T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Servet ALTAY

BARSAK MİKROBİYAL METABOLİZMASININ KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİNDEKİ ROLÜ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Utku ZEYBEY

EDİRNE-2020

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlığı eğitimi için girdiğim bu yolda tıbbi bilgisini, tecrübesini ve akademik desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Servet ALTAY 'a, asistanlığım süresince Anabilim Dalı Başkanlığı yapmış ve yapmakta olan hocalarımdan Prof. Dr. Meryem AKTOZ, Prof. Dr. Hanefi Yekta GÜRLERTOP ve Prof. Dr. Ahmet Kenan YALTA hocalarıma, bu süreçte beni destekleyen diğer hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma ve tabi ki bugünleri görmemi sağlayan aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

KORONER ARTER ANATOMİSİ 3

KORONER ARTER FİZYOLOJİSİ 4

KORONER ARTER HİSTOLOJİSİ 4

KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ 5

BARSAK MİKROBİYATASI VE METABOLİZMASI 8

GEREÇ VE YÖNTEMLER 12

BULGULAR 17

TARTIŞMA 27

SONUÇLAR 33

ÖZET 34

SUMMARY 36

KAYNAKLAR 38

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AHR : Aril hidrokarbon reseptörleri

AKS : Akut koroner sendrom

CX : Sirkümfleks arter

DAB : Diyastolik aort basıncı

DMB : 3,3 dimetil 1- butanol

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

FMO-3 : Flavin monooksijenaz 3

FMT : Fekal mikrobiyata transferi

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

İBH : İnflamatuvar barsak hastalıkları

KAR : Koroner akım rezervi

KBB : Kan barsak bariyeri

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KPB : Koroner perfüzyon basıncı

KYAF : Koroner yavaş akım fenomeni

LAD : Sol ön inen arter

LCA : Sol koroner arter

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LMCA : Sol ana koroner arter

MPS : Myokard perfüzyon sintigrafisi

NKA : Normal koroner arter

PDA : Arka çıkan arter

RCA : Sağ koroner arter

ROS : Reaktif oksijen türevleri

SCFA : Kısa zincirli yağ asitleri

SVDSB : Sol ventriküler diyastol sonu basıncı

TIMI : Trombolizis In Myokardial Infarction

TMA : Trimetilemin

TMAO : Trimetilamin N-oksit

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde bulaşıcı hastalıklar sebepli ölümlerin azalması, olumlu olarak değişen beslenme düzenleri ve ekonomik gelişmeler nedeniyle kronik hastalıklar ve bunlara bağlı komplikasyonlar sık görülmektedir. Dünyada yılda 30 milyondan fazla insan kronik hastalıklar nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (1). Ülkemizde de kronik hastalıklar ve bunlara bağlı komplikasyonlar artmaktadır. Artan hastalık yükü, tedavi harcamalarında da önemli bir pay sahibidir. Kardiyovasküler hastalıklar ise ölüme sebebiyet veren kronik hastalıkların başında gelmektedir. 1989 'da yüzde 40, 1993 'te yüzde 45 (2), 2009 'da yüzde 40 (3) ve 2014 yılında yüzde 40,5 (4) ile tüm ölümler arasında kalp hastalıkları ilk sırayı almıştır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, tanınması ve tedavisi toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar çeşitli alt gruplar içermekte olup koroner arter hastalığı, yapısal kalp hastalıkları gibi farklı patolojik süreçlerden oluşmaktadır. Günümüzde diğer kronik hastalıkların sonucu olarak da görülebilen koroner arter hastalığı önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Koroner arter hastalığı sebepleri olarak hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyleri, sigara, metabolik sendrom gibi kronik hastalıklar sayılabilir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında toplumumuzda görülme sıklığına göre etyolojide yer alan nedenler kapsamlıca idrelenmiş ve toplumun aynası olarak ortaya konmuştur (5).

Koroner yavaş akım fenomeni, kanın damar boyunca olması gerekenden daha uzun bir sürede akışını tamamlamasıyla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık göğüs ağrısı yakınması, tekrarlayan akut koroner sendromlar yaratabileceği gibi ani ölümle sonuçlanabilecek durumlardan da sorumlu tutulmaktadır (6). Bu fenomenin nedeni olarak

çeşitli hipotezler üretilmiş olup küçük damar hastalığı, endotel disfonksiyonu, subendotelyal ateroskleroz bu hipotezlerden bazılarıdır.

Yapılan çalışmalarda enflamatuvar süreçlerin kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle barsak mikrobiyal metabolizmasının bozulması ve kan-barsak bariyeri geçirgenliğindeki bozulmanın metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (7).

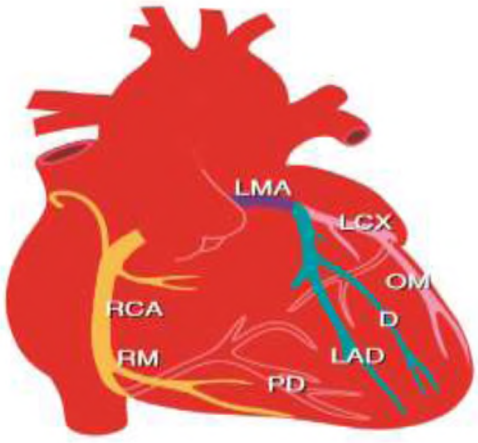
Barsak mikrobiyal metabolizmasının bir ürünü olan Trimetilamin N-oksit (TMAO) düzeylerindeki artış, bu metabolizmanın bozulması sonucu gerçekleşmekte olup bu metabolitin artmış düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (8).

Literatürde koroner arter hastalığı ve barsak mikrobiyal metabolizmasının ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (9). Biz bu çalışmada, barsak mikrobiyal metabolizmasının son ürünlerinden biri olan Trimetilamin N-oksit düzeylerinin koroner yavaş akım fenomeni saptanan ve normal koroner arterlere sahip olan olgulardaki düzeylerini karşılaştırarak barsak mikrobiyal metabolizmasının koroner yavaş akım fenomeni gelişimindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KORONER ARTER ANATOMİSİ

Koroner arterler, kalbin kasılmasını sağlayan miyokard dokusunun yeterli oksijen ve diğer bileşenleri almasını sağlayan temel yapılardır. Anatomik olarak kalp kanı sağ koroner arter (RCA) ve sol koroner arterden (LCA) alır (10). Sol koroner arter sol aortik sinüsten köken alır ve sonrasında sol ana koroner arter (LMCA) olarak kısa segment devam eder. Sonrasında sol ön inen arter (LAD) ve circumflex arter (CX) olarak ikiye ayrılır. LAD çeşitli dallarıyla interventriküler septum, sağ ve sol ventrikülün ön yüzünü ve apeksi beslerken CX sıklıkla sol atriumun arkasını ve sol ventrikülün üst kısmını beslemektedir (11). RCA, sağ aortik sinüsten köken alır ve atrioventriküler nod dalı, marjinal dal, arka çıkan dal (PDA) gibi dallarla sol ventrikülün alt tarafını besler. Sonuç olarak tüm bu arterler miyokardiyal dokuyu kanla buluşturacak şekilde sonlanırlar (Şekil 1.).



(Görsel The Hurst 13. Edition 'dan alınmıştır.)

Şekil 1. Koroner arter anatomisi ve dağılımları

KORONER ARTER FİZYOLOJİSİ

Koroner dolaşım sisteminin birincil görevi metabolik açıdan gerekli ürünleri ve oksijeni miyokarda taşımaktır. Koroner kan akımı, oksijen ve metabolik açıdan gerekli ürünlere olan ihtiyacın artmasına neden olan ağır efor veya diğer durumlarda normalden 4-6 kat kadar artabilir (12). İstirahat seviyelerinin üzerindeki maksimal koroner kan akımı artışı koroner akım rezervi (KAR) olarak tanımlanır (13, 14). Miyokardiyal oksijen tüketimini asıl belirleyen noktalar kalp hızı, miyokard duvar stresi ve miyokardiyal kontraktilitedir (14, 15). Koroner arteryel sistemin bu yanıtları sağlamasında nörohormonal süreçler de yol alır.

Miyokarda oksijen sunumunda rol oynayan faktörler:

1. Koroner akım
2. Atım hızı
3. Kandaki oksijen içeriği

Koroner akım, arterdeki basınç gradienti ile doğru orantılıyken miyokardın mikrovasküler düzeyindeki dirençlerle ters orantılıdır. Bu akım, damar yatağındaki perfüzyon basıncının toplam koroner dirence bölünmesi ile hesaplanır.

Koroner akım diyastolde oluşabildiği için koroner vasküler yataktaki basınç farkı, aortik basınç ile sol ventrikül diyastol sonu basınç ile sağ atriyum basıncı arasındaki farktır. Koroner perfüzyon basıncı (KPB), sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) ile diyastolik aort basıncı (DAB) arasındaki farktır.

Subendokardiyal bölgenin iskemiye en duyarlı olmasının nedeni bu bölgenin kan akımı açısından fakir olup metabolik gereksinime en yüksek ihtiyaç duyulan bölge olması ve bu bölgenin en büyük komprensif dirence sahip olmasıdır (16).

Miyokardın oksijen gereksinimi arttığında:

1.Atım hızı dakikada 50-60 vuruya düşürüldüğünde diyastolde maksimum dolum süresi sağlanır.

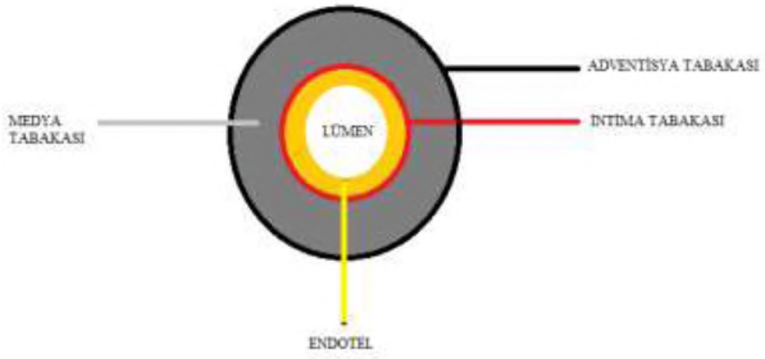
2.Koroner perfüzyon basıncının fenilefrin, norepinefrin gibi ilaçlarla arttırılması DAB' ı arttırır ve SVDSB ' nı düşürür.

3.Koroner vasküler yataktaki direnç duvar gerimi ve SVDSB ile yakın ilişkilidir (17). Mekanik cihazlarla direnç azaltılıp ortalama arter basıncı arttırılabilir ve SVDSB düşürüebilir.

KORONER ARTER HİSTOLOJİSİ

Koroner arteryel yapı, diğer arterlerde olduğu gibi temel olarak üç katmandan meydana gelmektedir. En içte intima, ortada media ve dışta adventisya tabakaları olarak adlandırılmaktadır. İntimal tabaka endotelyal hücreleri, subendotelyal alanda düz kas hücrelerini ve bağ dokusu elemanlarını içerir. Endotel tabakası difüzyona olanak sağlayan kan

bariyerini oluşturur. Endotelyal hücreler, prostasiklin gibi antitrombojenik ajanları salgılama, protrombik ajan olan von-Willebrand faktör bulundurma, enflamatuvar bir ajan olan Interlökin-1 ve Growth faktör salgılama gibi özelliklere sahiptir (18). Bütün bu özelliklerden dolayı ateroskleroz intimanın hastalığı olarak bilinir (Şekil 2.).



