.1016/S1470-2045(15)00444-1
114. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):627-637. doi:10.1093/AJCN/87.3.627
115. Oellgaard J, Winther SA, Hansen TS, Rossing P, von Scholten BJ. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a New Potential Therapeutic Target for Insulin Resistance and Cancer. *Curr Pharm Des*. 2017;23(25). doi:10.2174/1381612823666170622095324
116. Ma Y, He FJ, Yin Y, Hashem KM, MacGregor GA. Gradual reduction of sugar in soft drinks without substitution as a strategy to reduce overweight, obesity, and type 2 diabetes: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):105-114. doi:10.1016/S2213-8587(15)00477-5
117. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*. 2001;44(7):805-817. doi:10.1007/S001250100547
118. Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, et al. Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(4):251-256. doi:10.1055/S-0035-1569330
119. Gao X, Liu X, Xu J, Xue C, Xue Y, Wang Y. Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. *J Biosci Bioeng*. 2014;118(4):476-481. doi:10.1016/J.JBIOSEC.2014.03.001
120. Miao J, Ling A v., Manthena P v., et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nat Commun*. 2015;6. doi:10.1038/NCOMMS7498
121. Barton S, Navarro SL, Buas MF, et al. Targeted plasma metabolome response to variations in dietary glycemic load in a randomized, controlled, crossover feeding trial in healthy adults. *Food Funct*. 2015;6(9):2949-2956. doi:10.1039/C5FO00287G

122. Huo T, Cai S, Lu X, Sha Y, Yu M, Li F. Metabonomic study of biochemical changes in the serum of type 2 diabetes mellitus patients after the treatment of metformin hydrochloride. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(4):976-982. doi:10.1016/J.JPBA.2009.01.008
123. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(12). doi:10.1007/S11910-017-0802-6
124. Briguglio M, Dell'Osso B, Panzica G, et al. Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. *Nutrients.* 2018;10(5). doi:10.3390/NU10050591
125. Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;481(1-2):63-70. doi:10.1016/J.BBRC.2016.11.017
126. Viña J, Sanz-Ros J. Alzheimer's disease: Only prevention makes sense. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(10). doi:10.1111/ECI.13005
127. Xin SH, Tan L, Cao X, Yu JT, Tan L. Clearance of Amyloid Beta and Tau in Alzheimer's Disease: from Mechanisms to Therapy. *Neurotox Res.* 2018;34(3):733-748. doi:10.1007/S12640-018-9895-1
128. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1). doi:10.1186/S12974-019-1494-4
129. Yoshida H, Yoshizawa T, Shibasaki F, Shoji S, Kanazawa I. Chemical chaperones reduce aggregate formation and cell death caused by the truncated Machado-Joseph disease gene product with an expanded polyglutamine stretch. *Neurobiol Dis.* 2002;10(2):88-99. doi:10.1006/NBDI.2002.0502
130. Getter T, Zaks I, Barhum Y, et al. A chemical chaperone-based drug candidate is effective in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Chem Med Chem.* 2015;10(5):850-861. doi:10.1002/CMDC.201500045
131. Willner NA, Ehrenberg S, Musallam A, Roguin A. Original research: Coronary artery ectasia: prevalence, angiographic characteristics and clinical outcome. *Open Heart.* 2020;7(1):1096. doi:10.1136/OPENHRT-2019-001096
132. Karaagac K, Yontar OC, Tenekecioglu E, et al. Evaluation of Tp-Te interval and Tp-Te/QTc ratio in patients with coronary artery ectasia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2014;7(9):2865. Accessed August 14, 2022. /pmc/articles/PMC4211800/
133. Öztürk S, Özyaşar M, Selim SA, et al. Coronary artery ectasia is associated with atrial electrical and mechanical dysfunction: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(8):637-643. doi:10.5152/AKD.2012.215
134. Finkelstein A, Michowitz Y, Abashidze A, Miller H, Keren G, George J. Temporal association between circulating proteolytic, inflammatory and neurohormonal markers in patients with coronary ectasia. *Atherosclerosis.* 2005;179(2):353-359. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2004.10.020
135. Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017;259:75-82. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2017.02.003
136. Liu Y, Ye T, Chen L, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis.* 2021;32(8):715-720. doi:10.1097/MCA.0000000000001037

137. Tosu AR, Biter H. Association of systemic immune-inflammation index (SII) with presence of isolated coronary artery ectasia. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2021;6(1):152-157. doi:10.5114/AMSAD.2021.109253
138. Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota-derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell.* 2018;9(5):416. doi:10.1007/S13238-018-0549-0
139. Zhang B, Wang X, Xia R, Li C. Gut microbiota in coronary artery disease: a friend or foe? *Biosci Rep.* 2020;40(5). doi:10.1042/BSR20200454
140. Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15). doi:10.3390/IJMS22158074
141. Naqvi S, Asar TO, Kumar V, et al. A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* 2021;134. doi:10.1016/J.BIOPHA.2020.111156
142. Senthong V, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and 5-Year Mortality Risk in Stable Coronary Artery Disease: The Contributory Role of Intestinal Microbiota in a COURAGE-Like Patient Cohort. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2016;5(6). doi:10.1161/JAHA.115.002816

BOŞ SAYFA