



9. BÖLÜM

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA YAPAY ZEKA ANALİZİYLE MİKROBİYOM İLİŞKİSİ

Eyüp ÖZKAN¹

GİRİŞ

İnsan vücudunda bulunan bütün mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen topluluğun tamamına mikrobiyota, bu topluluğun toplam gen yapısı ve etkileştiği çevrenin hepsine birden de mikrobiyom adı verilir. Mikrobiyom anlaşılabilirliği açısından 2008-2012 yıllarında insan mikrobiyom projesi ile sağlıklı yetişkinlerin normal mikrobiyotalarının ilk karakterizasyonunu sağlanmıştır (1). İnsanların içinde ve üzerinde yaşayan mikroorganizmaların insan somatik ve germ hücrelerinden sayısının on kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. İnsanlar, mikrobiyal ve insan hücrelerinin bir birleşimi olarak düşünüldüğünde, insan genomu ve mikrobiyomdaki genlerin toplamı insan genetik yapısını, insan ve mikrobiyom metabolik özelliklerin karışımı insan metabolik yapısını oluştururlar. İnsan bedeninde mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların hücre sayısı, insan bedenini oluşturan hücre sayısından 10 kat fazla olduğu gibi, milyonlarca farklı gene sahip mikrobiyom elemanları yaklaşık 20000 gene sahip insan genomundan çok daha büyük bir proteom kodlama ve metabolom üretme potansiyeline sahiptir (2). İnsan mikrobiyom projesinin amacı insan vücudundaki bu devasa mikroorganizma topluluğunun bileşenlerini tüm detaylarıyla ortaya koymak ve sağlık-hastalıkla ilişkisini göstermek idi. Gerçekten de ilk çalışma sonuçları insan vücudunda üç büyük bakteri filumu olduğunu ortaya koydu. Bunlar Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria. Bu bakteri yapısı dışında mantarlar, virüsler (bakteriofaj) ve arkealar bulunmaktadır. Geniş ölçekli insan gruplarında yapılan çalışmalarda, tüm insanlarda ortak bir mikrobiyota (kor mikrobiyota) olduğu gösterildi. Bu kor mikrobiyota dün-

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, dreyupozkan@gmail.com

SONUÇ

Mikrobiyom hala tam olarak keşfi tamamlanmamış bir dünya olsa da yayınlanmış ve hala devam eden çalışmalar göstermektedir ki bir çok sistemik hastalıklar ile doğrudan ilişkisi bulunmaktadır. Milyarlarca genetik materyalin insan tarafından sınıflandırılması zaman ve maliyet olarak ciddi yük oluşturmaktayken geliştirilmiş yapay zeka algoritmaları ile bu ayırım daha kolay ve hızlı yapılmaktadır. Geliştirilen invaziv ve konvansiyonel tedavi seçeneklerine rağmen hala dünya da en sık ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu göz önünde alındığında; mikrobiyom henüz tam olarak anlaşılammış önemli bir değişken olduğu gerçeği ön plana çıkmaktadır. Bu konuda hala yapılması gereken çok yönlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14
2. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr* 2007; 137:S259-66.
3. Van den Abbeele P, Gerard P, Rabot S, et al. Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin degradation in humanized rats. *Environ Microbiol* 2011; 13:2667-80.
4. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 2010; 4:232-41.
5. Hacquard S, Garrido-Oter R, Gonzalez A, et al. Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms. *Cell Host Microbe* 2015; 17:603-16.
6. Lax S, Smith DP, Hampton-Marcell J, et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* 2014; 345:1048-52.
7. Tung J, Barreiro LB, Burns MB, et al. Social networks predict gut microbiome composition in wild baboons. *Elife* 2015, 4.
8. Morton ER, Lynch J, Froment A, et al. Variation in rural African gut microbiomes is strongly shaped by parasitism and diet. *PLoS Genet* 2015; 11:e 1005658
9. Singh BK, Millard P, Whiteley AS, Murrell JC. Unravelling rhizosphere-microbial interactions: opportunities and limitations. *Trends Microbiol* 2004;12:386-93.
10. Zhang J, Chiodini R, Badr A, Zhang G. The impact of next-generation sequencing on genomics. *J Genet and Genomics* 2011;38:95-109.
11. Ho, T. K. (1995, August). Random decision forests. In *Proceedings of 3rd international conference on document analysis and recognition (Vol. 1, pp. 278-282)*. IEEE.
12. Xu, Z., Huang, G., Weinberger, K. Q., & Zheng, A. X. (2014, August). Gradient boosted feature selection. In *Proceedings of the 20th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining (pp. 522-531)*.
13. Wang F, Kaplan JL, Gold BD, et al. Detecting Micro - bial Dysbiosis Associated with Pediatric Crohn Disea - se Despite the High Variability of the Gut Microbiota. *Cell Rep* 2016;14:945-955.
14. Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535(7610):56-64.
15. W H Wilson Tang , Zeneng Wang, Bruce S Levison Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk *N Engl J Med* . 2013 Apr 25;368(17):1575-84. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.