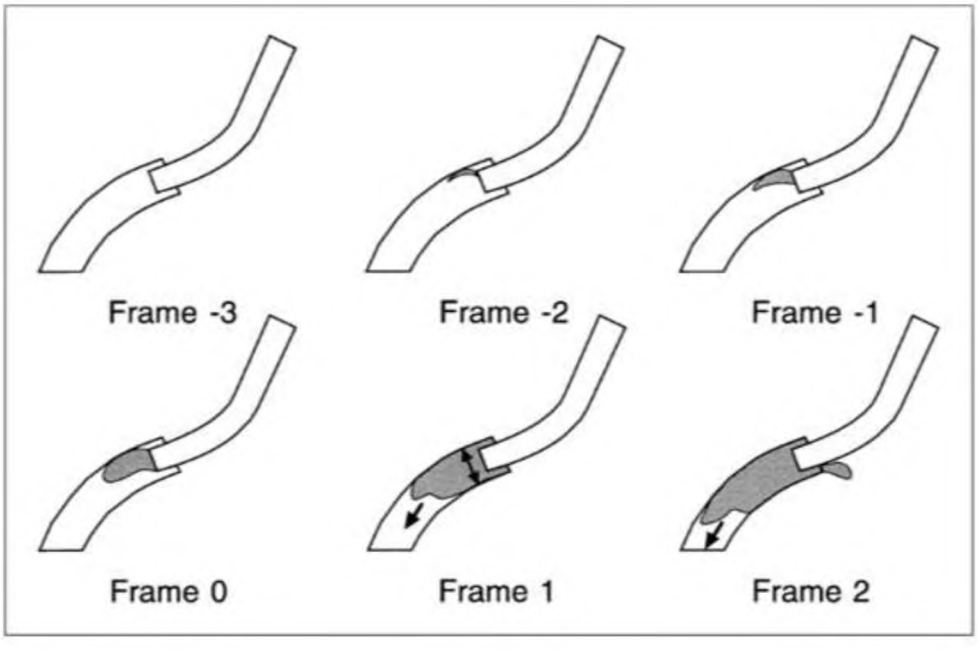
Şekil 2. Koroner arter şematik histolojik görünümü (18)

KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ

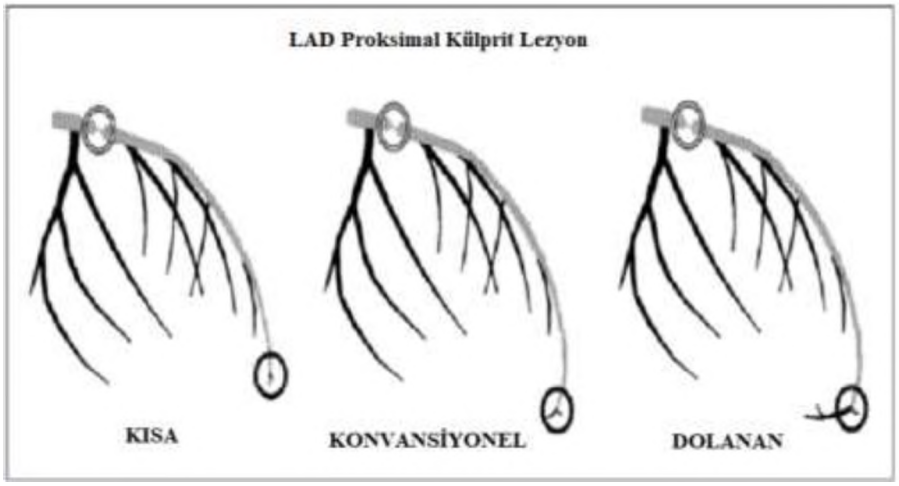
Koroner yavaş akım fenomeni (KYAF) angiografik yolla tanı konulan, epikardiyal koroner arterlerde tıkanıklık olmaksızın arterin distalinde opakla boyanmanın gecikmesi olarak tanımlanır. Sık görülmesine rağmen patofizyolojik süreç tam anlaşılamamıştır. Koroner yavaş akım fenomeni yalnızca koroner angiografik bir bulgu olabileceği gibi miyokardiyal iskemi, ani kardiyak ölüm, hayatı tehdit edici aritmi ve tekrar eden akut koroner sendromlara neden olabilir (6, 19-21). Bu durum 1972 yılında Tambe ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (22).

O dönemden sonra koroner yavaş akım sendromu için kardiyak sendrom Y ve birincil koroner yavaş akım gibi isimlendirmeler yapılmıştır (23-26). Kardiyovasküler hastalık şüphesi ile invaziv koroner angiografi planlanan hastalarda % 1-7 oranında karşılaşılmaktadır (23-28). Bu fenomen özellikle akut koroner sendrom ile başvuran genç ve sigara içici erkeklerde sık görülmektedir (29). En önemli nokta ise bu hastalar hayatı tehdit edici aritmiler ve QT uzamasına bağlı olabilecek ani kardiyak ölümle başvurabilirler (30). Yüksek kolesterol seviyesi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliği, metabolik sendrom ve insülin direnci gibi faktörler bu fenomenle birlikte sık görülmekte olup muhtemelen tüm bu nedenlere bağlı endotelyal hasar ile ortaya çıkmaktadır (31).

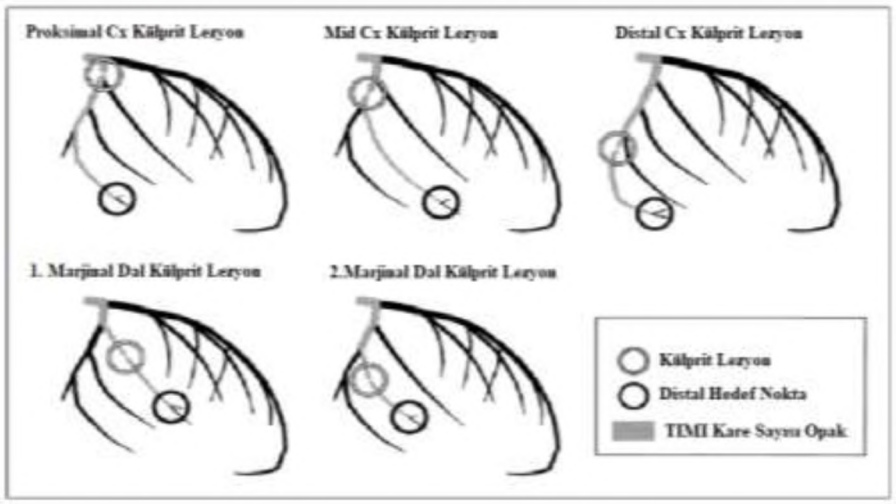
Koroner yavaş akım tanısı Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) (Thrombolysis In Myocardial Infarction) akım sınıflandırmasına göre yapılmakta olup opak madde enjeksiyonu sonrası opak maddenin hızı ve damarı komple boyama süresinin kantitatif değerlendirilmesi ile konur (32).Bu kantitatif değerlendirmede ise TIMI frame sayısı kullanılır. TIMI frame sayısı, koroner kan akımının devamlı sayısal bir değişken olarak daha objektif değerlendirilmesi amacıyla, LAD'ın distal ucuna kontrast maddenin ulaşması için gerekli "sineframe" sayısı, TIMI frame sayısı olarak kabul edilir. Ölçüm sırasında koroner artere kontrast maddenin girdiği frame, ilk frame olarak kabul edilir (Şekil 3.). LAD' ın distal ucuna kontrast maddenin ulaştığı frame, son frame olarak kabul edilir. Daha sonra son ve ilk frame arasındaki fark alınarak, TIMI frame sayısı hesaplanır. Bu yöntem sayesinde koroner akımın sayısal değer olarak ifade edilmesiyle koroner yavaş akımın güvenilir ve tüm dünyaca kabul edilebilir tanısı konur. LAD için "bıyık-moustache" olarak adlandırılan distal bifurkasyon (Şekil 4.), CX için sorumlu en uzun dalın distal bifurkasyonu (Şekil 5.), RCA için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı an son nokta olarak belirlenir (Şekil 6.). Yapılan ölçümlerde LAD' ın, RCA ve CX' e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7' ye bölünerek düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bir veya daha fazla koroner arterde darlık veya obstrüksiyon izlenmeksizin düzeltilmiş TIMI frame sayısı > 27 olması koroner yavaş akım fenomeni olarak değerlendirilmiştir (33).



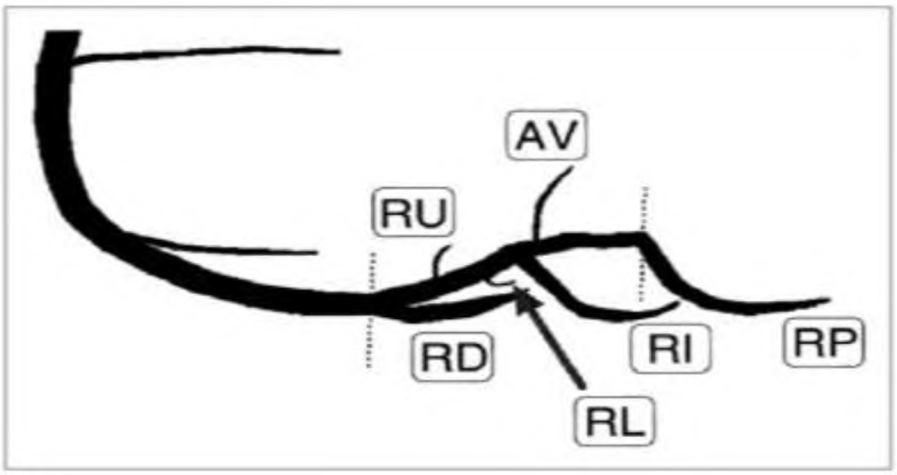
Şekil 3. İlk ve son TIMI frame tarifi (33)



Şekil 4. LAD için TIMI frame sayısında hedef noktalar (33)



Şekil 5: CX için TIMI frame sayısında hedef noktalar (33)



Şekil 6: RCA için TIMI frame sayısında hedef noktalar (33)

Bu bozukluğun etyolojisinde küçük damar disfonksiyonu, endotelin-1 artışı ve nitrik oksit seviyelerinde azalmayla birlikte sonuçlanan endotel disfonksiyonu, intimal kalınlaşma ile birlikte görülen subklinik ateroskleroz ,artmış tortiyozite gibi anatomik farklılıklar yer almaktadır (13, 34-37).

Karakaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner yavaş akım fenomeni görülen hastaların beyin kan akım hızlarında da azalma görülmüştür (38). Camsarı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda koroner intima-media kalınlığı ile karotis intima-media kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (39). Tüm bu çalışmalar sonucunda koroner yavaş akım fenomeninin lokalize bir hastalık olmayıp yaygın damar hastalığının bir parçası olduğu hipotezi öne sürülmüştür (40).

Koroner yavaş akım fenomeni her ne kadar iyi prognozlu olsa da yaşam kalitesini düşürmesinden ani ölüme kadar sebebiyet vermesi nedeniyle tedavi araştırmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda antienflamatuvar etkinliklerinden dolayı statinler ve özellikle nitrik oksit düzeylerinde artış yapması nedeniyle beta blokerlerden nebivolol etkili bulunmuş olup tedavide önerilmektedir (41-44).

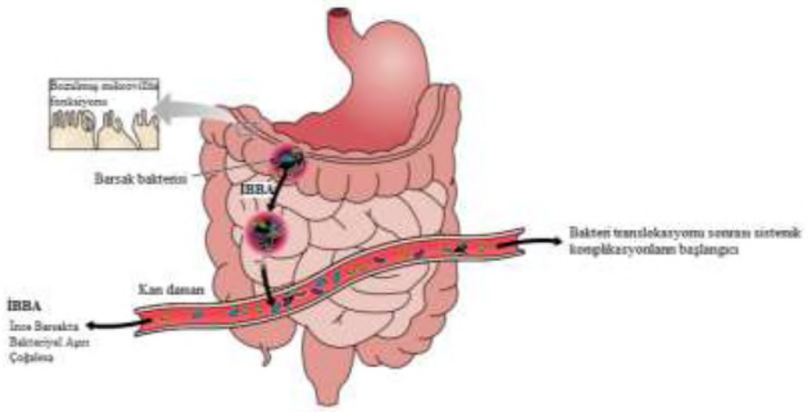
BARSAK MİKROBİYATASI VE METABOLİZMASI

Sindirim sisteminin insan sağlığı açısından önemi konusundaki görüşler çok eski yıllara dayanmaktadır. M.Ö. 400 'de "Kötü sindirim tüm kötülüklerin anasıdır" diyerek bu konudaki en çarpıcı ifadeyi Hipokrat ortaya koymuştur (45). Bu nedenle geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar insan vücudundaki bakteri çeşitliliği ve sayısı ile ilgili olarak yoğunluk kazanmıştır.

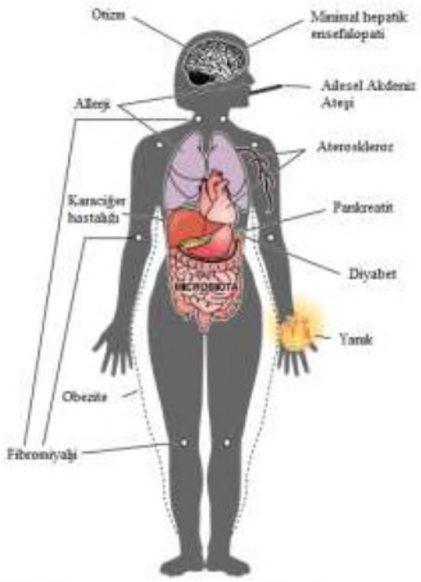
İnsan mikrobiyatasında 10^{14} adet bakteri hücresi olduğu tahmin edilmektedir ki bu sayı insan hücrelerinin 10 katından daha fazladır. Bu mikrop florası, cilt, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde yer almaktadır (46). İnsan vücudundaki mikroorganizmaların %70 'inin kolon florasında bulunduğu tahmin edilmektedir. İnsan barsak sisteminin yüzey alanı yaklaşık olarak 200 m^2 kadar olup bir tenis kortu alanı kadardır (47).

Barsak mikrobiyatası, mukozal ve sistemik immün sistemin gelişiminde aktif rol oynaması nedeniyle vücut metabolizmasının sağlıklı olarak varlığını sürdürmesinde büyük öneme sahiptir. Barsaklar yapısal olarak immün sistem hücreleri ve bunların metabolizma ürünleri, lenfoid organlar, Ig A üreten plazma hücreleri gibi lokal ve sistemik enflamatuvar yolaklarda rol alan elemanları içermektedir (48).

Barsak mikrobiyal metabolizmasındaki bozukluk enflamatuvar elemanların dengesini değiştirerek lokal ve sistemik olarak enflamasyona neden olan sitokinlerin artışına neden olmaktadır. Barsak mikrobiyal metabolizması bozuklukları otizm, karaciğer hastalıkları, obezite, insülin bağımlı ve bağımlı olmayan diyabetes mellitus ve aterosklerozis ile ilişkilendirilmiştir (49). Barsak florasında veya kan-barsak bariyerinde meydana gelen patolojik süreçler, bakteri translokasyonu sonrasında sistemik enflamatuvar elemanların aktivitesi ile sonuçlanmakta ve vücutta sistemik bir enflamatuvar süreç başlatmaktadır (Şekil 7 ve 8.).



Şekil 7. Barsak mikrobiyal metabolizmasının bozulması sonucu sistemik enflamasyon başlangıcı (83)



Şekil 8. Barsak mikrobiyal metabolizma bozukluğunun sistemik hastalıklardaki rolü (83)

Trimetilamin (TMA), *Anaeroccocus hydrogenalis, Clostridium asparagiforme, Clostridium hathewayi, Clostridium sporogenes, Escherichia fergu-sonni, Proteus penneri, Providencia rettgeri ve Edwardsiella* gibi çeşitli bakteri türleri tarafından üretilmektedir (50). TMA kan akımına doğru emilir ve hepatik bir enzim olan flavin-containing monooksijenaz 3 (FMO-3) ile okside olarak Trimetilamin N-oksit (TMAO) oluşur (51). Bu nedenle kan TMAO seviyesi diyet, karaciğer oksidasyonu, barsak-kan bariyeri gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Çeşitli çalışmalarda artmış kan TMAO seviyesi ile kardiyovasküler hastalıkların arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (8, 52-55).

Metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kan-barsak bariyeri (KBB) geçirgenliğinde artış tespit edilmiş olup bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde hedef noktalar olmuştur (Şekil 9 ve 10.) (7).

Bozulmuş kan-barsak bariyeri, mikroorganizmaların ve lipopolisakkarit gibi antijenlerin dolaşıma daha kolay ulaşmasına neden olur ve TNF-alfa, INF-gama, IL-1b, IL-13 gibi proenflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olur (56).



Şekil 9. Kardiyovasküler hastalıklarda kan-barsak bariyeri (KBB) 'nin potensiyel rolü



Şekil 10.Barsak mikrobiyatasının kardiyovasküler hastalık oluşumundaki rolü

İnsan çalışmalarında platelet agregasyonu ile artmış TMAO seviyeleri arasında bağlantı görülmüştür (9). Disbiyozis kardiovasküler hastalıklar ve metabolik hastalıkların gelişimi için risk faktörüdür. Kelly ve ark. 2016 yılında yaptığı 112 hastadan oluşan bir çalışmada, barsak mikrobiyal metabolizması bozulmuş olanlarda kardiyovasküler riskte artış görülmüştür (57). Hipertansiyon etyolojisinde barsak mikrobiyatasının ilişkisi gösterilmiş ancak tam olarak mekanizma açıklığa kavuşturulamamıştır. Ufnalve ark. 2014 yılında fareler ile yaptıkları çalışmada, farelere TMAO enjeksiyonu anjiotensin-2 'nin hipertansif etkilerinde artışa yol açmıştır (58). Kardiyovasküler risk faktörü olan kronik böbrek hastalığı ile disbiyozis ilişkisi gösterilmiştir. Tang ve ark. 2016 yılında 521 kronik böbrek hastalığı olan hastalarla yaptıkları çalışmada TMAO seviyeleri yüksek bulunmuştur (59).

Koroner yavaş akım fenomeni patogenizde artan kanıtlar enflamasyonun önemini göstermektedir. Barsak mikrobiyatası ile kardiyovasküler hastalıklar arasında son yıllarda ortaya çıkan bu kanıtlar TMAO 'nun KYAF etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 06/05/2018 ile 06/05/2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kalp kateterizasyon laboratuvarında Akut Koroner Sendrom (AKS) tanısı olmayan elektif koroner angiografi endikasyonu olup koroner angiografi yapılan hastalar alınmıştır. Bu hastalar arasından koroner angiografi sonucu normal koroner arter saptanan 40 olgu ve koroner yavaş akım saptanan 40 olgu alınmıştır.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli izin ve onay alınmıştır (Ek-1). Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek-2).

Çalışmaya alınan olgular iki gruba ayrılmış olup :

1. Grup normal koroner arter saptanan olgulardan

2. Grup koroner yavaş akım saptanan olgulardan oluşturulmuştur.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1-18 yaş ve üstünde olmak

2-Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu kendi isteği/vasisi ile doldurulması (Ek-2)

3-Kişinin kan vermesi için herhangi bir kontrendikasyonu bulunmaması

4-Koroner angiografi sonucu koroner yavaş akım tanısı konması (yavaş akım grubu için) veya koroner angiografi sonucu normal koroner arterler saptanması (kontrol grup için)

5-Akut koroner sendrom kliniği ile başvurmamış olma

6-Aktif enfeksiyon tablosunun olmaması

7-Akut kalp yetersizliği kliniğinin olmaması

8-Kontrolsüz aritmi durumunun olmaması

9-Tiroid disfonksyonunun olmaması

10-Crohn,ülseratif kolit gibi kronik enflamatuar barsak hastalığı öyküsünün olmaması

11-Kolon ve ince barsak selim ve malign tümörünün olmaması

12-Barsak cerrahisi öyküsü olmama

13-Gluten enteropati, Whipple hastalığı, İmerslund-Grasbeck sendromu gibi barsak metabolizmasını ilgilendiren hastalığın olmaması

14-Batın bölgesine radyoterapi öyküsünün olmaması

15-Karaciğer yetmezliği olmaması

16-Karaciğer metabolizmasını etkileyecek ilaçları kullanmıyor olmak

17-Antibiyotik kullanmıyor olmak

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1-18 yaş altı olmak

2-Çalışmaya katılmak için onam vermemiş olmak

3-Akut koroner sendrom kliniği ile başvurmuş olmak

4-Aktif enfeksiyon tablosunun olması

5-Akut kalp yetersizliği kliniğinin olması

6-Kontrolsüz aritmi durumunun olması

7-Tiroid disfonksyonunun olması

8-Crohn,ülseratif kolit gibi kronik barsak hastalığı, barsak metabolizma hastalığı, barsak tümörü ve barsak cerrahisi öyküsünün olması

9-Batın bölgesine radyoterapi öyküsünün olması

10-Karaciğer yetmezliği olması

11-Karaciğer metabolizmasını etkileyecek ilaçları kullanıyor olmak

12-Antibiyotik kullanıyor olmak

13-Hemodinamik açıdan stabil olmamak

14-Acil tıbbi müdahale gerektiren bir durumda olmak

Hastaların demografik özelliklerinde, hipertansiyon tanısı mevcut olup antihipertansif ilaç kullanan ya da sistolik kan basıncı 140 mm Hg 'nın ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mm Hg 'nın üzerinde olan hastalar hipertansif kabul edildi. Diyabetes mellitus tanısı olup antidiyabetik ilaç ve/veya insülin tedavisi görenler ya da açlık kan şekeri 126 mg/dl 'nin üzerinde olanlar diyabetik kabul edildi (60).

Trigliserid düzeyi 150 mg/dl 'nin üzerinde olanlar hipertrigliseridemik, LDL düzeyi 130 mg/dl 'nin üzerinde olan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edildi. Vücut kitle endeksi kilogram cinsinden vücut kitlesinin, metre cinsinden vücut uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Bel çevresi ise kalça kemiğinin en üst kısmı ile kaburgaların en alt kısmı arasında kalan yağlı bölge mezura ile ölçülerek tespit edildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme, GE VIVID S5 ekokardiyografi cihazı ve 1.5-3.6 MHz "phased-array" transduser kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik verilerde ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri modifiye Simpson yöntemiyle ve kapak patolojileri düzeyleri kantitatif olarak kaydedildi. Hastaların yaş,cinsiyet gibi demografik özellikleri istatistiksel anlamlılık açısından kaydedilip gruplandırıldı.

Koroner angiografi işlemleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kateterizasyon laboratuvarında mevcut olan Axiom Artis Zee(Siemens) ve Allura Centron (Philips) cihazları ile yapıldı. Koroner angiografi işlemleri çoğunlukla sağ femoral arter yolu ile yapılmış olup görüntülemelerde Judkins 6F sağ ve sol diyagnostik kataterler kullanıldı ve opak madde olarak ioheksol 600 mOsm/kg kullanıldı.Sol koroner sistem için en az üç ve sağ koroner sistem için en az bir sine görüntü kaydedildi.

Koroner angiografi endikasyonları tespit edilip koroner angiografi sonucunda yavaş akım saptanan hastalarda her arter için önerildiği gibi TIMI frame hızı hesaplandı. LAD için "bıyık-moustache" olarak adlandırılan distal bifurkasyon ,CX için sorumlu en uzun dalın distal bifurkasyonu, RCA için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı an son nokta olarak belirlendi. Yapılan ölçümlerde hesaplanan LAD kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı elde edildi. Yapılan çalışmalarda bir veya daha fazla koroner arterde darlık veya obstrüksiyon izlenmeksizin düzeltilmiş TIMI frame sayısı >27 olması koroner yavaş akım fenomeni olarak değerlendirilmiştir (33).Hastaların diğer biyokimyasal sonuçları koroner angiografi öncesi rutin olarak istenen sonuçların arşiv kayıtlarından temin edildi.

TRİMETİLAMİN N OKSİT DÜZEY TESPİTİ

Gönüllü hastalardan 5 ml BD Vacutainer plastik SST jelli tüplere venöz kan örneği alınarak oda ısısında 20 dakika bekletildi.Ardından serum örneği elde etmek üzere 2500 r.p.m frekansta ve 20 dakika boyunca santrifüj edildi. İşlem sonrasında yeterli sayıya ulaşılıncaya kadar saklanmak üzere – 80 santigrad derecede örnekler muhafaza edildi. Ardından yeterli

örnek sayısına ulaşıldığında örnekler ELİSA kitleri ile Reader Biotek ELx800 cihazında KC Junior programıyla çalışıldı.

-Human trimetilamin N-oxide (TMAO) Elisa kit Glorybios (Çin Halk Cumhuriyeti) marka çalışıldı. Tüm örnekler hazırlandı. Standardizasyon için 50 µl 'lik 8 adet örnek koyuldu.

-Sonrasında 10 µl örnek sıvısı ve 40 µl dilüent eklendi.

-Her bir örneğe 100 µl HRP konjugat reaktifi eklendi. Adeziv stribi ile örtüldü ve 60 dakika boyunca 37 santigrad derecede enkübe edildi.

-Örnekler yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı ve tekrardan temiz örnek kaplarına alındı.

-Kromojen A solüsyonundan 50 µl ve Kromojen B solüsyoundan 50 µl eklendi. Nazikçe karıştırıldı ve 15 dakika boyunca 37 santigrad derecede ışıktan korunarak enkübe edildi.

-50 µl durdurma solüsyonu eklendi.Renk maviden sarıya döndü. Optical density (o.d) de 450 nm 'de mikrotiter tabaka okuyucu ile 15 dakika boyunca okundu. Bu çalışmanın sensitivitesi 1.0 ng/ml olarak tespit edidi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın güç analizi, Sanchez-Alcoholado ve ark. 2017 yılında yaptıkları "Role of Gut Microbiota on Cardio-Metabolic Parameters and Immunity in Coronary Artery Disease Patiens with and without Type-2 Diabetes Mellitus" başlıklı çalışma temel alınarak yapılmıştır (61). Buna göre TMAO enzim düzeyi için, bu çalışmada karşılaştırılan gruplar arasındaki 15.38 'lik bir farkı anlamlı bulmak amacıyla 0.01 yanılma olasılığı ve %99 güç ile her iki gruba en az 12 'şer olgu alınması gerektiği hesaplanmış olup bizim çalışmamızda 40 'ar olgu alınmasına karar verilmiştir.