16. Langille MG, Zaneveld J, Caporaso JG, McDonald D, Knights D, Reyes JA, et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nat Biotechnol* 2013;31(9):814–21.
17. Cui L, Zhao T, Hu H, Zhang W, Hua X. Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing. *Biomed Res Int* 2017;2017:3796359
18. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017;8(1):845.
19. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012;3:1245.
20. Sheng Liu, Wenjing Zhao , Xueyan Liu Metagenomic analysis of the gut microbiome in atherosclerosis patients identify cross-cohort microbial signatures and potential therapeutic target *FASEB J* . 2020 Nov;34(11):14166-14181. doi: 10.1096/fj.202000622R. Epub 2020 Sep 17.
21. S.H. Karbach, T. Schonfelder, I. Brandao, E. Wilms, N. Hormann, S. Jackel, et al., Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction, *J. Am. Heart Assoc.* 5 (2016) e003698.
22. Q. Yan, Y. Gu, X. Li, W. Yang, L. Jia, C. Chen, et al., Alterations of the gut microbiome in hypertension, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7 (2017) 381
23. J. Li, F. Zhao, Y. Wang, J. Chen, J. Tao, G. Tian, et al., Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension, *Microbiome* 5 (2017) 14
24. Jennifer L. Pluznick, A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation, *Gut Microbes* 5 (2) (April 2014) 202–207
25. M.M. Santisteban, Y. Qi, J. Zubcevic, S. Kim, T. Yang, V. Shenoy, et al Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut, *Circ. Res.* 120 (2017) 312–323,
26. Y. Nagatomo, W.H. Tang, Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis, *J. Card. Fail.* 21 (2015) 973–980
27. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Ruhlemann MC, Spehlmann ME, Bajrovic A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail* 2017;4(3):282–90
28. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *SciRep* 2018;8(1):635
29. Kummel M, Mayerhofer CCK, Vestad B, Broch K, Awoyemi A, Storm Larsen C, et al. Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(10):1184–6.
30. Troseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med* 2014.
31. C.L. Organ, H. Otsuka, S. Bhushan, Z. Wang, J. Bradley, R. Trivedi, et al., Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload induced heart failure, *Circ. Heart Fail.* 9 (2016) e002314.
32. W.H. Tang, Z. Wang, Y. Fan, et al., Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 64 (2014) 1908–1914.
33. Troseid M, Mayerhofer CCK, Broch K, Arora S, Svardal A, Hov JR, et al. The carnitine butyrobetaine TMAO pathway after cardiac transplant: impact on cardiac allograft vasculopathy and acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 2019.
34. Madan S, Mehra MR. The gut microbiome and transplantation: an amazon jungle. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(9):1043–4.
35. Velasquez MT, Centron P, Barrows I, Dwivedi R, Raj DS. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities. *Toxins (Basel)* 2018;10(7).

36. G.F.T. Svengen, H. Zuo, P.M. Ueland, R. Seifert, K.H. Loland, E.R. Pedersen, et al., Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation, *Int. J. Cardiol.* 267 (2018) 100–106
37. K. Chen, X. Zheng, M. Feng, D. Li, H. Zhang, Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice, *Front. Physiol.* 8 (2017) 139.
38. H. Zhang, J. Meng, H. Yu, Trimethylamine N-oxide supplementation abolishes the cardioprotective effects of voluntary exercise in mice fed a western diet, *Front. Physiol.* 8 (2017) 944.
39. V. Lam, J. Su, A. Hsu, G.J. Gross, N.H. Salzman, J.E. Baker, Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats, *PLoS One* 11 (2016) e0160840.
40. X.T. Gan, G. Ettinger, C.X. Huang, J.P. Burton, J.V. Haist, V. Rajapurohitam, et al., Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat, *Circ. Heart Fail.* 7 (2014) 491–499.
41. I. Robles-Vera, M. Toral, M. Romero, R. Jimenez, M. Sanchez, F. Perez-Vizcaino, et al., Antihypertensive effects of probiotics, *Curr. Hypertens. Rep.* 19 (2017) 26
42. V. Lam, J. Su, S. Koprowski, A. Hsu, J.S. Tweddell, P. Rafiee, et al., Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats, *FASEB J.* 26 (2012) 1727–1735.
43. S. Khalesi, J. Sun, N. Buys, R. Jayasinghe, Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials, *Hypertension* 64 (2014) 897–903.