Verilerin normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Nicel değişkenler için iki bağımsız grup karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testleri ile araştırıldı. Eğri altında kalan alan değeri ROC analizi ile hesaplandı. Optimal kesim noktası Youden indeksi kullanılarak hesaplandı. TMAO seviyesi üzerindeki etki eden faktörlerin araştırılmasında çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, nitel değişkenler için ise sıklık ve yüzde verildi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenecektir. Tüm istatistiksel analizler statistical

package for social sciences 20 (SPSS Inc, Illinois, ABD) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 80 olgu alınmış olup bu olgular koroner angiografik olarak normal saptanan 40 olgu (kontrol grup) ve koroner yavaş akım fenomeni saptanan 40 olgu (yavaş akım grup) olarak iki gruba ayrılmışlardır. Cinsiyet dağılımları incelendiğinde kontrol grubundaki olguların 15 (%37,5) 'i erkek olup yavaş akım grubundaki olguların 22 (%55) 'si erkeklerden oluşmaktadır (p:0,1). Kontrol grubundaki olgulardan 10 (%25) 'u sigara kullanmakta iken yavaş akım grubunda 16 (%55) olgu sigara içmektedir (p:0,1). Kontrol grubunda ortalama yaş 57,2±10,2 iken yavaş akım grubunda 53,1±13,7 olarak izlendi (p:0,1). Hipertansiyon izlenen olgular kontrol grubunda 22 (%55), yavaş akım grubunda 15 (%37,5) olgu olarak izlendi (p:0,1). Yavaş akım grubunda 7 (%17,5) olgu ve kontrol grubunda 6 (%15,0) olgu mevcut olup aralarında diyabet görülme sıklığı için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,762)(Tablo 1.).

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik verileri

	Kontrol Grup, n (%) n:40	Yavaş Akım Grup, n (%) n:40	p değeri
Cinsiyet			
-Erkek	15 (37,5)	22 (55,0)	0,1
-Kadın	25 (62,5)	18 (45,0)	
Yaş, yıl	57,2±10,2	53,1±13,7	0,1
Boy, cm	166,6±9,8	167,4±9,8	0,7
Kilo, kg	82,4±14,8	81,2±14,8	0,7
Bel çevresi, cm	102,7±15,0	102,9±15,4	0,9
Beden kitle endeksi	29,5±4,5	28,8±4,9	0,5
Sigara Kullanımı	10 (25)	16 (40)	0,1
Alkol Kullanımı	1 (2,5)	2 (5)	1
Hipertansiyon	22 (55)	15 (37,5)	0,1
Diyabetes Mellitus	6 (15)	7 (17,5)	0,7
Akciğer Hastalığı*	0	1 (2)	1
Tiroit Hastalığı	2 (5)	0	0,4
Aile Öyküsü**	0	0	

n: Hasta sayısı, **p:** Gruplar arası anlamlılık derecesi.
*:Akciğer hastalığı olarak Astım, KOAH, Tüberküloz öyküleri sorgulanmıştır.
**:Aile öyküsü, 1. Derece yakınlarında Miyokart Enfarktüsü, Ani Kardiyak Ölüm ve Aritmi öyküsü olarak sorgulanmıştır.

Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubun TSH düzeyleri 1,8±1,2 uIU/ml iken yavaş akım grubunda 1,7±1,0 uIU/ml olarak tespit edilmiştir (p:0,8). Kontrol grubunda HDL değerleri 49,4±13,2 mg/dl olup yavaş akım grubunda 47,4±10,6 mg/dl olarak izlenmiştir (p:0,4). Kontrol grubunda LDL değerleri 136,2±32,9 mg/dl olup yavaş akım grubunda 140,5±39,1 mg/dl olarak izlenmiştir ve anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,6).

Kontrol grubunda Total kolesterol değerleri 213,1±45,4 mg/dl olup yavaş akım grubunda 210,9±49,9 mg/dl olarak izlenmiştir (p:0,8). Kontrol grubunda Trigliserid değerleri 147,4±78,6 mg/dl olup yavaş akım grubunda 172,6±112,4 mg/dl olarak izlenmiştir (p:0,2).

Kanama profillerinde kontrol grupta Aptt değerleri 25,8±4,5 saniye olup yavaş akım grubunda 30,6±3,6 saniye olarak izlenmiştir (p:0,4). Kanama profillerinde kontrol grupta INR değerleri 1,0±0,3 olup yavaş akım grubunda 1,2±0,5 olarak izlenmiştir ve anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,6). Kontrol grubunda Wbc 7,37±1,7 10^3/uL olup yavaş akım grubunda

7,47±1,4 10^3/uL olarak izlenmiştir (p:0,7). Kontrol grubunda Hb 13,2±1,4 g/dl olup yavaş akım grubunda 13,4±1,6 g/dl olarak izlenmiştir (p:0,4). Kontrol grubunda Plt225,1±53,4 10^3/uL olup yavaş akım grubunda 240,5±50,5 10^3/uL olarak izlenmiştir (p:0,1). Kontrol grubunda MPV 9,0±1,1 fL olup yavaş akım grubunda 8,9±1,0 fL olarak izlenmiştir (p:0,7). Kontrol grubunda Crp 0,7±1,0 mg/dl olup yavaş akım grubunda 0,6±1,2 mg/dl olarak izlenmiştir (p:0,6) (Tablo 2.).

Tablo 2. Çalışmaya alınan olguların laboratuvar değerleri

	Kontrol grup n:40	**Yavaş akım grup n:40**	**p değeri**
Wbc (10^3/uL)	7,37±1,7	7,47±1,4	0,7
Hb (g/dl)	13,2±1,4	13,4±1,6	0,4
Htc (%)	39,1±4,0	39,5±4,4	0,6
Mpv (fL)	9,0±1,1	8,9±1,0	0,7
Plt (10^3/uL)	225,1±53,4	240,5±50,5	0,1
Rdw-cv	14,5±2,6	13,9±1,3	0,1
Tsh (uIU/ml)	1,8±1,2	1,7±1,0	0,8
T3 (pg/ml)	3,2±0,6	3,3±0,5	0,7
T4 (ng/dl)	0,9±0,3	0,8±0,1	0,2
Trigliserid (mg/dl)	147,4±78,6	172,6±112,4	0,2
Total Kolesterol (mg/dl)	213,1±45,4	210,9±49,9	0,8
Ldl (md/dl)	136,2±32,9	140,5±39,1	0,6
Hdl (mg/dl)	49,4±13,2	47,4±10,6	0,4
Inr (Inr)	1,0±0,3	1,2±0,5	0,6
Aptt (sn)	25,8±4,5	30,6±3,6	0,4
Crp (mg/dl)	0,7±.1,0	0,6±1,2	0,6

Wbc: Beyaz küre sayısı, **Plt**: Trombosit sayısı, **Tsh**: Tiroit stimülan hormon, **Hb**: Hemoglobin, **Htc**: Hematokrit **Ldl**: Düşük dansiteli lipoprotein, **Hdl**: Yüksek dansiteli lipoprotein, **Inr**: Uluslararası normalize oran, **Aptt**: Aktive protombin zamanı, **Crp**: C reaktif protein, **n:** Hasta sayısı, **p:** Anlamlılık değeri.

Her iki grubun biyokimyasal parametreleri incelendiğinde kontrol grubun ALT düzeyleri 19,1±9,3 U/L iken yavaş akım grubunda 21,9±11,3 U/L bulunmuştur (p:0,2). Kontrol grubun AST düzeyleri 21,4±3,4 U/L iken yavaş akım grubun 22,7±6,9 U/L olarak bulunmuştur (p:0,3). Total bilirubin değerleri kontrol grubunda 0,7±0,3 mg/dl iken yavaş akım grubunda 0,6 ±0,4 mg/dl'dir(p:0,5). Karaciğer fonksiyonlarını yansıtan değerlerde

anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde her iki grubun ortalama üre değerleri kontrol grubunda 34,4± 9,3 mg/dl ve yavaş akım grubunda 33,3± 13,5 mg/dl olarak izlenmiştir (p:0,6). Kreatinin düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda 0,7± 0,1 mg/dl ve yavaş akım grubunda 0,8±0,2 mg/dl olarak bulunmuştur ve anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,4). Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3.).

Tablo 3. Biyokimyasal laboratuvar verileri

	Kontrol Grup n:40	**Yavaş Akım Grup n:40**	**p değeri**
Üre (md/dl)	34,4±9,3	33,3±13,5	0,6
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,1	0,8±0,2	0,4
Alt (U/L)	19,1±9,3	21,9±11,3	0,2
Ast (U/L)	21,4±3,4	22,7±6,9	0,3
Total Bilirubin (mg/dl)	0,7±0,3	0,6±0,4	0,5
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,1±0,08	0,1±0,06	0,6
Alp (U/L)	72,6±28,6	74,0±14,7	0,8
Ggt (U/L)	44,1±14,8	23,3±15,1	0,1
Albumin (g/dl)	3,8±0,4	3,8±0,5	0,7
Na (mmol/L)	140,2±3,0	139,9±2,6	0,6
K (mmol/L)	5,3±0,6	4,3±0,3	0,3
Cl (mmol/L)	104,1±3,1	104,2±2,9	0,9
Ca (mg/dl)	9,4±0,4	9,3±0,6	0,4
Mg (mg/dl)	1,9±0,1	2,0±0,2	0,2

Alt: Alanin aminotransferaz, **Ast:** Aspartat aminotransferaz, **Alp:** Alkalin fosfat, **Ggt:** Gama Glutamil transferaz, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **Cl:** Klor, **Ca:** Kalsiyum, **Mg:** Magnezyum, **n:** Hasta sayısı, **p:** Gruplar arası anlamlılık derecesi.

Koroner angiografi endikasyonları içinde temel olarak 5 endikasyon alındı. Bunlar Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS) pozitif (>%10 iskemi) olgular, efor testi pozitif olgular, kapak operasyonları öncesi koroner angiografi planlanan olgular, düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip olup etyoloji aydınlatmak amacıyla koroner angiografi planlanan olgular ve anjina pektoris yakınması ile başvurup koroner angiografi planlanan olgulardır. Endikasyonlar detaylı incelendiğinde tüm olguların 25(%31) 'i MPS pozitifliği ile, 15 (%18) 'i efor testi pozitifliği ile, 4 (%5) 'ü kapak operasyonu öncesi, 10 (%12,5) 'u düşük EF

etyoloji aydınlatmak amacıyla ve 26 (%32,5) 'sı anjina pektoris yakınması nedeni ile koroner angiografi olmuştur. Endikasyonlara göre koroner angiografi sonuçları incelendiğinde MPS pozitif olan 25 olgunun 11 (%44) 'inde normal koroner arter saptanırken 14 (%56) 'ünde koroner yavaş akım saptanmıştır. Efor testi pozitifliği ile koroner angiografi olan 15 olgunun 8 (%53) 'inde normal koroner arter saptanırken 7 (%47) 'sinde koroner yavaş akım fenomeni görülmüştür. Kapak operasyonu öncesi koroner angiografi olan 4 olgunun tamamında normal koroner arterler saptanmıştır. Düşük EF nedeniyle koroner angiografi olan 10 olgunun 8 (%80)'inde normal koroner arter saptanırken 2 (%20) 'sinde koroner yavaş akım fenomeni saptanmıştır. Anjina pektoris nedeniyle koroner angiografi planlanan 26 olgunun 9 (%34)'unda normal koroner arter saptanırken 17 (%66)'sinde koroner yavaş akım fenomeni saptanmıştır (Tablo 4.).

Tablo 4. Tüm olguların koroner angiografi endikasyonları ve sonuçları

	Kontrol Grup n:40, %	**Yavaş Akım Grup n:40, %**	**Toplam n:80, %**
Mps Pozitif	11 (27,5)	14 (35)	25 (31)
Efor Testi Pozitif	8 (20)	7 (17,5)	15 (18)
Kapak Op	4 (10)	0	4 (5)
Düşük EF	8 (20)	2 (5)	10 (12,5)
Anjina Pektoris	9 (22,5)	17 (42,5)	26 (32,5)

n: Hasta sayısı, **Mps**:Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi, **EF**:Ejeksiyon Fraksiyonu, **Op**:Operasyon.

Her iki grubun ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığında kontrol grubunda EF % 56,3±7,7 ve yavaş akım grubunda % 59,4±5,6 olarak daha yüksek bulunmuştur (0,04). Kontrol grubunda sol atriyum çapları 37,0±7,1 mm ve yavaş akım grubunda 36,5±3,9 mm olarak ölçüldü (p:0,6). Diğer ekokardiyografik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5.).

Tablo 5. Grupların ekokardiyografik bulguları

	Kontrol Grup	**Yavaş Akım Grup**	**p değeri**
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	56,3±7,7	59,4±5,6	**0,04**
Sol Atrium Çapı (mm)	37,0±7,1	36,5±3,9	0,6
Diyastol Sonu Çap(mm)	49,7±8,7	48,0±5,9	0,3
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	28,5±7,5	26,9±3,3	0,2
Çıkan Aorta Çapı (mm)	33,8±4,4	33,4±4,1	0,7

p: Gruplar arası anlamlılık derecesi, **mm**: milimetre, **mmHg**: milimetre cıva.

Koroner yavaş akım fenomeni görülen toplam 40 olgunun 17 (%42,5) 'sinde RCA tutulumu, 11 (%27,5) 'inde Cx tutulumu ve 27 (%67,5) 'sinde LAD arter tutulumu saptanmıştır (Tablo 6a). Tüm KYAF olan olgular içinde ise sadece RCA tutulumu olan 8 (%20) olgu, sadece Cx tutulumu olan 5 (%12,5) olgu ve sadece LAD arter tutulumu olan 18 (%45) olgu bulunmaktadır (Tablo 6b). Koroner yavaş akım fenomeni saptanan olgularda ikili damar tutulumlarına bakıldığında 40 hastanın 3 (%7) 'ünde RCA ve LAD birlikte tutulumu görülmüştür (Tablo 6c). Koroner yavaş akım fenomeni saptanan 40 olgunun 6 (%15) 'sında her üç arterin birlikte tutulumu görülmüştür (Tablo 6d).

Tablo 6a. Koroner yavaş akım fenomeni görülen olgularda arterlere göre tutulum

	RCA **n, %**	**CX** **n, %**	**LAD** **n, %**	**Toplam** **n**
Olgu Sayısı	17 (42,5)	11 (27,5)	27 (67,5)	40

n: Hasta sayısı.

Tablo 6b: Koroner yavaş akım fenomeni görülen olgularda arterlere göre tutulum

	RCA **n, %**	**CX** **n, %**	**LAD** **n, %**	**Toplam** **n**
Olgu Sayısı	8 (20)	5 (12,5)	18 (45)	40

n: Hasta sayısı.

Tablo 6c: Koroner yavaş akım fenomeni görülen olgularda arterlere göre tutulum

	RCA+LAD **n, %**	**RCA+CX** **n, %**	**LAD+CX** **n, %**	**Toplam** **n**
Olgu Sayısı	3 (7)	0	0	40

n: Hasta sayısı.

Tablo 6d: Koroner yavaş akım fenomeni görülen olgularda arterlere göre tutulum

	RCA+LAD+CX **n, %**	**Toplam** **n**
Olgu Sayısı	6 (15)	40

n: Hasta sayısı.

Koroner yavaş akım fenomeni saptanan olguların cinsiyetlere göre arteryel tutulum sayıları incelendiğinde her 3 arterin tutulumu eşit sayıda görülmekte iken erkek cinsiyette LAD tutulumu daha fazla olup kadın cinsiyette ise RCA ve LAD arter birlikte tutulumu daha fazla görülmektedir (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Koroner yavaş akım fenomeniolgularında cinsiyete göre arter tutulumu

	RCA n,%	**Cx n,%**	**LAD n,%**	**Rca+Lad n,%**	**Rca+Cx n,%**	**Lad+Cx n,%**	**Rca+Lad+Cx n,%**	**Toplam n**
Erkek	5 (22)	2 (9)	12 (55)	0	0	0	3 (13)	22
Kadın	3 (16)	3 (16)	6 (33)	3 (16)	0	0	3 (16)	18

n: Hasta sayısı.

Sigara kullanan olguların koroner arter tutulumları incelendiğinde sigara kullananlarda 16 (%40), sigara kullanmayanlarda 24 (%60) koroner arter tutulumu görülmüştür. Sigara içen grupta en sık LAD tutulumu görülürken sigara içmeyen grupta da en sık LAD tutulumu görülmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Koroner yavaş akım fenomeni olgularda sigara kullanımı ile arter tutulumu

	RCA n,%	**Cx n,%**	**Lad n,%**	**Rca + Lad n,%**	**Rca + Cx n,%**	**Lad +Cx n,%**	**Lad+Rca+Cx n,%**	**Toplam n**
Sigara +	2 (12,5)	3 (19)	9 (56)	0	0	0	2 (12,5)	16
Sigara -	6 (25)	2 (8)	9 (37,5)	3 (12,5)	0	0	4 (17)	24

n: Hasta sayısı.

Çalışmaya alınan olguların TMAO seviyeleri kıyaslandığında; yavaş akım grubunda TMAO düzeyi 62,03±18,89 ng/ml iken kontrol grubunda 52,87±17,28 ng/ml bulunmuştur. KYAFolgularında TMAO enzim seviyesi normal koroner arter grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,02) (Tablo 9).

Tablo 9. Koroner yavaş akım fenomeni ile normal koroner arter saptanan olgularda Trimetilamin N-oksit düzeyi karşılaştırılması

	Kontrol Grup n:40	Yavaş Akım Grup n:40	p değeri
TMAO Seviyesi (ng/ml)	52,8±17,2	62,0±18,8	**0,02**

n: Hasta sayısı, **p:** Gruplar arası anlamlılık derecesi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların konvansiyonel risk faktörülerinin TMAO enzim seviyesine etkisi incelendi. Buna göre erkek cinsiyette TMAO seviyesi 56,6±19,7 ng/ml iken kadın cinsiyette 58,1±17,6 ng/ml 'dir (p:0,7). Sigara kullanımları değerlendirildiğinde sigara kullananlarda 57,5±20,1 ng/ml iken sigara kullanmayanlarda 57,3±17,9 ng/ml 'dir (p:0,9). Olgular arasında hipertansiyonun TMAO enzim seviyesi üzerine etkisi araştırılmış olup hipertansiyon hastalığı olanlarda TMAO enzim 60,0±22,0 ng/ml iken hipertansiyon hastalığı olmayanlarda 55,2±14,8 ng/ml 'dir (p:0,2). TMAO enziminin diyabetes mellitus ile ilişkisine bakıldığında diyabet hastalığı olanlarda 53,7±13,0 ng/ml iken diyabet hastalığı olmayanlarda 53,7±13,0 ng/ml ölçülmüştür (p:0,4). Hiperlipideminin TMAO enzim düzeyi üzerine etkisi araştırıldığında ise hiperlipidemi sahip olguların enzim düzeyleri 57,2±18,6 ng/ml iken hiperlipidemi olmayan olgularda 59,2±19,4 ng/ml 'dir (p:0,7). Konvansiyonel risk faktörlerinin TMAO seviyesine etkisi istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 10.).

Tablo 10. Trimetilamin N oksit enzim seviyesine cinsiyet, sigara ve hastalıkların etkisi

		TMAO Seviyesi ng/ml	p değeri
Hipertansiyon	**Var**	60,0±22,0	0,2
	Yok	55,2±14,8	
Diyabet	**Var**	53,7±13,0	0,4
	Yok	58,1±19,4	
Hiperlipidemi	**Var**	57,2±18,6	0,7
	Yok	59,2±19,4	
Sigara	**Var**	57,5±20,1	0,9
	Yok	57,3±17,9	
Cinsiyet	**Erkek**	56,6±19,7	0,7
	Kadın	58,1±17,6	

p: Gruplar arası anlamlılık derecesi.

TMAO seviyesi üzerinde sigara, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetin etkilerini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Modele alınan hiçbir değişkenin TMAO seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (Tüm p değerleri > 0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Trimetilamin N oksit enzim düzeyinin koroner yavaş akım fenomeni risk faktörlerinin bağımsız değişkenlerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	B	t	p	%95 güven aralığı	
Sigara	2,437	,485	0.629	-7,569	12,443
Cinsiyet	-1,370	-,284	0.777	-10,9948,254	
Hipertansiyon	5,886	1,304	0.196	-3,106	14,877
Diyabet	-6,432	-1,094	0.278	-18,1465,282	

B: Regresyon katsayısı, **t**: Serbestlik derecesi, **p:** Anlamlılık değeri.

Koroner yavaş akım fenomeni izlenen olgularda tutulan arterler ile TMAO enzim düzeyi arasında ilişki değerlendirilmiş olup TMAO seviyeleri RCA için 65,0±21,2 ng/ml, Cx için 63,6±19,6 ng/ml, LAD arter için 56,7±17,3 ng/ml, RCA ve LAD birlikte tutulumu için 77,9±18,9 ng/ml ve her üç arterin birlikte tutulumu için 64,5±19,8 ng/ml olarak ölçülmüş olup istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p:>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Koroner Yavaş Akım görülen arterlerin Trimetilamin N oksit düzeylerine göre ilişkileri

	RCA	Cx	LAD	Rca+Lad	Rca+Lad+Cx	p değeri
TMAO Seviyesi (ng/ml)	65,0±21,2	63,6±19,6	56,7±17,3	77,9±18,9	64,5±19,8	>0,05

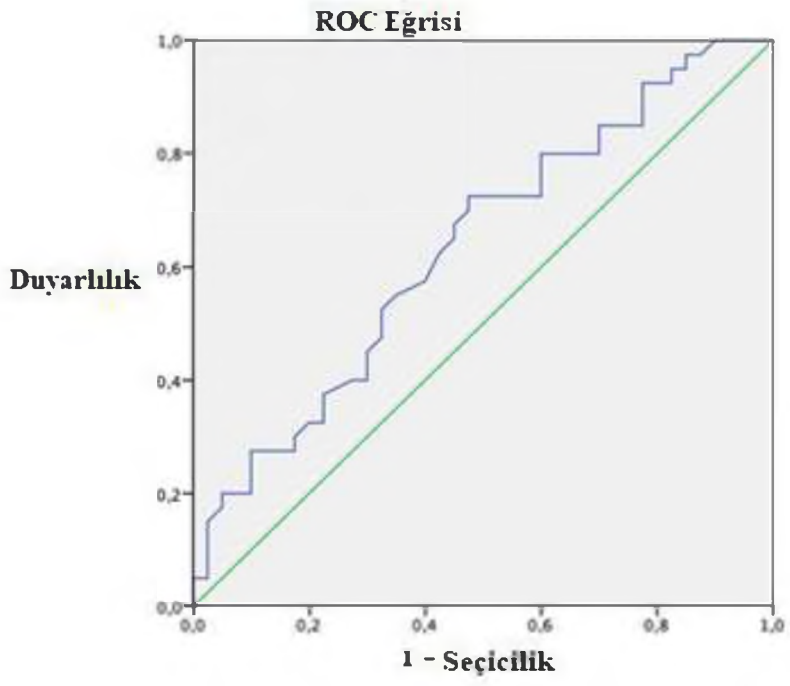
p: Gruplar arası anlamlılık derecesi.

Koroner yavaş akım fenomeni tanısı TIMI frame sayısına göre konulmaktadır. LAD için düzeltilmiş TIMI frame sayısı kullanılmaktadır ve her arter için TIMI frame sayısının 27' den büyük olması koroner yavaş akım fenomeni tanısı koydurur. KYAF grubunda LAD arterin TIMI frame sayısı 29,7 ±3,7, CX arter için 28,8 ±1,0 ve RCA için 30,4 ±3,3 olarak ölçülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Koroner arterlerin ortalama TIMI frame sayıları

	LAD	CX	RCA
TIMI Frame Sayısı	29,7 ±3,7	28,8 ±1,0	30,4 ±3,3

Trimetilamin N-oksit seviyesinin KYAF olgularını normal koroner arterlerden ayrımındaki etkinliğini saptama için yapılan Alıcı İşletim Karakteristik Eğrisi (ROC) analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0,636 bulunmuştur (%95 GA: 0,515-0,757, p:0,036). Youden indeksi kullanılarak TMAO seviyesi için optimal kesim noktası 50,785 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu kesim noktasına göre TMAO 'nun yavaş akım için duyarlılığı %72,5, özgüllüğü %52,5, pozitif kestirim değeri %60,4 ve negatif kestirim değeri %65,6 bulunmuştur.



Şekil 11. ROC Eğrisi

TARTIŞMA

Barsak mikrobiyatası insan vücudunun sağlıklı işlemesinde büyük role sahiptir. Barsak mikrobiyatasında meydana gelecek bir sorun sistemik olarak tüm organizmayı etkilemektedir. Barsak bakterileri, kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) temel kaynaklarıdır. SCFA, kolon epiteli için temel enerji kaynağıdır. Kolon epiteli yenilenmesi sırasında antienflamatuvar sitokinlerden olan IL-10R salgılanmaktadır. Barsak mikrobiyatasının bozulması sonucu SCFA düzeyleri azalır ve buna bağlı olarak IL-10R transkripsiyonunu arttıran aril hidrokarbon reseptörleri (AHR) azalmaya başlayarak enflamatuvar süreç ortaya çıkmaktadır. Bu süreç sonunda böbrek, kalp, sempatik ganglionlar, göz gibi organlarda enflamatuvar süreçler ortaya çıkar ve tüm bunların sonucu olarak kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi bozulması nedeniyle enflamatuvar süreç başlar (62).

Barsak mikrobiyatasında meydana gelen sorunların tetiklediği hastalıkların başında obezite gelmektedir. Diyet, probiyotik kullanımı, cerrahi işlemler gibi sebeplerle meydana gelmiş olan mikrobiyata değişikliği obezite gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (63). Barsak mikrobiyatası ile ilişki kurulmuş bir diğer hastalık ise gastrointestinal kanserlerdir. Yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyal metabolizmasındaki bir bozukluk enflamatuvar süreçleri aktifleştirip karsinogenezi başlatarak gastrointestinal kanserlere sebep olmaktadır (64). Alzheimer hastalığı, demansın en sık görülen formu olup nörodejeneratif bir hastalıktır ve beyinde amiloid beta peptitlerinin birikimiyle görülmektedir. Tam aydınlatılamamakla birlikte mikrobiyata-barsak–beyin aksında nöronal, endokrin ve immün yollarla bir ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle hayvan deneylerinde mikrobiyata transferi ile Alzheimer hastalığı gelişiminin patogenezi arasında ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki ise barsak mikrobiyatasındaki dengenin bozulmasıyla enflamatuvar süreçlerin aktifleşmesi ile açıklanmaktadır (65).

Koroner yavaş akım fenomeninin klinik yansımaları ve uzun dönem takipleri ile ilgili yapılan çalışmalarda tekrarlayan göğüs ağrıları, senkoplar ve aritmiler görülmektedir. Beata Wożakowska-Kapłon ve arkadaşlarının yayınladığı iki vakalık seriler incelendiğinde acil servise senkop yakınması ile başvuran bir hastada KYAF saptanmıştır. Diğer hasta ise şiddetli çarpıntı yakınması ile başvurmuş ve paroksismal atriyal taşikardi tanısı konulup koroner angiografide KYAF saptanmıştır (6). Atak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KYAF olan 49 olgu ile NKA olan 71 olgunun QT dispersiyonları karşılaştırılmıştır. QT dispersiyonun artması ani kardiyak ölüme sebep olabilecek ventriküler aritmilerle ilişkili bulunmuş olup bu çalışmada KYAF olan olgularda QT dispersiyonunda anlamlı olarak yüksek ölçümler görülmüştür (30). Sadr-Amelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KYAF sahip 217 olgu medikal tedavi ile takip edilmiş. Uzun dönem takip sonuçlarında sekiz hastada hafif düzeyde koroner arter hastalığı (<%50 stenoz) tespit edilmiş ve altı hastada ciddi düzeyde koroner arter hastalığı tespit edilmiştir (66). Tüm bu çalışmalar KYAF 'ne sahip olgularda ilerleyen dönemlerde anginal yakınmaların yanında hayatı tehdit edici aritmiler ve ilerleyici koroner arter hastalığının görülebileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle KYAF etyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar önem arz etmektedir.

Barsak mikrobiyal metabolizmasının bozulması sonucu ortaya çıkan hastalıkların ortak noktası sistemik enflamasyon oluşmasıdır. Enflamasyon, organizmanın hasara karşı verdiği bir yanıttır. Enflamatuvar mediyatörler doku hasarı ve bu hasarın tamirinde rol almaktadır. Akut ya da kronik enflamasyon ateroskleroz, kalp yetersizliği, kanser, tromboz ve diğer birçok hastalığın patofizyolojik sürecinde rol almaktadır (67). Organizmada enflamasyon meydana geldiğinde bu patolojik süreç ile savaşmak için makrofaj, nötrofil gibi savunma elemanlarından IL-1, Tnf-alfa, IL-6 gibi mediyatörler salgılanır. Bu mediyatörler endotel değişiklikleri, immün sistem hücrelerinin hasarlı bölgeye göçü gibi süreçlerde rol alırlar. Bu enzimlerin salgılanmasının sonucu olarak reaktif oksijen türevleri (ROS) meydana gelir. Bilindiği üzere ROS sağlam hücrelerin ölümüne neden olmaktadır. Tüm bu süreçlerin sonucunda dokuda ödem meydana gelir, trombositlerde agregasyon artar, antikoagülasyon sağlayan elemanların düzeylerinde azalma olur. Sonuç ise kaçınılmaz olarak sistemik tromboz, fibrozis ve organ disfonksiyonudur (68).

Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde sıklıkla konvansiyonel risk faktörleri olan sigara, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi yer almaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyatası kökenli moleküller ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. L-karnitin ve fosfotidilkolin gibi barsak

mikrobiyata ürünlerinin düzeylerindeki değişiklikler ateroskleroz başlatarak kardiovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (69). Diyetle alınan fosfotidilkolin veya L-karnitin barsakta barsak mikrobiyatası tarafından Trimetilamin 'e metabolize edilir. TMAO 'nun öncülü olan bu metabolik karaciğerde flavin monooksijenaz-3 (FMO3) ile TMAO 'ya okside olur (54). Barsak mikrobiyatası ürünleri olan fosfotidilkolin ve L-karnitin ve gama-bütirobetain ürünü olan TMAO, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (70). TMAO platelet aktivasyonu, plak içine kolesterol alımının artması ve atılımının azalması yoluyla aterosklerotik süreçte rol almaktadır. Diğer yandan TMAO seviyelerinin yüksekliği vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ekspresyonu, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu gibi yolaklar ile endotel hücre disfonksiyonuna yol açmaktadır (71). Ek olarak intrasellüler alana kalsiyum salınımını arttırarak uyarı bağımlı trombosit aktivasyonuna neden olur ve plak instabilitesinde ve artmış tromboz riskinde önemli rol oynar (72). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4007 hasta oral antibiyotik tedavi öncesi ve sonrasında takip edilmiş ve üç yıllık takip verileri sonucunda TMAO seviyesi yüksek bulunan grupta kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir artış tespit edilmiş (8). METSIM (Metabolic Syndrome in Man) çalışmasında 531 Finlandiyalı hasta üzerinde yapılan takiplerde barsak mikrobiyatası ile metabolik sendrom arasında ilişki bulunmuş ve diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi hastalıkların patogenezinde barsak mikrobiyatasının rol oynadığı gösterilmiştir (73). Tüm bu mekanizmalar ile birlikte barsak mikrobiyatası ile ateroskerotik süreçler arasında bağlantı gösterilmiştir.

Koroner yavaş akım fenomeni, göğüs ağrısı nedeniyle koroner angiografi yapılan olgularda %7 oranına kadar ulaşan yükseklikte bildirilmektedir (23-28). Koroner arter hastalığının geleneksel risk faktörleri olan hipertansiyon, sigara, dislipidemi ve diyabetin KYAF olan olgularda sık olduğu belirlenmiştir (74). Ancak bu bulgular, etyopatogenezi tam açıklayamamıştır.Yapılan çalışmalarda enflamasyonun KYAF gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir (75-78). Yakın zamanda, periodontal hastalıkların enflamasyonu artırarak ateroskleroza neden olduğunu ortaya çıkmıştır (79). Periodontal hastalıkların aterosklerotik hastalık patogenezinde rolünde oral mikrobiyatadaki değişikliklerin rolü olduğu güncel çalışmalarda belirlenmiştir (80, 81). Dışkı mikrobiyatasının metagenomik sekanslaması, stabil plaklara karşı stabil olmayan plaklara sahip hastalarda, *Roseburiam* cinsinin fekal seviyelerinin azaltılması sonucunda, hem mikrobiyatanın proenflamatuvar peptidoglikanlar üretiminde artma ve hem de antienflamatuvar karoten üretiminde azalma olduğunu göstermiştir (82). Bu kanıtlar koroner aterokleroz hastalarının bağırsak mikrobiyatasının fazla

proenflamatuvar molekül üreterek enflamasyonu başlattığını göstermektedir (83). Çalışmamızda KYAF ve kontrol grubunda CRP, lökosit gibi enflamasyon markerları arasında fark izlenmemiştir. Ancak, çalışmamızda KYAF grubunda TMAO düzeyinin anlamlı yüksek olması, bahsedilen çalışmalar da göz önüne alındığında, barsak mikrobiyatasının bozulmasının sonucunda enflamatuvar belirteçlerde anlamlı yükselme olmadan kronik düşük dereceli enflamasyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

Çelik ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada ortalama platelet hacmi ve sP-selectin düzeylerinin KYAF olgularında normal koronerlere göre daha yüksek bulmuşlar ve bu bulguların artmış platelet aktivitesine gösterdiğini ve KYAF etyolojisinde rol oynadığını bildirmişlerdir (84). Zhu ve arkadaşları TMAO 'nun intrasellüler alana kalsiyum salınımını arttırarak trombosit hiperaktivitesine neden olduğunu belirlemişlerdir (72). Literatürdeki bu bulgular ve çalışmamız, KYAF gelişiminde platelet aktivitesinde artışın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda KYAF grubu ile kontrol grubu arasında platelet sayısı ve ortalama platelet hacmi değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ancak hem hasta sayısının kısıtlı olması hem de platelet aktivitesini gösteren hassas testlerin çalışılmamış olması KYAF gelişiminde TMAO yüksekliğinin yol açtığı platelet aktivitesindeki artışın rolünü dışlayamamaktadır.

Yapılan biyopsi incelemelerinde KYAF olgularında damar duvarı kalınlaşması, hücresel mitokondriyel anormallikler ve glikojen miktarında azalma gibi mikrovasküler anormallikler saptanmıştır (85). TMAO seviyelerinin yüksekliği VCAM-1 ekspresyonu, PKC aktivasyonu üzerinden endotel hücre disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (71). KYAF etyopatogenezinde TMAO, bu yolaklar üzerinden mikrovasküler bozukluklara yol açabilir.

Literatürde KYAF daha sıklıkla genç ve sigara içen erkeklerde görülmektedir (29). Çalışmamızdaki KYAF olguları, daha genç, erkek ağırlıklı ve sigara kullanım öyküleri literatüre paralel olarak daha fazlaydı, ancak olgu sayısı az olduğundan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi konvansiyonel risk faktörleri KYAF olgularında kontrole göre daha yüksek olması beklenmektedir. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak iki grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. Bu durum, çalışmamızda, TMAO 'nun yavaş akım üzerine etkisini ortaya koymak için grupların birbirine eş olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda yapılan doğrusal regresyon analizinde TMAO enzim düzeyi ile sigara, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetin ilişkisiz olması hipotezimizi güçlendirmektedir.

Trimetilamin N oksit yolağının keşfi ve barsak mikrobiyatası ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin bulunması tedavide yeni fırsatlar doğurmuştur. Yüksek fiberli diyetin SCFA 'yı arttırdığı, daha düşük kan basıncı düzeyleri sağladığı ve kardiyak hipertrofi ve fibrozisi azalttığı rapor edilmiştir (86). Prebiyotikler sindirilemeyen ürünler olup kullanımı barsak mikrobiyatasına faydalı sonuçlar doğurmuştur (87). İnsülin dirençli fare modellerinde prebiyotiklerin mikrobiyatada olumlu düzenleyici etkileri görülmüş ve diyabet ile ilişkili fenotipi azalttığı gösterilmiştir. Ancak prebiyotik tedavinin insan çalışmalarına karşı tutarsızlıkları görülmüştür. Probiyotik tedavisi değişik mekanizmalar ile etkili olmaktadır. Bu mekanizmalar arasında pH düzenlemesi, antibakteriyel ürün sentezlemeleri ve patojen mikroorganizmalar ile yarışması yer almaktadır (88). Özellikle *Lactobacilli* ve*Bifidobacteria* gibi canlı bakterilerin organizmaya verilmesi de barsak mikrobiyatanın sağlıklı olmasını desteklemektedir (89). Fekal mikrobiyata transferi (FMT) sağlıklı donörlerden patojen bakterilerin ayrılması sonrasında tekrar vücuda verilmesi yöntemidir. FMT asıl olarak *Clostiridium difficile* enfeksiyonu ve infamatuvar barsak hastalıkarı (İBH) gibi diğer gastroenterolojik hastalıklarda etkili olan bir yöntemdir (90). Ancak endotoksin taşınmasına bağlı olabilecek gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır (91). Son zamanlarda özellikle kardiyovasküler hastalık gelişimindeki TMAO yolağı göz önüne alındığında hayvan deneylerinde kolinin yapısal analoğu olan ve TMA üretimini baskılayıp dolaşımdaki etkisini azaltan 3,3-dimetil-1-bütanol (DMB) ön plana çıkmıştır (92). Yüksek kolin içerikli beslenme batı tazı diyetlerin özelliklerindendir. Diyet kolin takviyesinin mikrobiyal TMA / TMAO oluşumu yoluyla farelerinde makrofaj kolesterol birikimini, köpük hücre oluşumunu ve aterosklerozu arttırdığını bildirilmiştir. Kolin ağırlıklı beslenmeye içme suyuna kolinin yapısal analoğu olan DMB eklenince makrofajlarda köpük hücrelerin azalmasını ve ateroskleroz gelişimini engellediği gösterilmiştir (93). DMB, kolin ve karnitinle diyeti uygulanmış insan intestinal kültürü ve farelerde TMAO seviyesini azaltmıştır (94). Buna göre, TMAO oluşumundan sorumlu metaorganizmal yolu inhibe etmek için mikrobiyomun ilaçlanması kavramı, aterosklerozun önlenmesi için potansiyel bir terapötik yaklaşım olarak ilgi çekicidir (80). Bu amaçla, son çalışmalar, konakçı enzimi FMO3'ün antisens oligonükleotid bazlı yaklaşım yoluyla bastırılmasının, hayvan modellerinde hem dolaşımdaki TMAO düzeylerinin hem de diyetle güçlendirilmiş aterosklerozun azalmasına neden olduğunu doğrulamaktadır(95, 96). Özet olarak disbiyozisle ilişkili kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde prebiyotik ve probiyotikler, FMT ve TMAO inhibitörleri geleceğe ışık tutmaktadır. KYAF –TMAO ilişkisini ortaya koyan çalışmamız ve takip eden daha büyük

ölçekli çalışmaların sonucunda, gelecekte KYAF hastalarının tedavisinde barsak mikrobiyatasını hedefleyen bu prebiyotik ve probiyotikler kullanılabilir.

Çalışmamızda, KYAF olgularının TIMI frame sayıları ile TMAO enzim düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında TMAO düzeyleri RCA için 65,0±21,2 ng/ml, Cx için 63,6±19,6 ng/ml, LAD arter için 56,7±17,3 ng/ml, RCA ve LAD birlikte tutulumu için 77,9±18,9 ng/ml ve her üç arterin birlikte tutulumu için 64,5±19,8 ng/ml olarak bulunmuş olup TMAO enzim düzeyi ile tutulan arter birlikteliği arasında ilişki görülmemiştir. Bu bulgular dahilinde çalışmamız, TMAO seviyesinde 50,785 ng/ml üzerindeki değerlerde KYAF ilişkisinin olduğunu, daha yüksek değerlerde KYAF yaygınlığında artış olmadığını göstermektedir.

Literatürde, barsak mikrobiyal metabolizması ile kardiyovasküler hastalıkların ilişkisinin gösterildiği pek çok çalışma olup KYAF ile ilişkisinin gösterildiği çalışma mevcut değildir. Güncel bilgiler dahilinde çalışmamız TMAO-KYAF ilişkisini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın tek merkezli olması, üçüncü basamak merkezde yapılmasının toplum genelini yansıtmayabilecek olması, olgu sayısının daha yüksek tutulamaması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Barsak mikrobiyatasının mikrobiyolojik incelenmesi daha kesin bilgiler vereceğinden bunun yapılamamış olması diğer bir kısıtlılıktır. Barsak mikrobiyatasının KYAF etyopatogenezinde enflamasyon ve platelet aktivitesi üzerinden etki ettiği düşünüldüğünden, bu nedenselliği ortaya koyacak daha duyarlı enflamasyon ve platelet fonksiyon testleri yapılamamış olması da kısıtlılıktır. Çalışmamız, yavaş akım fenomeni ile barsak mikrobiyatası ilişkisini ortaya koymuş olup yavaş akım fenomeni ve barsak mikrobiyata ilişkisinin daha detaylı araştırılacağı prospektif çok merkezli çalışmalara öncülük edecektir.

SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada koroner yavaş akım fenomeni tanısı konulan olgularda kan TMAO düzeyi, normal koroner arterlere sahip olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve barsak mikrobiyatasının koroner yavaş akım fenomeni gelişiminde rolü olabileceğine dair ışık tutmuştur.

Barsak mikrobiyal metabolizmasındaki patolojik süreçlerin oluşmasının engellenmesi veya düzeltilmesi koroner yavaş akım fenomeninde koruyucu veya tedavi edici role sahip olabilir.

Barsak mikrobiyatasının tüm organizma üzerindeki etkilerinin detaylıca araştırılması ilerleyen yıllarda başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere tüm hastalıkların gelişimindeki rollerini ortaya koyması açısından önemlidir.

ÖZET

Koroner yavaş akım fenomeni, tekrarlayan göğüs ağrılarından ani ölüme sebep olabilecek süreçlerden sorumlu olabilmektedir. Koroner angiografik olarak tanısı konulmakta olup bilinen tedavi yöntemi mevcut değildir. Bu nedenle bu fenomenin gelişmesini önlemek ya da tedavi modalitesi bulmak önem arz etmektedir. Barsak mikrobiyal metabolizması tüm organizmanın denge halinde çalışmasında büyük role sahiptir. Bu metabolizmanın işleyişinde meydana gelecek bir problem sistemik olarak enflamasyonu başlatıp çeşitli hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklardan sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Daha önce literatürde yer almayan bir hipotez ise barsak mikrobiyal metabolizmasının koroner yavaş akım fenomeni gelişiminde rolü olduğudur. Bu hipotezin doğruluğunu araştırmak amacıyla bu çalışmada elektif endikasyonlar ile koroner angiografi yapılıp sonucu normal koroner arter saptanan 40 olgu ve sonucu TIMI frame sayısı ile hesaplanıp koroner yavaş akım fenomeni saptanan 40 olgu karşılaştırılmıştır. Bu olgulardan karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, kronik enflamatuvar hastalıkları olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, antibiyotik kullananlar dışlanmıştır. Bu olguların cinsiyet dağılımları incelendiğinde kontrol grubundaki olguların 15 'i (%37,5)erkek olup yavaş akım grubundaki olguların 22 'si (%55) erkek olgulardan oluşmaktadır (p:0,1). Kontrol gruptaki olgulardan 10'u (%25)sigara kullanmakta iken yavaş akım grubunda 16 (%55) olgu sigara içmektedir (p:0,1). Kontrol grubunda ortalama yaş 57,2±10,2 iken yavaş akım grubunda 53,1±13,7 olarak izlendi (p:0,1). Hipertansiyon izlenen olgular kontrol grubunda 22 (%55), yavaş akım grubunda 15 (%37,5) olgu olarak izlendi (p:0,1).Yavaş akım grubu 7 (%17,5) ile kontrol grubu 6 (%15,0) arasında

diyabet görülme sıklığı için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,7). Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Her iki grubun kan Trimetilamin N-oksit enzim düzeyleri karşılaştırıldığında ise koroner yavaş akım fenomeni görülen olgularda bu enzim düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,02). Yavaş akım grubunda Trimetilamin N-oksit ortalama 62,03±18,89 ng/mliken kontrol grubunda Trimetilamin N-oksit ortalaması 52,87±17,28 ng/ml bulunmuştur. Trimetilamin N-oksit enzim düzeyine sigara, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetes mellitusun etkisi regresyon analizi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

Sonuç olarak barsak mikrobiyal metabolizması koroner yavaş akım fenomeni gelişiminde rol oynayabilir. Barsak mikrobiyal metabolizmasının normal fonksiyon göstermesi ise koroner yavaş akım fenomeni gelişimini engelleyebilir. Bu alanda daha net ve kesin sonuçlara yaklaşılması ve gösterilmesi için çok merkezli ve çok kapsamlı çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner yavaş akım fenomeni, Barsak mikrobiyal metabolizması, Koroner Arter Hastalığı, Kardiyovasküler Hastalıklar**,** Trimetilamin N-oksit

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIAL METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY SLOW FLOW PHENOMENON

SUMMARY

Coronary slow flow phenomenon may be responsible for processes that can lead to sudden death from recurrent chest pain. Diagnosis is made coronary angiographically and there is no known treatment method. Therefore, it is important to prevent the development of this phenomenon or find treatment modality. Intestinal microbial metabolism plays a major role in the balance of the whole organism. A problem in the functioning of this metabolism initiates inflammation systemically and causes the development of various diseases. It has been shown to be responsible for a variety of diseases, chronic kidney disease, diabetes mellitus, cardiovascular diseases.

One hypothesis that was not previously included in the literature is that intestinal microbial metabolism plays a role in the development of coronary slow flow phenomenon. In order to investigate the accuracy of this hypothesis, in this study, 40 patients with elective indications for coronary angiography were performed and a normal coronary artery was detected, and 40 patients with a coronary slow flow phenomenon were compared. Of these patients, those with impaired liver function, chronic inflammatory diseases, active infections, and those using antibiotics were excluded. When the gender distribution of these patients is examined, 15 (37.5%) of the patients in the control group are male and 22 (55%) of the patients in the slow flow group are male (p:0.1). While 10 (25%) of the patients in the control group smoke, 16 (55%) patients in the slow flow group smoke (p:02). While the mean age

was 57.2 ± 10.2 in the control group, it was 53.1 ± 13.7 in the slow flow group (p:0.1). Patients with hypertension were observed as 22 (55%) in the control group and 15 (37.5%) in the slow flow group (p:0.1). No statistically difference was found between the slow flow group 7 (17.5%) and the control group 6 (15.0%) for the frequency of diabetes (p:0.7). When the laboratory values were compared, no statistically significant difference was found between the two groups. When blood Trimetilamin N-oxid enzyme levels of both groups were compared, it was found that these enzyme levels were significantly higher in patients with coronary slow flow phenomenon (p:0.02). While the mean Trimetilamin N-oxid in the slow flow group was 62.03 ± 18.89ng/ml, the average of Trimetilamin N-oxid in the control group was 52.87 ± 17.28ng/ml.

Consequently, intestinal microbial metabolism may play a role in the development of coronary slow flow phenomenon. Normal functioning of intestinal microbial metabolism may prevent the development of coronary slow flow phenomenon. Multicenter and comprehensive studies should be carried out in order to approach and show clearer and definitive results in this field.

Keywords: Coronary slow flow phenomenon, Intestinal microbial metabolism, Coronary Artery Disease, Cardiovascular Diseases, Trimetilamin N-oxid

KAYNAKLAR

1. Hizmetleri TSBTS, Müdürlüğü G. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı. Risk faktörlerine yönelik stratejik plan ve eylem planı Yayın. 2008;743.

2. Enstitüsü Dİ. Turkey in Statistics. 132. 2001. Ankara, DİE Matbaası.

3. İl Öİ, Merkezleri İ. TÜİK 2009. Ankara; 2008.

4. Eylem Planı (2015-2020). Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 988, 2015.

5. Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Sansoy V, Erginel N, et al. TEKHARF çalışması 2009. Figur grafik ve matbaacılık Tic Ltd Şti İstanbul. 2009;24.

6. Wożakowska-Kapłon B, Niedziela J, Krzyżak P, Stec S. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. Cardiology J 2009;16(5):462-8.

7. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, et al. Intestinal permeability–a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol 2014;14(1):189.

8. Tang WW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med 2013;368(17):1575-84.

9. Zhu W, Wang Z, Tang WW, Hazen SL. Gut microbe-generated trimethylamine N-oxide from dietary choline is prothrombotic in subjects. Circulation 2017;135(17):1671-3.

10. Katz AM, Zile MR. New molecular mechanism in diastolic heart failure. Circulation 2006;113(16):1922-5.

11. Huff J. ECG workout: Exercises in arrhythmia interpretation: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

12. Porenta G, Cherry S, Czernin J, Brunken R, Kuhle W, Hashimoto T, et al. Noninvasive determination of myocardial blood flow, oxygen consumption and efficiency in normal humans by carbon-11 acetate positron emission tomography imaging. Europe J Nuclear Med 1999;26(11):1465-574.

13. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. J Am Coll Cardiol 1991;17(2):499-506.

14. Vassalli G, Hess O. Measurement of coronary flow reserve and its role in patient care. Basic Res Cardiol 1998;93(5):339-53.

15. Braunwald E. Myocardial oxygen consumption: The quest for its determinants and some clinical fallout. J Am Coll Cardiol 2000;35(5):45-8.

16. Krams R, Sipkema P, Westerhof N. Varying elastance concept may explain coronary systolic flow impediment. Am J Physiol Heart Circulatory Physiol 1989;257(5):1471-9.

17. Ardehali A, Ports TA. Myocardial oxygen supply and demand. Chest 1990;98(3):699-705.

18. Benditt E, Schwartz S. Blood vessels In: Pathology. Pathology 1988:452-95.

19. Cutri N, Zeitz C, Kucia AM, Beltrame JF. ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon. Int J Cardiol 2011;146(3):457-8.

20. Horjeti B, Goda A. Acute ischemia manifestation in a patient with coronary slow flow phenomenon. J Electrocardiol 2012;45(3):277-9.

21. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. Clin Cardiol 2008;31(8):352-5.

22. Tambe A, Demany M, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding. American Heart J 1972;84(1):66-71.

23. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. Angiology 2001;52(8):507-14.

24. Li J-J, Wu Y-J, Qin X-W. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? Med Hypotheses 2006;66(5):953-6.

25. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? Clin Hemorheol Microcirculation 2008;39(1–4):185-90.

26. Fineschi M, Gori T. Awaiting Recognition. Circ J 2007;71:1187-92.

27. Gori T, Fineschi M. Two coronary "orphan" diseases in search of clinical consideration: coronary syndromes x and y. Cardiovasc Therapeut 2012;30(2):e58-e65.

28. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;37(4):375-81.

29. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon–a new coronary microvascular disorder. Cardiology 2002;97(4):197-202.

30. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ileri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. Ann Noninvasive Electrocardiol 2003;8(2):107-11.

31. Binak E, Gunduz H, Sahin M, Kurtoglu N, Dindar I. The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow. Int J Cardiol 2006;111(1):142-6.

32. Chesebro J, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen L, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation 1987;76(1):142-54.

33. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge Jr JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation 1996;93(5):879-88.

34. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech J-W, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "normal" coronary angiography. Circulation 2001;104(20):2401-6.

35. Sezgin AT, Sgrc A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. Coronary Artery dis 2003;14(2):155-61.

36. Cin VG, Pekdemir H, Çamsar A, Çiçek D, Akkus MN, Parmakýz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. Japanese Heart J 2003;44(6):907-19.

37. 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):2379-93.

38. Karakaya O, Koçer A, Esen AM, Kargin R, Barutcu I. Impaired cerebral circulation in patients with slow coronary flow. Tohoku J Exp Med 2011;225(1):13-6.

39. Camsari A, Ozcan T, Ozer C, Akcay B. Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow. Atherosclerosis 2008;200(2):310-4.

40. Wang X, Geng L-L, Nie S-P. Coronary slow flow phenomenon: A local or systemic disease? Med Hypotheses 2010;75(3):334-7.

41. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. Cardiology 2008;110(1):39-44.

42. Li J-J, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. Med Hypotheses 2007;69(2):333-7.

43. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Topcu S, Ciftci O, Yildirir A, et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. Clin Cardiol 2007;30(9):475-9.

44. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y, Sahin M, Simsek H. Regional functions of the left ventricle in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. Therapeutic Advances Cardiovascular Dis 2009;3(6):441-6.

45. Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. Altern Med Rev 2004;9(2):180-97.

46. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell 2006;124(4):837-48.

47. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology 2009;136(1):65-80.

48. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. Nat Rev Immunol 2004;4(6):478-85.

49. Brugman S, Klatter F, Visser J, Wildeboer-Veloo A, Harmsen H, Rozing J, et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? Diabetologia. 2006;49(9):2105-8.

50. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. MBio 2015;6(2):e02481-14.

51. Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. Nutrition 2015;31(11-12):1317-23.

52. Trøseid M, Ueland T, Hov J, Svardal A, Gregersen I, Dahl C, et al. Microbiota- dependent metabolite trimethylamine- N- oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. J Internal Med 2015;277(6):717-26.

53. Mente A, Chalcraft K, Ak H, Davis AD, Lonn E, Miller R, et al. The relationship between trimethylamine-N-oxide and prevalent cardiovascular disease in a multiethnic population living in Canada. Canadian J Cardiol 2015;31(9):1189-94.

54. Wang Z, Tang WW, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. Europe Heart J 2014;35(14):904-10.

55. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. Atherosclerosis 2013;231(2):456-61.

56. Zhong W, Li Q, Zhang W, Sun Q, Sun X, Zhou Z. Modulation of intestinal barrier and bacterial endotoxin production contributes to the beneficial effect of nicotinic acid on alcohol-induced endotoxemia and hepatic inflammation in rats. Biomolecules 2015;5(4):2643-58.

57. Kelly TN, Bazzano LA, Ajami NJ, He H, Zhao J, Petrosino JF, et al. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants. Circulation Res 2016;119(8):956-64.

58. Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, Drapala A, Sikora M, Skrzypecki J. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. Canadian J Cardiol 2014;30(12):1700-5.

59. Tang WW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatisa-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. Circulation Res 2015;116(3):448-55.

60. Association AD. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Am Diabetes Assoc; 2020.

61. Sanchez-Alcoholado L, Castellano-Castillo D, Jordán-Martínez L, Moreno-Indias I, Cardila-Cruz P, Elena D, et al. Role of gut microbiota on cardio-metabolic parameters and immunity in coronary artery disease patients with and without type-2 diabetes mellitus. Frontiers Microbiol 2017;8:1936.

62. Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, Kim S. The gut, its microbiome, and hypertension. Curr Hypertension Rep 2017;19(4):36.

63. John GK, Mullin GE. The gut microbiome and obesity. Curr Oncol Rep 2016;18(7):45.

64. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. Genomics Proteomics Bioinformatics 2018;16(1):33-49.

65. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis 2017;58(1):1-15.

66. Sadr-Ameli MA, Saedi S, Saedi T, Madani M, Esmaeili M, Ghardoost B. Coronary slow flow: Benign or ominous? Anat J Cardiol 2015;15(7):531.

67. Simundic A-M. New insights in the pathophysiology of inflammation. Biochemia medica: Biochemia Medica 2011;21(3):243-4.

68. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute inflammation and metabolism. Inflammation 2018;41(4):1115-27.

69. Ahmadmehrabi S, Tang WW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. Current Opin Cardiol 2017;32(6):761.

70. Koeth RA, Levison BS, Culley MK, Buffa JA, Wang Z, Gregory JC, et al. γ-Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. Cell Metabolism 2014;20(5):799-812.

71. Ma G, Pan B, Chen Y, Guo C, Zhao M, Zheng L, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. Biosci Repo 2017;37(2).

72. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. Cell 2016;165(1):111-24.

73. Org E, Blum Y, Kasela S, Mehrabian M, Kuusisto J, Kangas AJ, et al. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. Genome Biol 2017;18(1):70.

74. Yılmaz M, Dağlı MN. Koroner yavaş akim. F.Ü. Sağ Bil Tıp Derg 2016; 30 (3):147-52.

75. Xia S, Deng S-B, Wang Y, Xiao J, Du J-L, Zhang Y, et al. Clinical analysis of the risk factors of slow coronary flow. Heart Vessels 2011;26(5):480-6.

76. Kalay N, Aytekin M, Kaya MG, Ozbek K, Karayakali M, Sogut E, et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels. Arch Turkish Soc Cardiol 2011;39(6):463-8.

77. Li J-J, Qin X-W, Li Z-C, Zeng H-S, Gao Z, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. Clinica Chimica Acta 2007;385(1-2):43-7.

78. Danaii S, Shiri S, Dolati S, Ahmadi M, Ghahremani-Nasab L, Amiri A, et al. The Association between Inflammatory Cytokines and miRNAs with Slow Coronary Flow Phenomenon. Iranian J Allergy Asthma Immunol 2019:1-10.

79. Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, et al. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. Atherosclerosis 2012;223(2):478-84.

80. Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. Atherosclerosis 2015;243(2):573-8.

81. e Silva Filho WS, Casarin RC, Junior ELN, Passos HM, Sallum AW, Gonçalves RB. Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. PLoS One 2014;9(10).

82. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nature Communicat 2012;3(1):1-8.

83. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 2010;90(3):859-904.

84. Celik T, Yuksel UC, Bugan B, Iyisoy A, Celik M, Demirkol S, et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow. J Thrombosis Thrombol 2010;29(3):310-5.

85. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. J Am Coll Cardiol 2004;44(1):57-62.

86. Marques FZ, Nelson E, Chu P-Y, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. Circulation 2017;135(10):964-77.

87. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. Diabetes 2011;60(11):2775-86.

88. Ojetti V, Lauritano EC, Barbaro F, Migneco A, Ainora ME, Fontana L, et al. Rifaximin pharmacology and clinical implications. Expert Opin Drug Metabol Toxicol 2009;5(6):675-82.

89. Tuohy KM, Fava F, Viola R. 'The way to a man's heart is through his gut microbiota'–dietary pro-and prebiotics for the management of cardiovascular risk. Proceed Nutrition Soc 2014;73(2):172-85.

90. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012;143(4):913-6. e7.

91. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(8):1036-8.

92. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. Cell 2015;163(7):1585-95.

93. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011;472(7341):57-63.

94. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature Med 2013;19(5):576.

95. Miao J, Ling AV, Manthena PV, Gearing ME, Graham MJ, Crooke RM, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. Nature Commun 2015;6(1):1-10.

96. Shih DM, Wang Z, Lee R, Meng Y, Che N, Charugundla S, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. J Lipid Res 2015;56(1):22-37.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/193	
	PROTOKOL ADI	Barsak Mikrobiyel Metabolizmasının Koroner Yavaş Akım Fenomenindeki Rolü	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Doç. Dr. Servet ALTAY	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:14/21** **Tarih:02.09.2019** Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Servet ALTAY'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Utku ZEYBEY'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş. Yapılması istenen protokol değişikliğinin gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvanı/Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.05.2018 tarih ve E.234073 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, tez asistanı tarafından) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Barsak mikrobiyal metabolizmasının koroner yavaş akım fenomenindeki rolü
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Kanda iltihap göstergesi olan bir enzim seviyesinin kalp damarlarında kanın yavaş akması hastalığındaki rolü
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Doç Dr Servet ALTAY

  Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
  - **Araştırmanın amacı:** Kan Trimetilaminoksidaz enzim seviyesi inflamasyonun artmasına ışık tutmakta olup literatür verisi mevcuttur.Koroner yavaş akım endotel disfonksiyonu ve inflamasyonla ilişkili bir patoloji olup Trimetilaminoksidaz enzim seviyesi ile koroner yavaş akım fenomeni arasında anlamlı ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.
  - **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):**

    Uzmanlık tez çalışması
  - **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 06.05.2018 , 1 yıl
  - **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 160
  - **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Venöz kan örneği alınacak.
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Deney yapılmayacaktır.
  - **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**

Yoktur. Araştıma grubuna yavaş akımı olan, kontrol grubuna normal koroner akımı olanlar dahil edilecektir.

- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Dahil edilme kriterlerini taşıyor olmak ve onam vermiş olmak
  - **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:**

    Doğrudan yarar beklenmemektedir.
  - **Gönüllünün sorumlulukları:** Bulunmamaktadır
  - **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:**
  - **Risklere karşı alınan önlemler:** Ek risk bulunmamaktadır.
  - **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacak.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Örnek alımı esnasında acil tıbbi müdahale imkanı sağlanacaktır.
  - **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:**

    Masraf bulunmamaktadır.
  - **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:**

    Kendi isteği ile onamını geri çekmek.
  - **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?**

    Bireysel bilgilendirme yapılmayacak.

    Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:

    Dr Utku ZEYBEY 0539 342 71 64
  - **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**
    Venöz kan örneği enzim seviyesi tespiti için kullanılacak
  - **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**

    Genetik araştırma yapılmayacak.

- "Barsak mikrobiyal metabolizmasının koroner yavaş akım fenomeni gelişimindeki rolü " **araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb…);**

  ☐ **Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak,araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılardasunulabileceğiya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: