



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji

[Yüksek Lisans Tezi]

**RAT AORTU ÜZERİNDE BOTULİNUM TOKSİN TİP A ENJEKSİYONUNUN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ**

Ayşe SEVEN
ORCID: 0000-0001-7321-2985

Danışman
Prof. Dr. Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ
ORCID: 0000-0001-6762-6225

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)
tarafından 24YL18003 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2025



ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikle bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, bu yolculukta geçirdiğim zorlu günlerde dahi bana her zaman destek olan, değerli fikir ve tecrübelerini benimle paylaşan, çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince her ihtiyaç duyduğumda bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA'ya teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan ve hayatım boyunca her konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım ailem; annem Nuran ORHAN'a, babam Memet ORHAN'a ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Sürecin başından sonuna birlikte yürüdüğümüz, birbirimize her zaman destek olduğumuz, çalışmamı gerçekleştirdiğim süre boyunca bana yalnız hissettirmeyen, motivasyonumu ve sabrımı kaybettiğim zamanlarda bana destek olan hayat arkadaşım Ahmet SEVEN'e teşekkür ederim.

Bu çalışmada emeği geçen herkese ve bu yolculuğumda beni destekleyen, motive eden tüm dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayşe SEVEN

Nisan 2025

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TEZ ONAY SAYFASI	v
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vi
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	5
2.1.1. Kardiyovasküler hastalıkların epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri.....	6
2.2. Aort.....	12
2.2.1. Aort anatomisi	12
2.2.2. Aort embriyolojisi	16
2.2.3. Aort histolojisi.....	16
2.2.4. Aort fizyolojisi	19
2.2.5. Fizyolojik varyantlar	20
2.2.6. Aort beslenmesi.....	22
2.2.7. Aort innervasyonu	23
2.2.8. Aort hastalıkları.....	25
2.3. Botulinum Toksin.....	28
2.3.1. Botox etki mekanizması.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. İzole Organ Banyosu Sistemi.....	32
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	45
6.1. Sonuç.....	45
6.2. Öneriler.....	45
7.KAYNAKLAR	47
8.EKLER	53
8.1. EK 1 Etik kurul kararı	53

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Ayşe SEVEN'in "**Rat Aortu Üzerinde Botulinum Toksin Tip A Enjeksiyonunun Etkinliği Ve Güvenilirliği**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya 16/04/2025

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Hatice SOLAK Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 24/02/2025 tarih ve 09/05 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL
Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Rat Aortu Üzerinde Botulinum Toksin Tip A Enjeksiyonunun Etkinliği ve Güvenilirliği başlıklı tez çalışmamın toplam 40 sayfalık kısmına ilişkin, 29/04/2025 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%17** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

29/04/2025

Ayşe SEVEN

Prof. Dr. Z.Işık SOLAK GÖRMÜŞ

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

16/04/2025

Ayşe SEVEN

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

AAA: Abdominal Aort Anevrizması

BOTOX: Botulinum Toksin

Btx-A: Botulinum toksin Tip A

BOH: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

DM: Diabetes Mellitus

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KDH: Kalp Damar Hastalıkları

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

MI: Miyokard enfarktüsü

MR: Manyetik Rezonans

NO: Nitrik Oksit

ROS: Reaktif oksijen türleri

SNARE: Çözünebilir N-Etilmaleimide Duyarlı Faktör Bağlantı Proteini Reseptörü

T2DM: Tip 2 Diyabet

TAA: Torasik Aort Anevrizmaları

TK: Total Kolesterol

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

TG: Trigliserid

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

mmHg: Milimetre cıva

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri.....	6
Tablo 2.2. Erişkinlerde ortalama aort çapları.....	16
Tablo 3.1. Krebs-Henseleit solüsyonu içeriği.....	34
Tablo 4.1. Aorta ait doza bağlı kasılma gücü.....	38



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Aortun anatomisi.....	13
Şekil 2.2. Abdominal aort ve dalları.....	15
Şekil 2.3. Aort arkının ve dallarının gelişiminin şematik çizimi.....	16
Şekil 2.4. Aort duvarı tabakaları.....	17
Şekil 2.5. Lameller Ünite.....	18
Şekil 2.6. Aort duvarının mikroskopik görüntüsü.....	19
Şekil 2.7. Aort koarktasyonunun çeşitli bölgeleri.....	21
Şekil 2.8. Pulmoner duktus arteriosusta kan akım yönü.....	22
Şekil 2.9. Aortik sinir ağı.....	24
Şekil 2.10. Aort anevrizmalarının patogenezi.....	25
Şekil 2.11. Aort anevrizmalarının sınıflandırılması.....	26
Şekil 2.12. Botox'un etki mekanizması.....	30
Şekil 3.1. Rat aortu.....	32
Şekil 3.2. İzole organ banyosu sistemi.....	33
Şekil 3.3. İzole organ haznesinde aort.....	35
Şekil 4.1. İzole organ banyosu sisteminde kasılma görüntüleri.....	37
Şekil 4.2. Aort gruplarının botox'a bağlı kasılma güçleri.....	39

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji
[Yüksek Lisans Tezi]

RAT AORTU ÜZERİNDE BOTULİNUM TOKSİN TİP A ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Ayşe SEVEN

Konya-2025

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya genelinde ölüm ve morbidite oranlarını en çok etkileyen sağlık sorunlarıdır. Aort anevrizması, aort koarktasyonu gibi aort hastalıkları ve hipertansiyon gibi KVH türleri ciddi riskler barındırmakta, bu hastalıkların tedavisi için yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır. Botulinum toksin (Btx-A), nöromusküler kavşaktaki etkileri nedeniyle klinik uygulamalarda giderek artan bir öneme sahiptir.

Bu çalışmada, Btx-A'nın rat aortu üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, 28 Wistar albino rat dört gruba ayrılmıştır: kontrol grubu ve farklı dozlarda (0.1 mL, 0.2 mL, 0.3 mL) Btx-A uygulanan gruplar. Aort dokuları temizlendi ve 3-4 mm uzunluğunda halkalara kesildi. Halkalar, Krebs solüsyonu içeren, 37°C'de termoregüle edilen ve havalandırılan (%95 O₂ ve %5 CO₂) organ banyolarına yerleştirildi. Aort halkalarının izometrik gerginliğindeki değişiklikler, dört kanallı bir kuvvet yer değiştirme dönüştürücüsü kullanılarak kaydedildi. Fenilefrin (PE 10⁻⁶ M) uygulandı ve her iki grupta da kasılmalar kaydedildi. 100 ünite vakumla kurutulmuş toz Btx-A 5 ml %0,9 NaCl solüsyonuyla seyreltildi. Bu sistem, dokuların canlılığını sürdürerek kasılma genlik ve frekansını ölçmeyi sağlamıştır. İzole organ haznesindeki aort halkalarına, çeşitli dozlarda Btx-A enjekte edilmiş ve kasılmaların izometrik kayıtları alınmıştır. Bulgular tek yönlü varyans analiziyle değerlendirilmiştir.

0,3 mL botoks verildikten sonra, kendiliğinden kasılmaların önemli ölçüde engellendiği fark edildi (p<0,05). Aortun vazodilatasyonu, botoksun periferik arter hastalıkları ve hipertansif bozuklukların tedavisinde yararlı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Btx-A'nın mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aort anevrizmaları, Aort koarktasyonu, Botulinum toksin, Kardiyovasküler hastalıklar.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Physiology
Physiology
[Master Thesis]

EFFICACY AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN TYPE A INJECTION ON RAT AORTA

Ayşe SEVEN

Konya-2025

Cardiovascular diseases (CVD) are the health problems that most affect mortality and morbidity rates worldwide. Aortic diseases such as aortic aneurysm, aortic coarctation, and CVD types such as hypertension pose serious risks, and new approaches are being investigated for the treatment of these diseases. Botulinum toxin (BoNT) is increasingly important in clinical practice due to its effects on the neuromuscular junction.

This study aimed to investigate the effects of Botulinum Toxin Type A (Btx-A) on rat aorta. In the study, 28 Wistar albino rats were divided into four groups: control group and groups that received different doses of Btx-A (0.1 mL, 0.2 mL, 0.3 mL). Aortic tissues were cleaned and cut into rings of 3-4 mm length. The rings were placed in organ baths containing Krebs solution, thermoregulated at 37°C, and ventilated (95% O₂ and 5% CO₂). Changes in isometric tension of aortic rings were recorded using a four-channel force displacement transducer. Phenylephrine (PE 10⁻⁶ M) was applied and contractions were recorded in both groups. 100 units of vacuum-dried powder Btx-A were diluted with 5 ml of 0.9% NaCl solution. This system allowed the measurement of contraction amplitude and frequency while maintaining the vitality of the tissues. Btx-A was injected into the aortic rings in the isolated organ chamber at various doses and isometric recordings of contractions were obtained. The findings were evaluated by one-way analysis of variance.

After 0.3 mL of Botox was administered, a significant inhibition of spontaneous contractions was noted ($p < 0.05$). Vasodilation of the aorta suggests that Botox may have beneficial effects in the treatment of peripheral arterial diseases and hypertensive disorders. Further studies are needed to elucidate the mechanism of Botulinum Toxin Type A.

Keywords: Aortic aneurysms, Aortic coarctation, Botulinum toxin, Cardiovascular diseases.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) dünyada ve ülkemizde en fazla ölüme ve sakatlığa sebep olan, yaşam kalitesini düşüren başlıca bir halk sağlığı sorunudur. Etiyolojisi birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle bulaşıcılığı olmayan bir kaynağa bağlı ortaya çıkmaktadır. 2012 yılında dünyada gerçekleşen 56 milyon ölümden 38 milyonunun sebebi BOH olduğu düşünülmektedir. Bu sayının 2030 yılında 52 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. BOH'a bağlı ölümler 2000 yılından beri artış göstermektedir ve giderek artacağı da düşünülmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2017).

Bulaşıcı olmayan hastalıkların başında da ise %48 oranla Kalp Damar Hastalıkları (KDH) gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre her yıl yaklaşık 17,9 milyon ölüme sebep olabilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2017). Ülkemizde ise TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre 2022 yılında gerçekleşen ölümlerin %35.4'ü kalp damar hastalıklarından kaynaklanmaktadır (TÜİK,2024). KDH kalp ve kan damarlarında görülen bazı rahatsızlıklardır ve koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, romatizmal kalp hastalığı gibi durumları içermektedir. KDH kaynaklı ölümlerin üçte biri 70 yaş altı bireylerde yani erken dönemde görülmektedir (Dünya Sağlık Örgütü,2017). KDH'ın değiştirilebilen risk faktörleri arasında sigara, alkol, inaktif yaşam, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sağlıksız beslenme yer almaktadır. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ise yaş, cinsiyet ve genetik yer almaktadır (Karakoç Kumsar ve Taşkın Yılmaz, 2017). KDH periferik damar hastalıkları (ekstremitte iskemisi ya da klaudikasyon), serebrovasküler hastalık (inme), konjestif kalp yetersizliği, koroner kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, aritmiler ve hipertansif hastalıklar gibi kalp ve damaların birçok hastalığını içeren geniş bir başlıktır (Dülek ve ark., 2018).

Kalp damar hastalıklarından biri olan aort anevrizması ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (Bulut ve Demirağ, 2013). Aort anevrizmaları nerede oluştuğuna göre sınıflandırılmaktadır. Genellikle diyaframın altında supra veya infrarenal kısımlarda lokalize olan aortta Abdominal Aort Anevrizması (AAA) veya diyaframın üstünden çıkan aortta, arkusta oluşan Torasik Aort Anevrizmaları (TAA) ve İntrakranial Anevrizmalar şeklinde sınıflara ayrılmaktadır (Liu ve ark., 2020). AAA diğer anevrizma türlerine göre daha yaygındır (%95) ve erkek bireylerde 65 yaşından sonra her on yılda %6 oranında artış gösterdiği tahmin edilmektedir (Quintana ve Taylor, 2019). AAA medial tabakanın bozulması veya bağışıklık hücreleri aracılı inflamasyon kaynaklı aort çapının fokal genişlemesi (<%50) sonucunda görülen

bir hastalıktır. (Golledge ve ark., 2023). İleri yaş, sigara, hipertansiyon, ateroskleroz ve erkek cinsiyeti risk faktörleri arasındadır (Márquez-Sánchez ve Koltsova, 2022)

Hipertansiyon önemli bir aort anevrizması risk faktörüdür. Sistolik kan basıncının >140 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncının >90 mm Hg olarak kronik yükselmesi hipertansiyon olarak tanımlanabilir. Birincil (esansiyel) ve ikincil (sekonder) olarak sınıflara ayrılır. Esansiyel hipertansiyon daha sık olarak (%95) görülmektedir. Kan basıncının artışında tanımlanabilir bir tetikleyicinin olmaması durumudur. Sekonder hipertansiyon (%5) ise böbrek hastalıkları, tümör gibi farklı tıbbi durumlardan kaynaklanan hipertansiyon türüdür (Korsager Larsen ve Matchkov, 2016). Hipertansiyon görülme sıklığı önümüzdeki 30 yılda %50'yi aşarak çok daha önemli bir halk sağlığı sorunu olacağı öngörülmektedir (Bauer ve ark., 2014).

Sekonder hipertansiyonun önemli kaynaklarından biri de aort koarktasyonudur. Aortun konjenital darlığı sonucunda aort koarktasyonu gelişir. Bu daralma genellikle torasik aortta sol subklavian arterin distalinde, duktus arteriozusun aort ile bağlandığı kısımda oluşur. Aort koarktasyonu ile birlikte kan basıncının artması ve hemodinamik değişikliklerle birlikte aortta elastik lif parçalanması sonucunda kistik mediyal nekroz ve fibrozis görülür ve aort ve karotid arterlerde stiffness yani sertlik durumu gözlenir. Bu durum da aort anevrizması ve diseksiyonunu riskini artırır (Niwa ve ark., 2001).

Botulinum Toksin (Btx), gram pozitif anaerob bir bakteri olan Clostridium Botulinum tarafından üretilen bir nörotoksindir. A'dan G'ye 7 farklı serotipi vardır. Serotip A, klinik uygulamalarda kullanılan ve piyasada bulunan tek botulinum toksin türüdür (Farham ve ark., 2024). İnsanların ve omurgalı hayvanların üzerinde önemli bir etkisi olan nöropalitik hastalık çeşidi olan botulizmden sorumlu Clostridium Botulinum, gram pozitif anaerobik bir bakteridir. Ürettiği botulinum toksin bilinen en güçlü nörotoksindir. Btx, postsinaptik sinir terminallerinde bulunan SNARE (Çözünebilir N-Etilmaleimide Duyarlı Faktör Bağlantı Proteini Reseptörü) proteinlerini parçalayarak nörotransmitterlerin salınımı engelleyerek efektör kaslara sinir iletiminin geçişinin sağlanmamasına sebep olur (Rawson ve ark., 2023). Etkili bir biyolojik toksin olan Btx, klinik uygulamalarda kullanımı giderek artmaktadır ve güçlü bir tedavi aracı olarak kullanılmaktadır.

Literatürde botoks'un klinik uygulamalarda tedavi yöntemi olarak kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Btx-A'nın kasta geçici asetilkolin inhibötörü özelliğinden yararlanılarak sıçan aortuna uygulanması ile aort kontraksiyonunun fonksiyonları ve kan

basıncı üzerine etkilerini gözlemek amaçlanmaktadır. Aorta botoks enjeksiyonu, kalp damar hastalıklarında yeni bir yaklaşım olarak araştırılmaktadır. Bu çalışma ile Btx-A'nın asetilkolin inhibitörü olarak ve yetişkin hastaların kalp damarlarında geçici inhibisyon etkisi ile kalp damarları (aort anevrizması, aort koarktasyonu, periferik arter hastalıkları ve hipertansiyon gibi) üzerinde ne tür etkileri olabileceği konusunda yeni bir bakış açısı sağlanmaya çalışılmıştır.





2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve damar sistemi de dahil olmak üzere tüm dolaşım sistemi rahatsızlıklarını içeren bir hastalık grubudur. Hem ulusal hem de dünya çapında morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık sorunudur (Thiriet, 1977).

KVH içinde yer alan kalp hastalıkları konjenital ve edinsel kazanımlar olarak iki alt başlıkta değerlendirilmektedir. İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmiler, anjina pectoris, miyokard infarktüsü, miyokard ve perikard hastalıkları ve kalp kapak hastalıkları sonradan kazanılan kalp hastalıkları iken siyanotik ve asiyanotik kalp defektleri doğuştan kazanılan kalp hastalıklarıdır. Damar hastalıkları da aort anevrizması, hipertansiyon (HT), aort darlığı, periferik damar hastalıkları, arter hastalıkları, ven hastalıkları ve lenf hastalıkları olarak alt başlıklara ayrılmaktadır (Mizan, 2021).

Ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, kalp krizi, venöz tromboembolizm ve venöz yetmezlik, kronik ekstremite iskemisi, atriyal fibrilasyon (kalp ritm bozukluğu), hipertansiyon ve kalp kapak hastalıkları en sık görülen dolaşım sistemi hastalıklarıdır. En yaygın KVH türü, ateroskleroz kaynaklı koroner arterlerin daralması ile sınırlı kan akışını içeren iskemik kalp hastalığıdır, yani koroner arter hastalığıdır (Oskroba ve ark., 2024). İkinci en sık görülen hastalık ise beyine giden kan akışının kesilmesi sonucu inmedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi veya koroner arter hastalığı gibi tıbbi rahatsızlıklar bireylerde inme riskini arttırmaktadır (Kuriakose ve Xiao, 2020).

2.1.1. Kardiyovasküler hastalıkların epidemiyolojisi

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalıklar dünya çapındaki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Her yıl yaklaşık 17,9 milyon kişinin ölümünden sorumludur (Wang ve ark., 2024). 1990 yılında toplam KVH vaka sayıları 271 milyonken 2019 yılında bu sayı yaklaşık iki katına çıkarak 571 milyona ulaşmıştır. Aynı şekilde KVH kaynaklı ölümlerin sayısı 1990 yılında 12.1 milyonken istikrarlı bir artış göstererek 2019 yılında 18,6 milyona ulaşmıştır. Kardiyovasküler hastalık yükü, yüksek gelirli ülkelerin dışında kalan neredeyse tüm ülkelerde on yıllardır artış göstermektedir. KVH'nın yaşa göre standartlaştırılmış oranı daha öncesinde düşüşte olan yüksek gelirli ülkelerin bazısında artış göstermektedir. Bu durum halk sağlığı için oldukça endişe vericidir (Roth ve ark., 2020). KVH içinde en yaygın olarak görülen iskemik kalp hastalığı dünya çapındaki ölümlerin %16'sından,

inme ise %11'inden sorumludurlar. Artan KVH yükü nüfus artışı ve nüfusun yaşlanması, değiştirilebilir risk faktörlerinin kalıcılığı ve sosyodemografik faktörlere bağlanmaktadır (Brunham ve ark., 2024).

2.1.2. Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri

Bireylerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin tahmin edilmesi, koruyucu yaklaşımlar ve tedavi açısından önemlidir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ortaya konması ve hastanın kardiyovasküler riskinin belirlenmesi, hastaya uygulanacak yaşam tarzı değişiklikleri ve uygun tıbbi tedavi sayesinde mümkün olmaktadır. Hastanın bulunduğu risk grubuna ait hedef değerlere ulaştırılması ve bu değerlerin korunması gerekmektedir (Zengin, 2019). Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri 2 başlık altında toplanmaktadır.

Tablo 2. 1. Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Risk Faktörleri
Yaş	Obezite
Cinsiyet	Hipertansiyon
Aile öyküsü	Dislipidemi
	Sigara Kullanımı
	Diabetes Mellitus (DM)
	Sedanter Yaşam
	Sağlıksız Beslenme

Son yıllarda, major risk faktörlerine ek olarak iskemik kalp hastalığı ile ilişkili yeni risk faktörleri ortaya konmuştur. C reaktif protein (CRP), homosistein, lipoprotein (a), hiperkoagülasyon göstergeleri (PAI, t-PA, fibrinojen) bu faktörlerdendir. Ayrıca, bilgisayar tomografisi ile saptanan koroner arter kalsiyum skoru, karotis intima-media kalınlığı, manyetik rezonans görüntüleme ile aterosklerotik plak analizi gibi parametreler de bulunabilmektedir. Ancak bu etkenler risk kategorisi belirlemede kullanılmamakta olup hekime tedavi esnasında yol gösterici olabilmektedir (Özüm Tan, 2024).

Aynı kişide birden fazla davranışsal ve metabolik risk faktörü bulunabilir, bu durum sinerjistik etki göstererek kişide kalp krizi, inme gibi akut vasküler olay gelişimindeki total riski arttırır. Güçlü bilimsel kanıtlar total kalp ve damar riskinin azaltılmasının sonucunun kalp krizi ve inmeyi önlediğini göstermiştir. ABD'deki Framingham kalp çalışması, 1960'lardaki 7 ülke

çalışması, WHO MONICA çalışması, INTERHEART çalışması ve diğer çalışmalarla kalp ve damar hastalıkları risk faktörleri ve belirleyicileri gösterilmiştir. Türkiye’de de TEKHARF, METSAR çalışmaları ile Türk halkının risk profili ortaya konmuştur (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015).

Türkiye’de KVH ile ilgili riskin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu şema, PROCAM ve Framingham puanlama sisteminden esinlenerek ve TEKHARF kohortu verilerine dayanılarak oluşturulmuş bir puanlama sistemidir. Bireyin kardiyovasküler riski; yaş cinsiyet, sistolik kan basıncı, sigara içimi, diyabet, LDL-kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyi, bel çevresi ve fiziksel aktivite durumu olmak üzere 9 alt başlıkta değerlendirilmekte ve elde edilen puana göre "yüksek, orta ve düşük risk" sınıflaması yapılmaktadır. Bu şemanın kullanılması genelde KVH’dan korunma önlemlerini belirlemede yararlı olabileceği gibi lipid düşürücü tedavinin hedeflerinin ve etkinliğinin değerlendirilmesinde de faydalı olabileceği düşünülmektedir (Zengin, 2019).

Yaş ve cinsiyet

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde yaş ve cinsiyet önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle, erkek bireylerde 45 yaş ve üzeri, kadın bireylerde ise 55 yaş ve üzeri yaş grupları kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini artırmaktadır (Dülek ve ark., 2018).

Yaşın ilerlemesi ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önemli bir sağlık sorunu oluşturur. Genellikle yaşın ilerlemesi ile görülen diyabet, obezite ve kırılgenlik gibi ek risk faktörleri kardiyovasküler hastalıkların oluşum ve gelişimini hızlandırmaktadır. Yaşa bağlı ortaya çıkan oksidatif stres sebebiyle önemli yapısal ve hücrel değişiklikler görülür. Bu değişiklikler sonucunda kardiyovasküler sistemde bozulma ve hastalık riski artar (Rodgers ve ark., 2019). Kardiyovasküler hastalıklara erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır. Fakat kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkması erkeklere göre 7 ila 10 yıl daha geç ortaya çıktığı görülmektedir (Günel, 2013).

Koroner arter hastalığı (KAH) için değiştirilemez risk faktörlerinden biri erkek cinsiyettir. Bu cinsiyet farkı erkek bireylerin kadın bireylere oranla risk faktörlerine daha uzun süre maruz kalmalarından kaynaklıdır. Örneğin erkeklerde adolesan dönemle birlikte LDL kolesterol yükselme HDL kolesterolde düşüş gözlenirken, kadınlarda ise böyle bir değişim görülmemektedir. Cinsiyet farkının bir diğer sebebi ise hormonal farklılıklardır. Örneğin

östrojen, plazma lipoproteinleri üzerinde olumlu etki göstererek kadınları postmenopozal döneme kadar koroner arter hastalık riskine karşı korur (Gögen, 2011).

Aile öyküsü

Aile öyküsünde pozitif KVH varlığı da kardiyovasküler hastalıkların gelişimini etkileyen en önemli faktörler arasında değerlendirilmektedir. Aile öyküsü ile ilgili yapılan çalışmalarda, bireyin birinci derece erkek akrabalarında kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunuyorsa 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarında kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunuyor ise 65 yaşından önce kardiyovasküler hastalıklara yakalandığı tespit edilmiştir (Tekin, 2024).

Koroner arter hastalığına sahip akrabaları bulunan hasta bireylerde bu hastalığın daha sık görülmesinin sebepleri arasında genetik yatkınlık (ateroskleroz, inflamasyon ve kan basıncı regülasyonu), kalıtsal risk faktörleri (dislipidemi, diyabet ve hipertansiyon), paylaşılan yaşam tarzı ve çevre (fiziksel hareketsizlik, diyet, sigara kullanımı), epigenetik, kalıtsal patolojiler bulunmaktadır (Di Lenarda ve ark., 2024).

Hipertansiyon

Hipertansiyon, dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli ölümlere yol açan önlenebilir bir risk faktörüdür (Mills ve ark., 2020). Hipertansiyon (HT), yapılan ölçümlerde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg ve bu değerden daha yüksek olması durumu olarak tanımlanır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2022).

Hipertansiyon, kalbin aşırı basınç yükü altında kalmasına neden olarak, kalpte ileri evrelere kadar sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Bu durum kalpte dilatasyon gelişmeden gerçekleşir. Zamanla esneklik kaybı meydana gelir ve bu da diyastol dolumun bozulmasıyla sonuçlanır. İleri aşamalarda ise sol atrium dilatasyonu ve ventrikül dilatasyonu bu sürece eşlik eder. Hipertansiyonun uzun sürmesi durumunda konjesif kalp yetmezliği oluşur. Bu durumla karşılaşan hastalarda ise sol atriyal dilatasyondan kaynaklanan atriyal fibrilasyon oluşumu artar. Hipertansif hastalarda kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasının temelini oluşturan durumlardan birisi ise hipertrofik miyositlerin artan oksijen ihtiyacını karşılamakta yetersiz kalmasıdır (Mayet & Hughes, 2003).

Kronik yüksek basınca maruz kalmanın yol açtığı endotelial hasar, endotelial geçirgenlikte artış ve lökosit adezyonunun artmasına neden olur. Bu süreç, monosit adezyonunun ardından makrofajların aktivasyonu ve düz kas proliferasyonu ile devam eder.

Tüm bu gelişmeler, sonunda ateroskleroz riskinin artmasına yol açar. Ayrıca, sistemik hipertansiyon bağlı damarların dış tabakasında iskemiye neden olur bu durum, zamanla artan dejenerasyon ve bu dejenerasyonun fibrozisle onarılması sonucunda aort anevrizması riskini artırır. Hipertansiyon, aort diseksiyonu açısından da önemli bir risk faktörüdür (Filiz, 2024).

2003 yılında Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi tarafından yayınlanan raporda; sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık, diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini iki katına çıkardığı belirtilmiştir. Ayrıca 140/90 üzerine çıkan kan basıncı bu riski daha da arttırmaktadır (James ve ark., 2014).

Sistolik kan basıncında meydana gelen her 20 mmHg artış (veya diastolik kan basıncında meydana gelen her 10 mmHg artış) özellikle 40-69 yaş grubu arasında yer alan hastalar için iskemik kalp hastalıkları ve diğer vasküler hastalıkların neden olduğu ölüm riskini iki katına kadar çıkardığı gözlemlenmiştir (Karakuş, 2023).

Dislipidemi

Kandaki anormal lipid ve lipoprotein seviyeleri dislipidemi olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, total kolesterol (TK), trigliserid (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyelerinde artışla kendini göstermektedir (Alloubani ve ark., 2020).

Kolesterolün büyük bir kısmının taşınması LDL ile gerçekleşir. Kalp hastalıklarının üçte biri yüksek kolesterol seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Dislipideminin tedavisinde total kolesterol ve LDL ilk hedef olarak görülmektedir. Yapılan çalışmaların birçoğu, düşük LDL kolesterol seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmak için öncelik olması gerektiğini belirtmektedir (Dülek ve ark., 2018).

Diabetes mellitus (DM)

Diyabetli kişilerde kardiyovasküler hastalık riski, diyabeti olmayanlara kıyasla en az iki ila dört kat daha yüksektir (Snell-Bergeon ve Wadwa, 2012). Diabetes Mellitus, yüksek kan şekeri seviyeleriyle kendini gösteren bir semptomdur. Tip 1 diyabet, insülin salgılamındaki mutlak eksiklikten kaynaklı olarak ortaya çıkar. Tip 2 diyabet (T2DM) ise genellikle insülin direnciyle karakterize olur. Bu durum, insülinin yetersiz salgılanmasıyla birleştiğinde, hiperglisemiye neden olarak pre-diyabet veya T2DM'e zemin hazırlar (Ahlqvist ve ark., 2020).

Hiperglisemi, hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalar aracılığıyla ateroskleroza sebep olabilir. Yüksek kan glukozunun doğrudan etkileri arasında endotel fonksiyon

bozukluğu, oksidatif stresin artması, sistemik tedavinin şiddetlenmesi, LDL oksidasyonunun artması ve endotel nitrik oksit sentazın (eNOS) fonksiyonunun kaybı yer alır (Tripathy ve ark., 2019). Ayrıca insülin direnci, dolaşımdaki esterleşmemiş serbest yağ asitlerini artırarak dislipidemiye yol açabilir. Bu durum, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salınımında artışlar, HDL-C düzeylerinde düşüş ve düşük yoğunluklu LDL seviyelerinde artış gibi sonuçlar doğurabilir (Kaur ve ark., 2018).

Sigara kullanımı

Önemli bir sağlık riski olan sigara kullanımı, kardiyovasküler morbite ve mortalite oluşumuna büyük katkıda bulunmaktadır. Sigara kullanımı, aterosklerozun tüm evrelerini, endotel disfonksiyonundan akut klinik olaylara kadar birçok evreyi etkilediği görülmektedir. Erkeklerde ve kadınlarda sigara kullanımı ölümcül koroner arter hastalığı (KAH) insidansını ve miyokard enfarktüsü (MI) arttırdığı konusundaki iddiaları desteklemektedir (Ambrose ve Barua, 2004).

Sigara dumanı, içerisinde 4.000'den fazla bileşen bulunduran karmaşık bir aerosoldür. Bu bileşenler arasında karbon monoksit, polisiklik hidrokarbonlar, reaktif nitrojen türleri, akrolein, nitrik oksit (NO), nikotin, oksidanlar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve diğer metaller yer almaktadır (Smith ve Fischer, 2001). Sigara dumanı içerisinde bulunan oksidan bileşikler, endotel üzerinde oksidatif bir stres meydana getirir bu stres endotel disfonksiyonuna ve yaralanmasına neden olarak aterosklerotik durumun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Fakat sigara dumanında bulunan tek bir bileşen ya da bir grup bileşenin doğrudan endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkilendirilemez fakat değişken ve fazla karmaşık olarak oluşan bileşen karışımı aterosklerozun oluşması ve ilerlemesinin yanı sıra kardiyovasküler sonuçlar üzerinde de etkili olduğu görülmektedir (Ishida ve ark., 2024).

Obezite

Vücut kitle indeksleri ≥ 30 kg/m² veya daha büyük olan bireyler obez olarak kabul görmektedir. Dolaylı yoldan veya direkt olarak (yüksek C-reaktif protein, yüksek trigliserid, hipertansiyon, küçük yoğun LDL partikülleri, insülin direnci, fiziksel aktivite azlığı, uyku apnesi, sol ventrikül hipertrofisi, düşük HDL kolesterol gibi mekanizmalarla) kardiyovasküler riskleri arttırmış olduğu görülmektedir (Poirier ve ark., 2006).

Obezite, aşırı vücut kitlesinin neden olduğu bir patofizyolojik kardiyovasküler değişikliğin ortaya çıkmasına sebep olur. Ortaya çıkan bu kardiyak şekillenme çeşitli

faktörlüdür ve miyokardiyal metabolizmadaki değişiklikler ya dahemodinamik, nörohormonal sinyallemenin kombinasyonunu içermektedir. Obezite, metabolik açıdan incelendiğinde mitokondriyal disfonksiyon, metabolik adaptasyonlara yol açan inflamasyon, ektopik kardiyak yağ birikimi, toksik lipid metabolit birikimi gibi hücrel miyokardiyal mekanizmaları tetikler. Obezitenin hemodinamik etkileri, metabolik taleplerin artışıyla birlikte atım hacminde ve kalp hızında meydana gelen artışlar sonucunda intravasküler kan hacmi ve kardiyak çıktının yükselmesiyle ilişkilidir. Artan bu iş yükünün sonucunda kalbin yapısında oluşabilecek değişikliklere uygun hale getirerek konsantrik ve eksantrik sol ventrikül hipertrofisi gibi durumlara neden olma eğilimini artırır (Haidar ve Horwich, 2023).

Yetersiz fiziksel aktivite

Yetersiz fiziksel aktivite kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır. Bireylerin düzenli olarak fiziksel aktivitelerde bulunması kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini %30-40 oranında azalttığı görülmektedir. Düzenli egzersiz miyokartın oksijen ihtiyacını azaltarak, C-reaktif protein seviyelerini düşürür vasküler inflamasyonu düzenleyerek bu sayede obezite ve diabetes mellitus riskini de azaltmış olur (Gülel, 2013).

Egzersiz, endotel disfonksiyonunu ve insülin direncini iyileştirirken, platelet agregasyonunu azaltıp fibrinolizisi artırarak prokoagülan sistemdeki dengeyi düzenler ve kan basıncının düşmesini sağlar. Ayrıca dislipemiyeyi düzeltir, HDL kolesterol seviyesinde artış sağlarken trigliserid seviyesinde bir düşüş sağlar. LDL partiküllerinin boyutunda da artış sağlamaktadır. Anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatan egzersiz, tüm bu mekanizmalar aracılığı ile kardiyovasküler riski azaltır. Aynı enerjinin harcandığı durumlarda, kısa egzersiz süreleri de uzun süreli egzersizler kadar etkili bir şekilde kardiyovasküler riski azalttığı görülmektedir (Gülel, 2013).

Sağlıksız beslenme

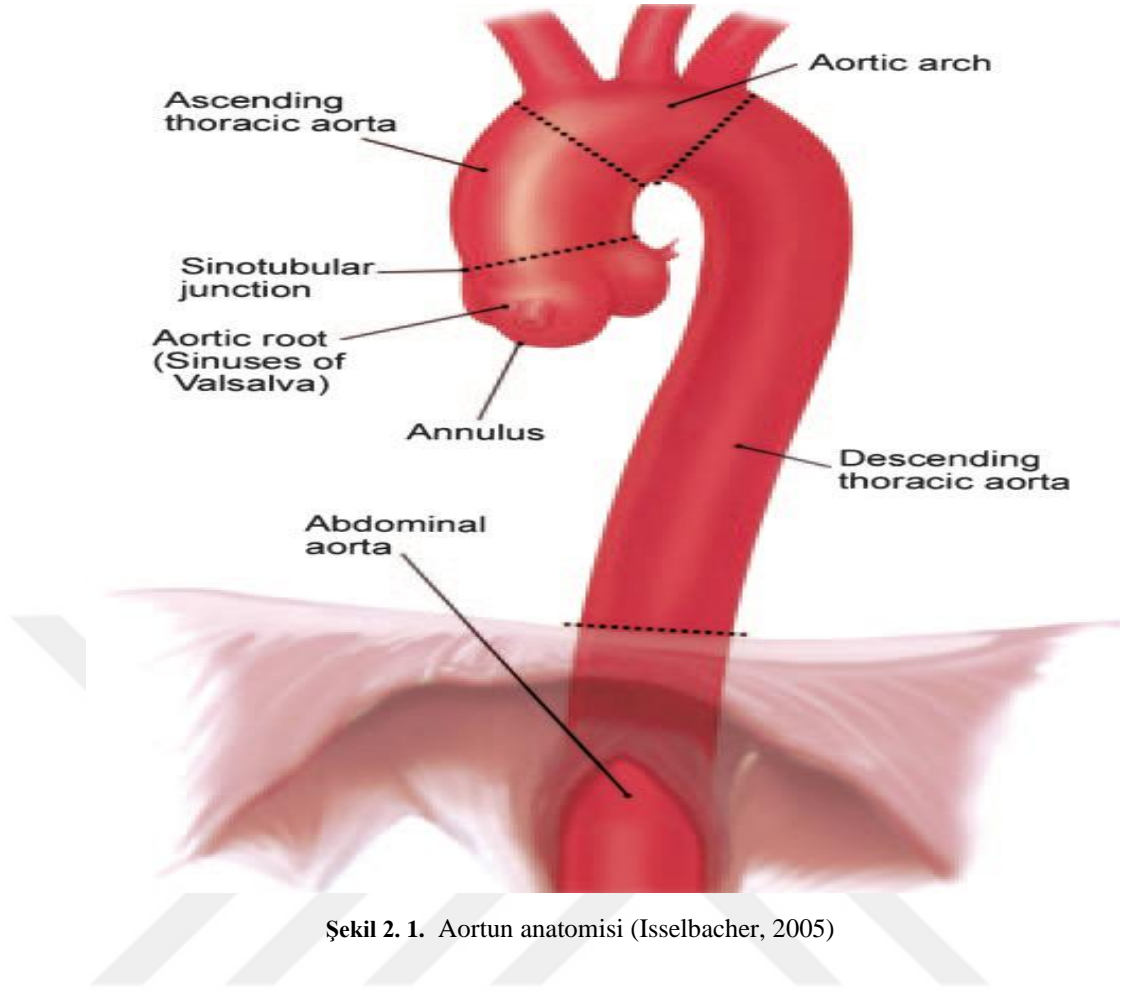
Yetersiz meyve, sebze ve balık tüketimi aynı zamanda aşırı miktarda trans yağ, doymuş yağ, kolesterol ve tuz tüketimi kardiyovasküler hastalıklar riskini yükseltebilir. Özellikle yağ içeren süt ürünleri ve yüksek miktarda kırmızı et tüketiminin kalp ve damar hastalıklarına yakalanma riskini arttırmış olduğu görülmektedir. Araştırmalara göre yüksek et tüketiminin erkek bireylerde kalp ve damar hastalığı riskini %20, kadın bireylerde ise %29 oranında arttırdığı gözlemlenmiştir. Öte yandan, trans yağ tüketiminden kaçınılması ve çoklu doymamış bitkisel yağların kullanımının tercih edilmesi koroner arter hastalığı (KAH) riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir (Dülek ve ark., 2018).

2.2. Aort

2.2.1. Aort anatomisi

İnsan vücudundaki en büyük ve ilk arter damar aorttur. Aortun temel görevi, kalpteki oksijenden zengin kanı vücuttaki çeşitli organlara iletmektir. Kalbin sol ventrikülünden başlayan aort, sol ventrikülün aort kapağından L4 vertebral seviyesinde proksimal iliak bifurkasyona kadar devam eder. Yükselen aortun ortalama uzunluğu 5 cm ve çapı ise 2,5 cm'dir. Aortun uzunluğu, bireyin vücut ağırlığı ve boyu ile doğru bir orantıya sahiptir. Aort kalpten ayrılırken en büyük, son kısımda ise en küçük boyuttadır. Damarın bulunduğu yere göre aort birden çok bölüme ayrılır ve adlandırılır (Collins ve ark., 2014; Komutrattanant ve ark., 2019).

Aort, sol ventrikülden ayrıldıktan sonra yukarıya doğru hareket eder. Aortun yukarıya doğru hareket eden bu kısmına ascendan aort yani çıkan aort denir. Ardından sola ve dorsale yönelerek bir ark yapar ve bu arkus aorttur. Aort sonrasında toraks içerisinde aşağıya yönelir ve bu yönelimde kolumna vertebralisin solunda kalır. Arkus aortun bitişinden diyaframa uzanan kısım da descendan aort (torasik aort) olarak tanımlanmaktadır. Diyaframdaki hiatus aortikus geçeni aort abdominal bölgeye ilerler ve bu bölümde abdominal aort olarak tanımlanır. Abdominal aort, sağ ve sol iliak arterlere kadar devam eder. Aort, anatomik olarak; ascendan aort, arkus aort ve descendan aort (torasik ve abdominal aort) olarak bölümlere ayrılabilir (Bozdoğan, 2023).



Şekil 2. 1. Aortun anatomisi (Isselbacher, 2005)

Aort kökü, aortun kapak bölümünden başlayıp sinotübüler bileşkede sonlanan bölümdür. Sol ventrikül ile yükselen aortun anatomik bağlantısını sağlar. Aort sinüslerinin (valsava) yardımcı olduğu aort kapakçık yaprakçıklarından ve bu yaprakçıkların bazal bağları arasına konumlanan yaprakçık üçgenlerinden oluşur (Loukas ve ark., 2014).

Aort kapağı, ventriküler sistol anında ventriküldeki basıncın oluşmasına yardımcı olur. Ventriküldeki basıncın aorttaki basıncı geçtiği anda aort kapağı açılır ve kan yükselen aortaya doğru akmaya başlar. Sistolün sonunda ventriküldeki basınç düşerek aort kapağı kapanır (Collins ve ark., 2014).

Asendan aort (çıkan aort), çapı 23 ± 4 mm olup çapının genişliği vücut ağırlığı, yaş ve cinsiyete göre değişen sinotübüler bileşkeden innominate arterin başlangıcına kadar devam eden aort bölümü olarak tanımlanmaktadır (Rogers ve ark., 2013). Bulbusun devamında yukarıya, sağa ve öne yönelirken koroner arterler haricinde dallanma yapmaz. Sıkça diseksiyon ve anevrizmalardan etkilenen bu kısımda kros klemp koymak ve arteriyel kanül yerleştirmek gibi cerrahi manipulasyonlar uygulanmaktadır (Gökdoğan, 2023).

Arkus aort, çapı 25 ± 2 mm olup çapının genişliği vücut ağırlığı, cinsiyet ve yaşa göre değişen innominate arterden sol subklavian artere kadar devam eden aort bölümüdür. Ekstraperikardiyal kısmı, ikinci sağ sternokostal ekleminden başlayıp önde angulus sterni, arkada dördüncü ve beşinci vertebralar arasındaki intervertebral disk 10 seviyesinde devam eder. Mediasteninin üst bölümündedir (Gökdoğan, 2023).

Arkus aortun sol posterior kısmında özofagus bulunurken sağ posterior kısmında ise trakea bulunmaktadır. Arkus aortun ilk dalı innominate arter yani sağ brakiosefalik arterken ikinci dalı sol common karotis arter ve son dalı sol subklavyen arterden oluşmaktadır. Bu bölümde anatomik değişimler sıkça görülür. Arkus aortta çeşitli anormallikler ortaya çıkabilir. Bu anormallikler arasında dallanma anormallikleri, kesintili arkus aort, pozisyonel anormallikler, fazla arkus varlığı (çift arkus) ve pulmoner aort arter anomalileri yer alır (Weinberg, 2006).

Desenden aort (torasik aorta), diyafram ile aortik isthmus bölümünde olan aort kısmıdır. Birçok dal çıkararak devam eder. Visseral dallar perikardiyal, bronşiyal, özofagus ve mediastinal dallardan oluşmaktadır. Aşağıya indikçe mediale doğru yönelir ve vertebral kolonun ön yüzüne ulaşır. İlerleyişi sırasında toraks boşluğuna ve toraks duvarına dallanır. En büyük ön segmental arter olan adamkiewicz arteri (arteria radikularis magna) klinik anatomi açısından önemlidir. Aortanın sol tarafından dallanan interkostal arterlerden ve T9-T12 arasında olan segmentlerden köken alır. Torasik aort yukarıdan gelen anterior spinal arterin bir kolu olarak ilerlerken omuriliğin 2/3 alt bölümünü besler (Tok, 2023).

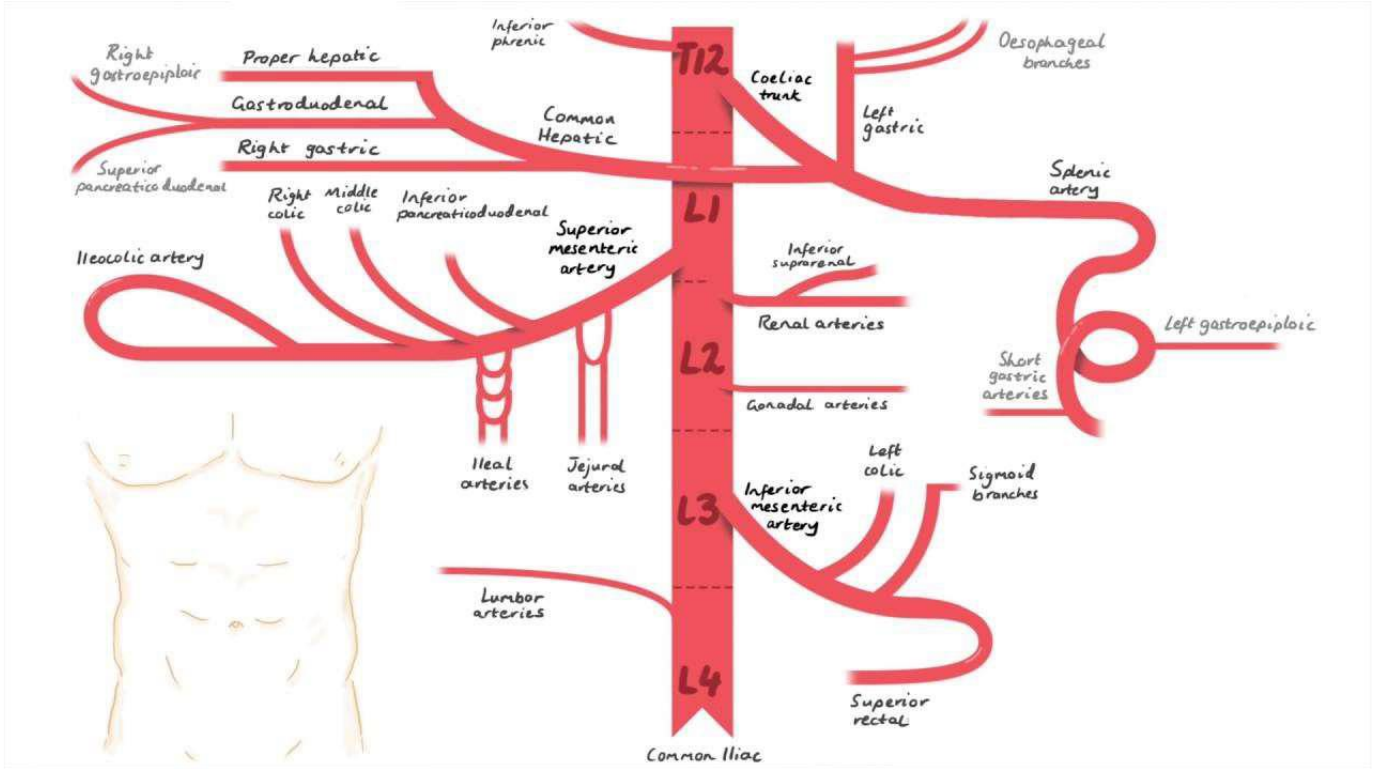
Abdominal aort, sağ kısmında vena kava inferior, sol kısmında ise trunkus sempatikus olan abdominal aort, diyaframdan başlayarak torakal 12. vertebra hizasındaki hiatus aorticus adlı delikten ilerleyerek abdominal boşluğa girer ve buradan itibaren abdominal aort olarak tanımlanır. Aortun bu bölümünde ateroskleroz, anevrizma, diseksiyon, ülser, trombus, plaklar, penetran ülser ve aortit meydana gelebilir (Gökdoğan, 2023). Abdominal aort beş temel dallanma yaparak ilerler; Trunkus çölyakus, superior mezenterik arter, sol ve sağ renal arterler ve inferior mezenterik arter (Feller ve ark., 1961).

a. Trunkus Çölyakus: Abdominal aortun çıkan ilk dalıdır. 1. Lomber vertebra hizasında abdominal aorttan dallanır. Üç dala ayrılır; Splenik arter, hepatik arter ve sol gastrik arter.

b. Süperior Mezenterik Arter (SMA): Sindirim sistemindeki birçok organa kan getirir. Abdominal aortun en temel dallarındandır.

c. Sağ ve Sol Renal Arterler: İkinci lomber vertebra hizasında aorttan başlar ve böbrek hiluslarına ilerler. Sağ renal arter, sol renal arterden daha uzun olup, vena kava inferiorunun arkasından geçerek böbreğe doğru yönelir.

d. Inferior Mezenterik Arter (IMA): Abdominal aortun son büyük dalı olan bu da rektumu ve kalın bağırsağın son kısmını besler (Bozdoğan, 2023).



Şekil 2. 2. Abdominal aort ve dalları (Bozdoğan,2023)

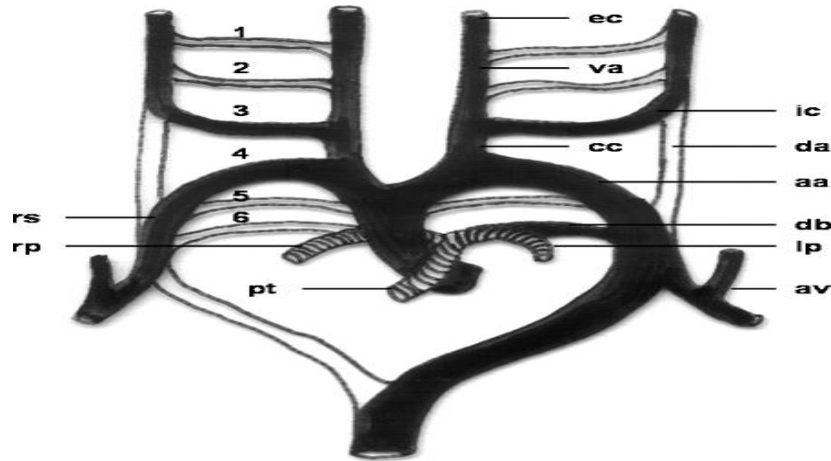
Aortun farklı kesitlerine ait standart çap bilgileri sınırlı olsa da, bu tür verilere, hem aort hastalıklarının mevcut standartlarının değerlendirilmesi hem de bu hastalıkların önlenmesi açısından ihtiyaç duyulmaktadır (Rogers ve ark., 2013).

Tablo 2. 2. Erişkinlerde Ortalama Aort Çapları (Drexler ve ark., 1990)

AORT ÇAPLARI	ERKEK	KADIN
Annulus	26-30 mm	25-27 mm
Sinus Valsava	32-35 mm	30-33 mm
Asendan Aort	30-32 mm	25-28 mm
Abdominal Aort	20-23 mm	19-21 mm

2.2.2. Aort embriyolojisi

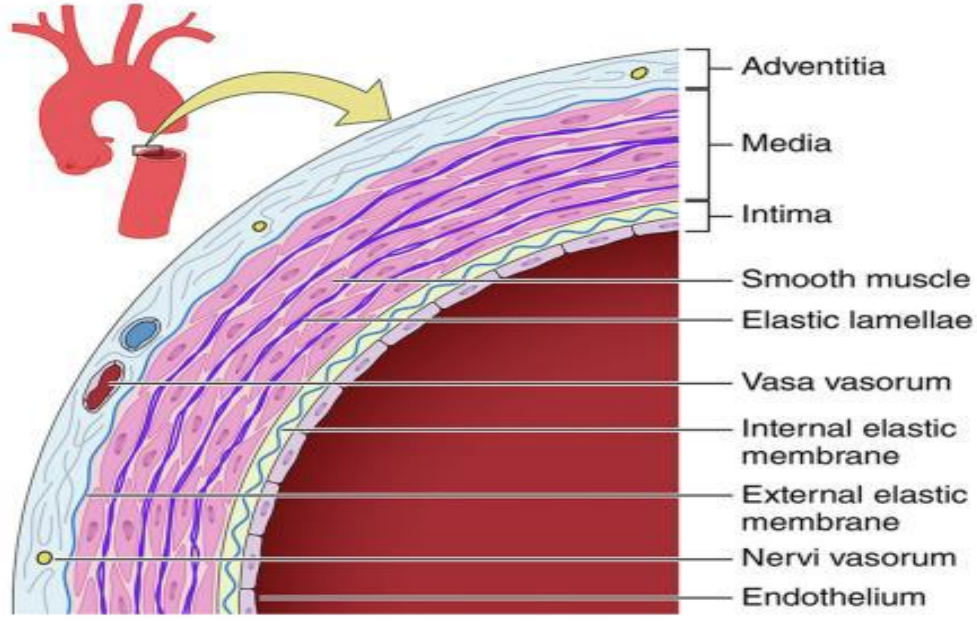
Aortun insan vücudunda gelişimi hamileliğin üçüncü haftasında başlar (Bennett, 2002). Bu gelişim türlü konjenital varyantlara yol açan endokardiyal tüpün (21. gün) meydana gelmesiyle ilgili karmaşık bir süreçtir. İlk aort, birinci aort arkı devamınca sürekli olan bir ventral ve bir dorsal segment meydana getirir. İki ventral aort bir araya gelerek aort kesesini oluştururken dorsal aort birleşerek orta hat inen aortu oluşturur. Brankial ark arterleri olarak bilinen altı çift aort arkı ventral ve dorsal aortlar arasında oluşur. Bunlar haricinde dorsal aort, bazı segmentler arası arter verir (Kau ve ark., 2007).



Şekil 2. 3. Aort arkının ve dallarının gelişiminin şematik çizimi (Kau ve ark., 2007)

2.2.3. Aort histolojisi

Anatomik olarak elastik bir arter olan aort kalbin temel damarıdır. Yüksek basınçlara maruz kalan bu damar en geniş çapa sahip arterdir. Dış çepheri 3 katmandan oluşur; İntima, orta elastik veya media ve dış lifli katman veya adventisyadır (Fang ve ark., 2022).



Şekil 2. 4. Aort duvarı tabakaları (Beckman, 2023).

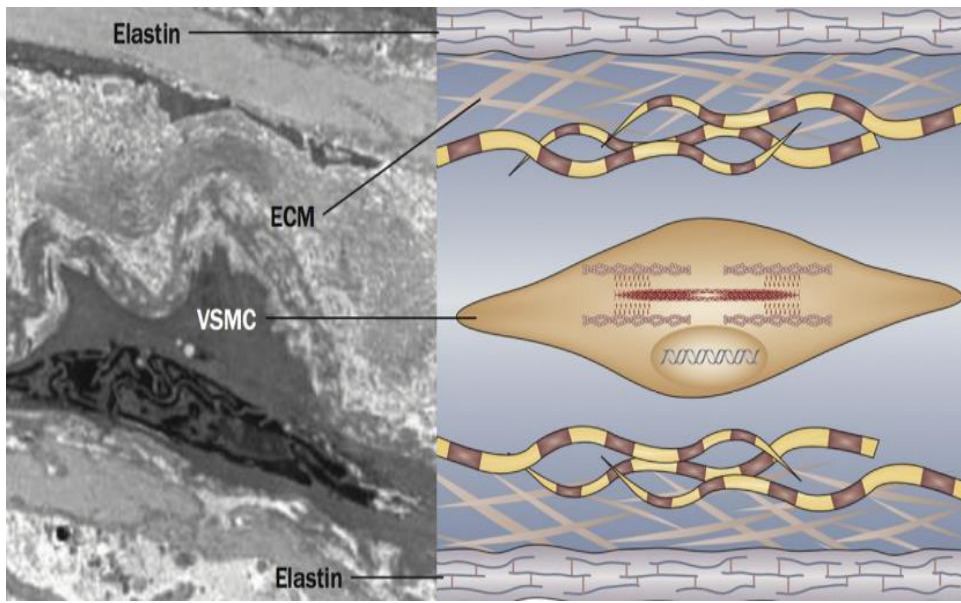
Tunika İntima: Aortun en ince iç çepheridir ve kan ile temas eder. Üçe ayrılır.

Endotel, çok sayıda vezikül bulundurarak kanın kimyasal yapısının muhafazasında rol alır. Bazal lamina üzerinde bulunan tek katmanlı yassı epitel hücrelerinden meydana gelir. İntakt endotel yüzeylerine trombositlerin bir araya toplanmaması için heparinsülfat ve prostosiklin sentezler. Endotel hücreleri; nitrik oksit (NO), tip II, IV, V kolajenleri, endotelin, laminin ve von Willebrand faktörü sentezler ve salgılar. Vasküler tonus düzenleyicileri; endotelin, nitrik oksit ve anjiyotensin II'dir. Anjiyotensin-converting enzim, prostaglandinler, thrombin, serotonin, bradikinin ve norepinefrin gibi maddeleri zardaki enzimler ile inaktif hale getirir. Lipoproteinlerin parçalanması için lipoprotein lipaza bağlanırlar. Düz kas hücreleri ile etkileşimde olmasını sağlayan endotel hücrelerinden salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinlerdir (El-Hamamsy ve Yacoub, 2009).

Subendotelyal tabaka, az miktarda fibroblast makrofaj bulundurur ve gevşek bağ dokusu olarak işlev yapar. Çapraz hizalanan kollojen ve elastin liflerden meydana gelir (El-Hamamsy ve Yacoub, 2009).

Membrana elastika interna, musküler arterlerde güçlü bir gelişim göstermekte ve elastinden zengindir. Derindeki hücrelere geçiş sağlamasının sebebi pencere yapıdır (El-Hamamsy ve Yacoub, 2009).

Tunica Media: Elastik lif ve düz kas hücrelerinden oluşması sebebiyle aortun en kalın çepheridir ve elastin, kolajen, düz kas hücrelerinin yapısında bir arada bulunmasıyla elastik arter olarak gruplandırılır. Aortaya elastik arter özelliğini veren media tabakasında bulunan fazlaca elastin liflerdir. Media tabakadaki lameller dairesel sıralanmış ve dalgalı seyir gösterir (Bozdoğan, 2023). Elastik lamellerin oluşabilmesi için ortamdaki elastik lifler pencere oluşturarak bir araya toplanır. Bu lameller eş merkezli katmanlar olarak düzenlenir. Bu yapısal bileşenler, aortik ortamda bir 'lamellar birimi' olarak, bir düz kas hücrelerini, kolajen liflerini, ince elastik lifleri ve hücre dışı matris bileşenlerini çevreleyen iki paralel elastik lamel ile düzenli bir şekilde yerleşir (El-Hamamsy ve Yacoub, 2009).

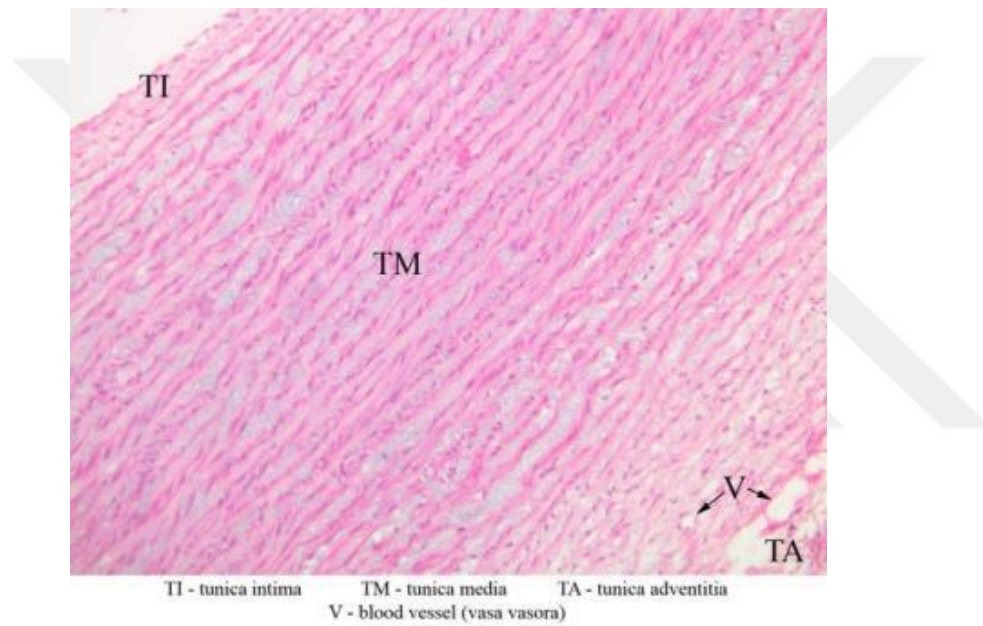


Şekil 2. 5. Lamellar Ünite (El-Hamamsy ve Yacoub, 2009). (VSCM: Vascular Smooth Muscle Cell, ECM: Extracellular Matrix)

Distal aorta doğru ilerledikçe aort duvarı incelir ve abdominal aortada lamel sayısı giderek düşer. Aortun sistol esnasında sol ventrikül tarafından dışarı itilen kanı alması ve diyastol esnasında geri tepmesi ve geri tepmesi için aortun (adventisyadaki kolajen tarafından verilen gerilme kuvveti sayesinde uygulanan fizyolojik sınırlar dahilinde) gerilmesini ve genişlemesini sağlayan çok sayıda elastik lamellerdir. Bu şekilde aort, sol ventrikül ile iş birliği yaparak, arter basıncını korur, stabilize eder ve düzenleyerek atım hacmini denetlemeye başlar (Dingemans ve ark., 2000). Media tabakasının düz kas hücrelerinin dairesel düzeni, kasıldıklarında vazokonstriksiyon yapmalarını sağlar ve elastin lamellerle birlikte kan basıncının düzenlenmesinde rol oynarlar (Bozdoğan, 2023).

Tunica Adventisya: Adventisya tabakası, arteri dış etkilere karşı koruyucu bir bariyer işlevi görür. Bu katman, aortun çevresindeki bağ dokusu ve kan damarlarını barındırır. Ayrıca, aortun arter duvarını besleyen kan damarlarını da içerir. Mast hücreleri, makrofajlar, elastin, kolajen ve düz kas hücreleri bu tabakada birlikte yer alır (Bozdoğan, 2023).

Aortun adventisya tabakası, arter duvarının sağlamlık ve esneklik sağlanmasında önemli bir rol oynar. Bu katman, aortun dayanıklılığını artırarak kanın kalpten pompalanması sırasında arterin genişlemesini ve daralmasını destekler. Ayrıca, arterin çevresindeki yapıları güçlendirir ve dış etkenlerden gelen travmalara karşı korur. Bu bağ dokusu tabakası, aort hastalıkları veya travmalar sonucu zarar görebilir ve aortun yapısal bütünlüğünü bozabilir (Bozdoğan, 2023).



Şekil 2. 6. Aort Duvarının Mikroskopik Görüntüsü (El-Hamamsy ve Yacoub, 2009).

2.2.4. Aort fizyolojisi

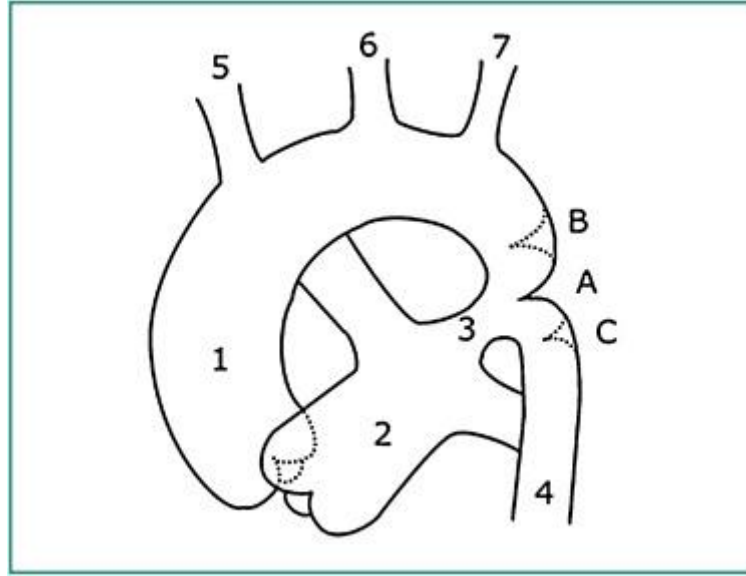
Aort, kalbe direkt olarak bağlı en yakın atardamar olup hem bir kanal hem de elastik bir oda görevi görür. Aortun elastik özelliği kalbin damarlarındaki nabızlı akışı sürekli bir akışa dönüştürmeye yardımcı olur. Stephen Hales (1733) yaptığı çalışmada aortun kan pompalama kapasitesinin büyük bir kısmını taşıyacak şekilde genişlediğine dair tespitlerini rapor etti. Hales, aortun, kalbin kasılması sırasında kanla dolarak şiştiğini ve kalp yeniden dolarken elastik geri tepme sayesinde periferik direnç yoluyla kanı pompaladığını belirtti. Açıklaması, aortun kalbin nabızlı kan akışını damarlar içindeki düzgün akışa dönüştürmedeki yatıştırıcı rolünü gösterir (Kassab, 2006).

2.2.5. Fizyolojik varyantlar

Gebelik esnasında aort, gelişimin 21.günü civarında endokardiyal tüple beraber olduğu dönemde anatomisinde değişiklikler oluşabilir. Aort arkının görüntülenmesinde şu an kabul görmüş ideal ölçüt manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). MR, aort, treaka ve bronşlarda olan dallanmaların anatomik ilişkisini ve arteriyel dalların görüntülenmesini sağlayabilir. Aortun görüntülenmesinde ve patofizyolojisinin doğru bir yöntemle yorumlanmasını destekleyen görüntüleme uygulamaları arasında transtorasik ekokardiyografi (TTE), bilgisayarlı tomografi (BT), göğüs radyografileri (CXR), transözofageal ekokardiyografi (TOE) ve invaziv kateter anjiyografisi bulunur. Birkaç anatomik anormallik veya varyasyon meydana gelebilir (Holloway ve ark., 2011).

Aort koarktasyonu, hastaların %95'inde, aort lümeninin lokal daralması, istmus seviyesinde (yani sol subklavyen arterin başlangıcı ile aort istmusunun sonlanma noktası ve duktus arteriosus arasındaki birleşim bölgesi) meydana gelir. Yenidoğanda kalp yetmezliği şeklinde akut bir tablo sergileyebilir veya yetişkinlerde şiddetli, tedaviye dirençli hipertansiyon nedeniyle rastlantısal olarak tespit edilebilir. Antenel dönemde AC varlığını ultrason ortaya çıkarabilir. Böyle bir olayda, ilgili anomalikler araştırılmalıdır (Gach et al., 2016). Genellikle diğer konjenital kalp hastasıyla ilgilidir (Kim ve ark., 2020).

Konjenital hastalıkların hepsinin %5-8'ini kapsar ancak yaygınlığının kesinlikle olduğundan daha az değerlendirildiği söylenebilir. Bu bağlamda, Wren ve arkadaşları, AC'li yenidoğanların %54'ünün herhangi bir pozitif tanı almadan taburcu olduklarını belirtmiştir (Wren ve ark., 2008).

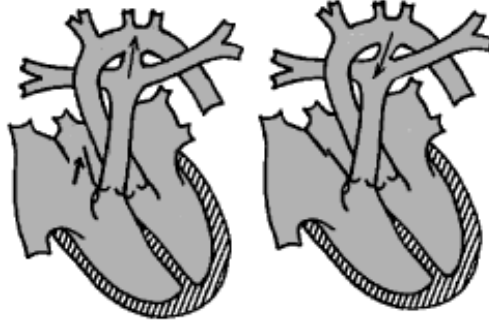


Şekil 2. 7. Aort koarktasyonunun çeşitli bölgeleri (Gach et al., 2016).

(1: çıkan aort; 2: ana pulmoner arter ; 3: duktus arteriosus; 4: inen torasik aort ; 5: brakiosefalik arteriyel gövde ; 6: sol ortak karotis arteri ; 7: sol subklavyen arter; A: tipik bölge; B: preduktal form; C: postduktal form)

Yükselen aortun hipoplazisi, yenidoğan kalbinin sistematik dolaşımı destekleme kapasitesini önemli derecede kısıtlar. Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS) ile beraber görülür ve şiddetli seyredir. HLHS tedavi edilmezse ölüme neden olabilir (Saraf ve ark., 2019).

Pulmoner duktus arteriosus, doğumdan sonra kapanmayan duktus arteriosustan dolayı gelişir. Duktus arteriosus, fetüs gelişimi esnasında aort ile pulmoner arter arasında kan akışına olanak tanır. Fetal hayatta akciğer işlevini yerine tam getiremediğinden açık olması şart olan ductus arteriosus sayesinde sağ ventrikül kanının çoğu inen aortaya atılır. Doğumun ardından akciğerler çalışmaya başladığında, duktus arteriyozus işlevini yitirir ve kapanır. Genellikle ilk 24 saat içinde, en geç üç gün içinde işlevsel olarak kapanır. Kapanmadığı durumda patent duktus arteriyozus meydana gelir ve bu durum aort ile pulmoner arter arasında bir şanta sebep olur (Çil, 2006)



Şekil 2. 8. Pulmoner duktus arteriosusta kan akım yönü (Çil, 2006)

Kesintiye uğramış aort arkı, aortta ortaya çıkan bir patolojik varyasyondur. Bu varyasyonda aortun bir bölümü eksiktir ve bu durumda kan akışında kesintiye neden olur ve bu anormallik ciddi bir endişe teşkil eder. Kesintiye uğramış aort arkı yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilidir (Tchervenkov ve ark., 2005).

Pulmoner sekestrasyon, seyrek görülen bir anomalidir. Bu nadir akciğer hastalığı, embriyonik gelişim sırasında pulmoner arter hipoplazisinin, bozulmuş akciğer dokusunun bir kısmını oluşturması ve aortun bir dalı ile pulmoner arterin besleme alanının yer değiştirmesiyle meydana gelir. Aorttan gelen kanın oksijen içeriği pulmoner arterden gelen kandan belirgin şekilde farklı olduğundan, bu akciğer dokusu normal oksijenasyon sağlayamaz, bu da hipoplaziye yol açar ve akciğerin o kısmında fonksiyon kaybı olur (Y. Wang ve ark., 2024).

Aort duktus divertikülü, torasik aort dışarı doğru gelişimsel bir çıkıntı oluşturur ve genellikle diğer aort patolojileri ve yaralanmaları ile karıştırılır. Genellikle aortun anteromedial bölümünde, aort istmosunun bulunduğu bölgede yer alır. Aort duktus divertikülünün, travmatik psödoanevrizmalar, anevrizmalar veya aort içcikleri gibi diğer aort yaralanmalarından farkının belirlenmesi son derece önemlidir (Taifour ve ark., 2024).

2.2.6. Aort beslenmesi

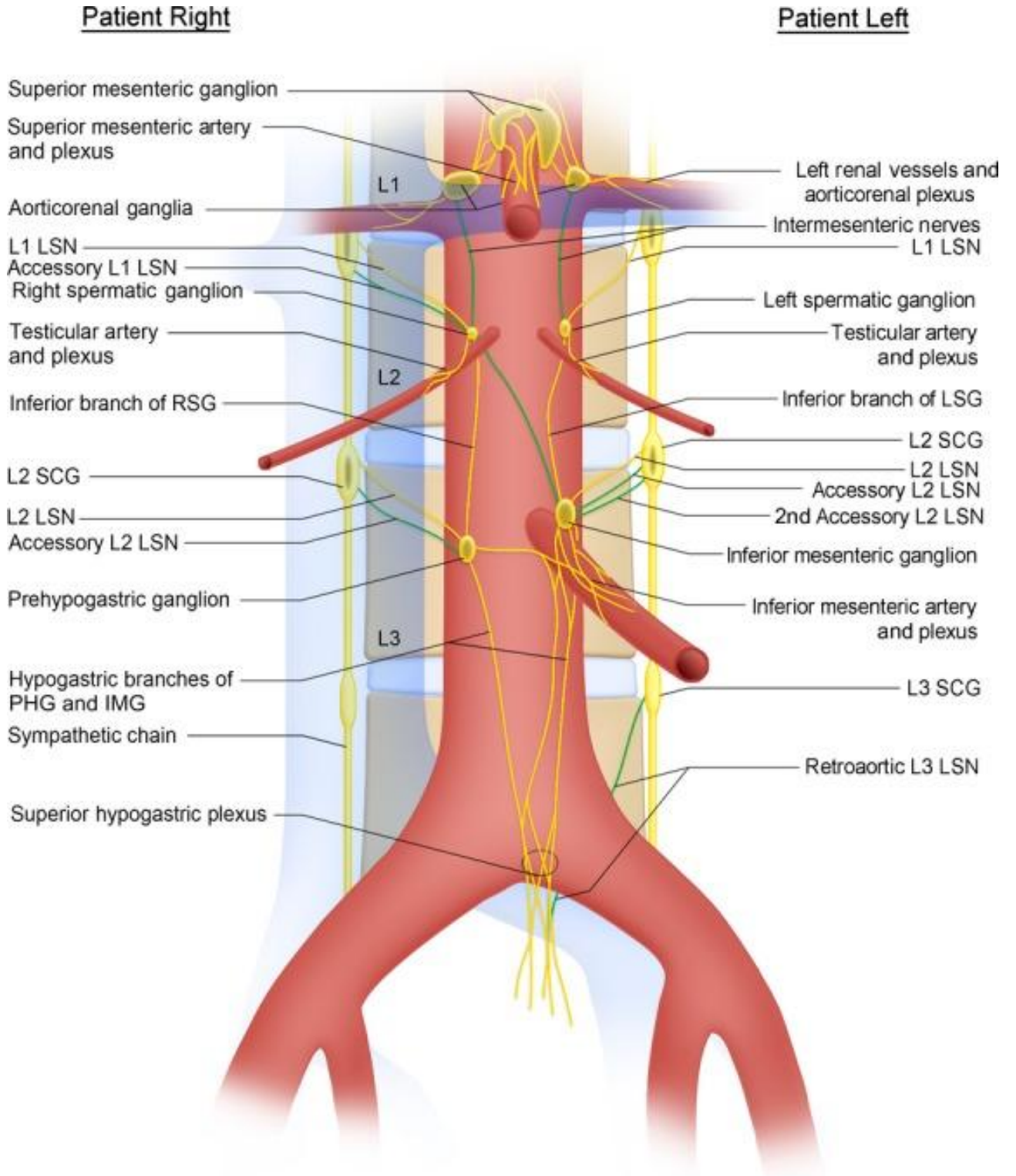
Aortun beslenmesi küçük damarlar olan vasa vasorum olarak adlandırılan damar ağları tarafından yapılır. Vasa vasorumlar, özellikle renal arterlerin üzerinde en yaygın şekilde görülür. Dolayısıyla abdominal aortta vasa vasorumların sayısının azalması, aort duvarlarında iltihaplanma ve oksidasyon oranlarının yükselmesiyle anevrizma oluşumunu tetikleyebilir. Lenfatik drenaj, vasküler beslenmeye paralel bir yol izler. Sisterna chyli, diyaframın aort boşluğunun hemen altında yer alır ve alt ekstremiteler ile karın bölgesinden gelen lenfatikleri toplar. Lenf, torasik kanaldan yukarıya doğru hareket eder (Chumachenko ve ark., 2023).

2.2.7. Aort innervasyonu

İlk olarak aort otonom sinir sisteminin bileşenleri tarafından uyarılır. Sempatik ve parasempatik sinirler, karın içine doğru ilerlerken aorta paralel bir yol takip eder. Bu sinirler, çölyak, üst mezenterik ve alt mezenterik gibi pleksusları ortaya çıkarır (Çorbacığlu, 2023).

Aort pleksusu, sol renal ven ile ortak iliak arterlerin çatallanması arasında aortun üzerinde uzanan simetrik olarak organize olmuş bir sinir ağından oluşur. Proksimal sinir pleksusu besleyen sinirler olarak adlandırılırken distal sinirler de dallar olarak adlandırılmaktadır. Lomber sempatik zincir ganglionlarının terminolojisi, bu ganglionların rami iletişimlerine göre adlandırılır. Birinci lomber (L1) sempatik zincir ganglionu, T12 ve L1 omurilik sinirleriyle iletişim kuran dalları tarafından meydana getirilir ve ikinci lomber (L2) sempatik zincir ganglionu, L1 ve L2 omurilik sinirlerine bağlanır (Beveridge ve ark., 2015).

Aortik pleksus, her zaman lomber splanchnik sinirler (LSN) aracılığıyla lomber sempatik zincirler tarafından sağlanır ve genellikle aortikorenal ile superior mezenterik ganglionlardan gelen intermezenterik sinirler de aortik pleksusu üst düzeyde uyarır. Mevcut bilgiler Şekil.2.9'da kapsamlı bir şekilde özetlenmiştir. Aortik pleksus, L1 ve L2 LSN tarafından sağlanan sol ve sağ kordları içerir ve üstünü örten inferior mezenterik pleksusa tutarlı projeksiyonlara sahip olması bakımından çift taraflı simetriktir. Aortik pleksusun sağ ve sol kordları, aortanın orta hattının hemen yanından başlayıp, sol renal venin biraz altından aşağı mezenterik pleksusa doğru uzanan uzunlamasına bir sinir koleksiyonu olarak tanımlanır ve burada üst hipogastrik pleksus ile birleşerek tüm aortu innerve ederler (Beveridge ve ark., 2015).



Şekil 2. 9. Aortik Sinir Ağı (Beveridge ve ark., 2015).

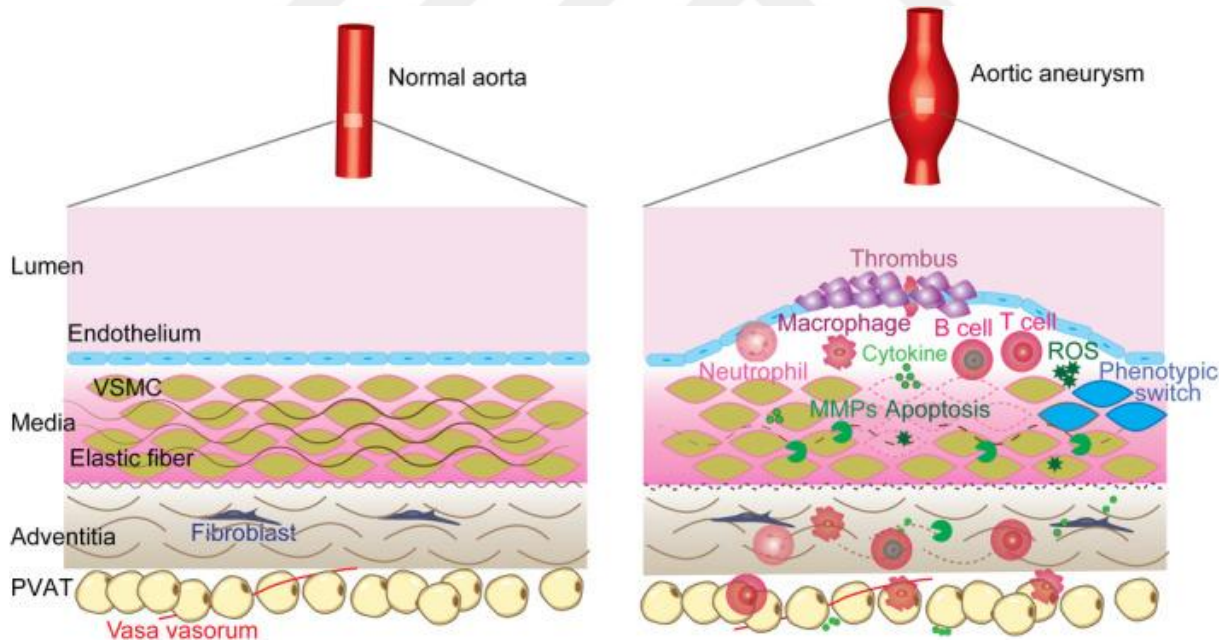
2.2.8. Aort hastalıkları

Aort hastalıkları aort anevrizmaları, aort koarktasyonu, aort diseksiyonu ve aterosklerotik gibi çeşitli patolojilerle bilinmektedir.

Aort anevrizmaları :

Aort anevrizması, aort çapının %50'den fazla kalıcı genişlemesi ile ortaya çıkan patolojik durumdur. Aterosklerozdan sonra en sık görülen ikinci aort hastalığı olup, genel ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer alır. Uzun bir süre semptom göstermeden ilerleyebilmesine rağmen, doku yırtılması durumunda ciddi kanamalara yol açarak yüksek ölüm oranıyla yaşamı tehdit edebilir (Bossone ve Eagle, 2021).

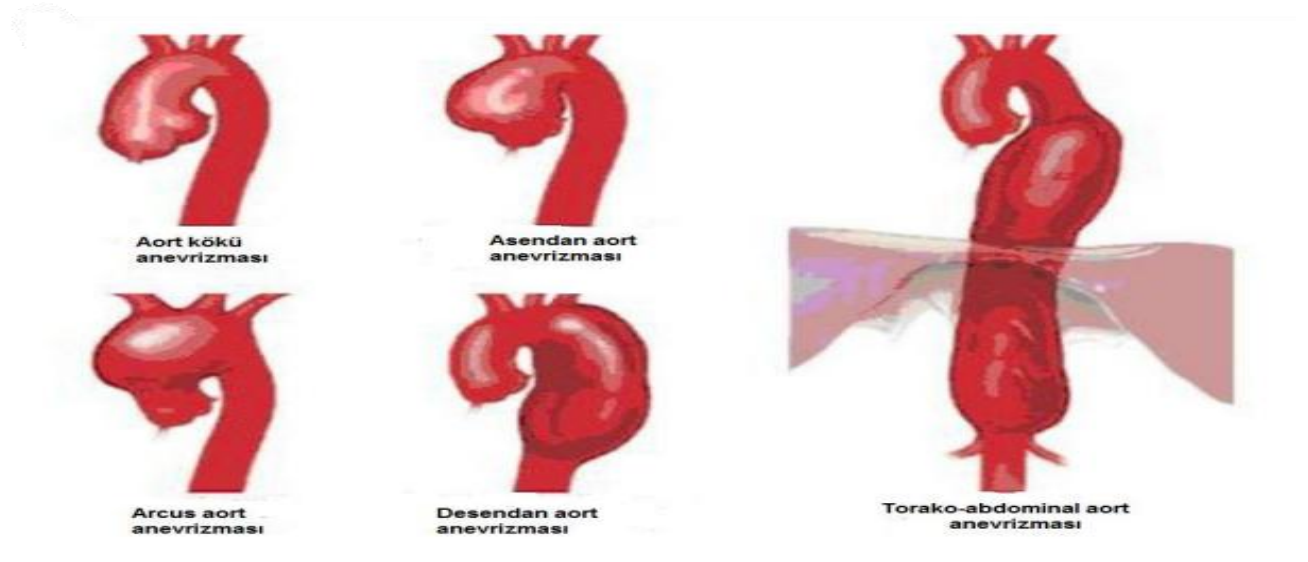
Aort, genel olarak iki ana bölüme ayrılır: torasik aort (aort kökü, ortaya çıkan aort, aort arkı ve inen torasik aort) ve abdominal aort (böbreküstü ve infrarenal aort). Aort anevrizmaları, torasik aortta (torasik aort anevrizması) ya da abdominal aortta (abdominal aort anevrizması) oluşabilir. Abdominal aort anevrizmaları, torasik aort anevrizmalarına kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek prevalansa sahiptir (Bossone ve Eagle, 2021).



Şekil 2. 10. Aort anevrizmalarının patogenezi (Lu ve ark., 2021).

Aort anevrizması, aort duvarının üç katmanda meydana gelen ilerleyici zayıflık sonucu gelişir. Aort diseksiyonu ise, intima ve media tabakalarının yırtılması ile oluşur ve bu durum, media ile adventisya arasına kanın girmesine sebep olur. Aort anevrizmasının patogenezi henüz tam anlamıyla çözülememiştir, ancak vasküler hastalıklar, vasküler düz kas hücrelerinde

kayıplar, ekstraselüler matrikste bozulma ve oksidatif stres gibi faktörlerin ön planda tutulduğu belirtilmiştir (Lu ve ark., 2021).



Şekil 2. 11 Aort anevrizmalarının sınıflandırılması (Lu ve ark., 2021)

Toraksik aort anevrizması (TAA), aortun bir veya birden fazla bölümünde bulunabilir. Genel olarak, TAA'ların yaklaşık %60'ı aort kökü ve o çıkan aortta görülürken, %40'ı inen aort ve %10'u ise her iki arkus veya torakoabdominal bölümlerde görülür (Isselbacher, 2005). TAA, çeşitli patolojik sebeplere bağlı olarak üç ana gruba ayrılır: inflamatuvar,degeneratif ve kalıtsal. Bununla birlikte TAA, farklı patolojik anomaliler sonucunda da görülebilir (Braverman, 2013).

İnvaziv olmayan yöntemler, TAA hastalarının tespitinde, anevrizma çapının belirlenmesinde, hastaların takibinde ve komplike durumların tespitinde kritik bir rol oynamaktadır. Transtoraksik ekokardiyografi, TAA izleminde kullanılır ve aort kökü, asendan aort, istmus bölgesi, inen aort ve proksimal abdominal aortun bazı bölümleri hakkında ayrıntılı görüntüler elde edilmesini sağlar. Ayrıca, TAA değerlendirmesinde yaygın olarak tercih edilen diğer izleme yöntemleri arasında CTA ve MRA da mevcuttur, bu analitik tekniklerin sınırlamalarını ortadan kaldırır (Mehrabı Nasab ve Athari, 2022).

AAA, aortun yırtılmasına yol açabilen ve ölüm riski taşıyan bir patolojik durumdur. AAA'nın en belirgin riskleri arasında sigara kullanımı, yaşın ileri seviyeleri ve erkek cinsiyet'tir (Golledge ve ark., 2006).

AAA oluşumu, tunika media ve adventisya tabakalarındaki elastin ve kolajen kaybı, medial düz kas hücrelerinde kayıp ve damar duvarının incilmesi ile görülür. Ayrıca lenfosit ve makrofajların damar duvarında infiltre olması bu durumu belirginleştirir. Ateroskleroz, anevrizmanın önemli bir faktörü olsa da, AAA'nın oluşumunu tetikleyen temel faktör değildir. Ateroskleroz, damar boyunca görülebilen bir hastalık olmasına rağmen, AAA yalnızca belirli damarlarda ve oluşumlarda görülür. Bununla birlikte, ateroskleroz esasen intimal bir hastalıkken, AAA medial ve adventisyal hastalık türüdür (Ailawadi ve ark., 2003). AAA'nın ortaya çıkmasında dört mekanizma olduğu belirtilmektedir. Bunlar: , biyokimyasal duvar stresi, aort duvarı bağ dokusunun proteolitik yıkımı, moleküler genetik, inflamasyon ve immün yanıtıdır (Ailawadi ve ark., 2003).

Aort anevrizmalarının oluşum ve gelişiminde etkili etiyolojik faktörleri şu şekildedir (Bonser ve ark., 2000) :

Kistik medial dejenerasyon : Aortun media tabakasındaki düz kas hücreleri elastin ve kolajen içerir. Yaşlanma süreciyle birlikte, aort duvarında bu bileşenlerde azalma yaşanır. Bu değişiklikler, aort duvarının özellikle medianın dayanıklılığını ve elastikliğini bozar, bu da duvarın zayıflamasına sebep olur. Zayıflama sonucunda ise belirli bölgelerde dilatasyon oluşumu görülür. Bu durum anevrizmanın oluşmasının temel nedeni olarak kabul edilir. Medial dejenerasyon etiyolojik olarak anevrizmaların başlangıç sebebi sayılabilir. Media tabakasındaki görülen bu doku kaybının sebepleri ise çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenler; primer (idiopatik) kistik medial nekroz, marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu (EDS), Loeys-Dietz sendromu, ailesel TAA sendromu, Turner sendromu, Noonan sendromu, Alagille sendromu, psödoksantoma elastikum, Menkes sendromu gibi durumlardır (Bonser ve ark., 2000).

Ateroskleroz : aortun en yaygın görülen hastalığıdır ve genellikle intima tabakasını etkiler. İntimadaki ileri düzeyde ateroskleroz, media tabakasındaki elastik yapıların ve düz kasların zarar görmesine yol açar. Aterosklerozun anevrizma oluşumundaki rolü, medial dejenerasyonun gelişimine katkı sağlamasıdır (Bonser ve ark., 2000).

Psödonanevrizmalar : Travmatik ya da post-enfeksiyöz kaynaklı nadir olarak postoperatif dönemde görülen bir durumdur. Aortun belirli katmanlarında görülür bu da diğer anevrizma çeşitlerinden farklıdır.

Biküspit aort kapak darlığı

Kronik aort diseksiyonu

Enfeksiyöz nedenler (aortitler)

Vaskülitler

Travmatik

Aort koarktasyonu :

Aort koarktasyonu, genellikle duktus arteriosus çevresinde meydana gelen konjenital bir anomalidir. 10.00 canlı doğumun dördünde rastlanılmaktadır. Rastlanılan vakalar genellikle konjenitaldir ve sonradan edinilmiş türü oldukça azdır. Sonradan edinilen koarktasyonların çoğunun nedeni ise aortun inflamatuvar hastalıklarıdır. Genellikle görülen semptomları burun kanaması, baş ağrısı ve aort diseksiyonlarının semptomlarıdır. Hastalar bu sebeplerle kliniklere başvurur. Radyolojik veya cerrahi bir tedavi için lezyonun boyutu ve anatomik yeri önemlidir (Oteyaka ve ark., 2023).

Aort diseksiyonu :

Aort diseksiyonu, aort duvarının intimal katmanında meydana gelen bir yırtılma sonucu, kanın aort mediasına sızmasıyla oluşur. Bu durum, intimal tabakanın dış katmanlardan ayrılmasına ve ana aort lümeni ile paralel olarak sahte bir lümen çıkışına yol açar. Aortun çıkan kısmı, aort diseksiyonunun en sık görülen bölgesi olarak belirtilmektedir (Ramandi ve ark., 2023).

2.3. Botulinum Toksin

Botulinum Toksini (Btx), Gram pozitif ve anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından üretilen karmaşık bir protein yapısına sahiptir (Erbguth, 2008). Çeşitli *C. botulinum* suşları geliştirilmiş olup, bu suşlar yedi farklı immünolojik serotip (A,B,C,D,E,G,F tipi) üretir ve Btx, çeşitli yardımcı proteinlerle bir kompleks halinde sunar. Terapötik tedaviler için en sık kullanılan preparatlar ise nörotoksin tipi A'dır (Scaglione, 2016).

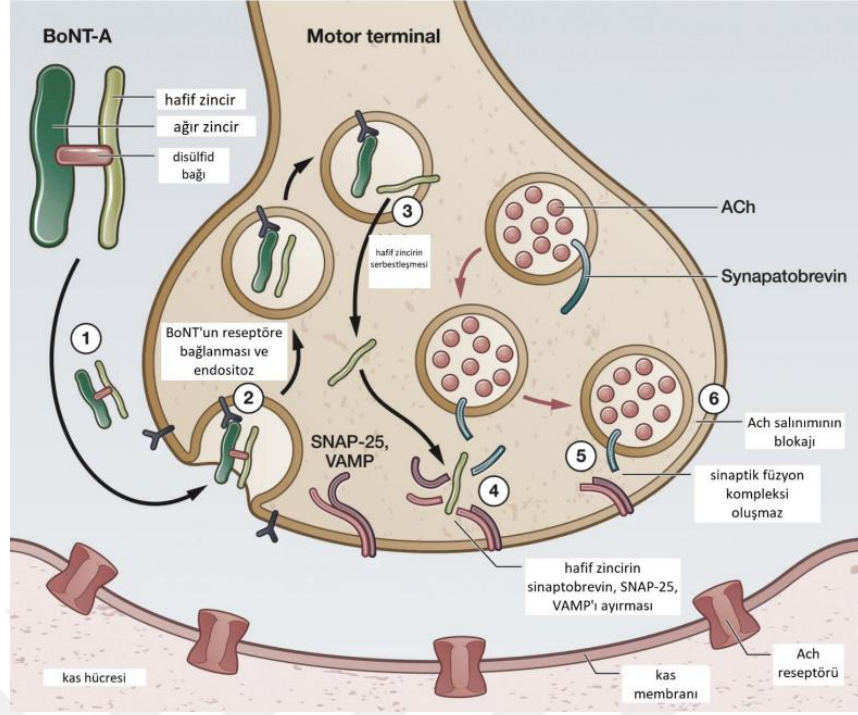
Botulinum Toksin A (Btx-A), nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını engelleyerek kas kasılmalarını güçlü bir şekilde baskılayan bir maddedir. Bu özelliği, özellikle blefarospazm ve şaşılık gibi fokal kasın aşırı derecede aktifleştirilmesi ile bilinen göz hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere, BOTOX adıyla bilinebilen bir formülasyonun

gelişimini sağlamıştır. Zamanla bu toksinin klinik uygulama alanları genişlemiştir (Scott, 1980).

Başlangıçta, bu toksinin ağrıyı azaltma mekanizmasının kas gevşemesi ve ardından gelen hipotansiyondan kaynaklandığı varsayılmıştır. Btx-A'nın işleviyle ilgili olarak, nörokimyasalların ve motor ve duyuşal sistemlerin proteinlerinin ekzositozunu inhibe etmek, sinir sisteminin proinflamatuvar hücrelerinin, nörotransmitterlerinin ve madde P, CGRP, glutamat gibi uyarıcı nöropeptitlerinin ekzositozunu azaltmak ve çözünür N-etilmaleimid duyarlı faktör bağlanma protein reseptörlerini (SNARE ((soluble NSF [N-ethyl maleimide-sensitive factor] attachment protein receptor))) inhibe etmek dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar önerilmiştir (Shaterian ve ark., 2022).

2.3.1. Botox etki mekanizması

Btx-A'nın temel etkisi, nöromüsküler kavşaktaki sinyallerin engellenmesidir. Bu süreçte asetilkolin salınımı engellenir ve impuls geçişi geçici olarak bloke olur. Botoks, enjeksiyonla yapıldıktan sonra nöromüsküler kavşağa gider ve burada yüksek afiniteli presinaptik reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma, reseptör aracılı endositoz yoluyla toksinin, sinir terminalinin girişini sağlar. Bileşen ağır ve hafif zincirler, disülfür bağı kırılmasıyla ayrışır ve çinko bağımlı endoproteaz (hafif zincir) sinir ucuna salınır. Sinir ucunda asetilkolinin salınımını sağlayan SNAP-25 (Sinaptozomal ilişkili protein 25) proteinini keser. Bu kesilme, asetilkolinin sinaptik yarığa salınmasını engeller ve bu da kasın uyarılmasını engeller. Botoxun etkisi ortalama 2-4 ay sürer; yeni aksonal filizlenmelerin büyümesiyle nöromüsküler ileti yeniden sağlanır, Btx-A etkisi kaybolur ve kas eski işlevlerini geri kazanır (Delibaş, 2022; Scaglione, 2016).



Şekil 2. 12. Botox'un etki mekanizması (Scaglione, 2016)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu tarafından 2024 tarihli ve 02 karar sayısı ile onaylanmıştır ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından 24YL18003 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Çalışmadaki bütün uygulamalar etik kurul protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için izole organ banyosu uygulamaları ve analizleri Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma için kullanılan 28 adet erişkin (250-300 gram ağırlığında) Wistar albino ırkı yetişkin erkek rat, KONÜDAM tarafından temin edilmiştir. Araştırma süreci boyunca bu hayvanların beslenmesi ve barınma koşulları, tüm cerrahi uygulamalar, ilaç enjeksiyonları ve doku alımları bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Ratlar, hareket etmeleri için yeterli alana sahip, sınırsız su ve yem erişimi olan konvansiyonel plastik kafeslerde beslenmiştir. Kafeslerin temizliği haftada bir yapılmış ve altlık olarak talaş kullanılmıştır. Ratlar, standart laboratuvar koşullarında, 12 saatlik gece/gündüz döngüsüne uygun olarak %45-55 nem seviyesinde ve 21-23°C oda sıcaklığında yaşamlarını sürdürmüştür.

Deneyde dört grup olacak ve her grupta 7'şer adet hayvan bulunacak şekilde dağılımları rastgele belirlenmiştir. Gruplar;

Grup 1 (Kontrol Grubu, n=7): İzole organ banyosu haznesinde bulunan aort halkasına fenilefrin (PE 10^{-6} M) uygulandı ve sadece serum fizyolojik verilerek normal aort kasılmaları kaydedilmiştir.

Grup 2 (0.1 mL Botox Grubu, n=7): İzole organ banyosu haznesinde bulunan aort halkasına fenilefrin (PE 10^{-6} M) uygulanmasının ardından 0,1ml'de 2 ünite doz olacak şekilde (flakon 5 mL serum fizyolojik %0,9 ile dilüe edildi) botox uygulanmıştır.

Grup 3 (0.2 mL Botox Grubu, n=7): İzole organ banyosu haznesinde buluna aort halkasına fenilefrin (PE 10^{-6} M) uygulanmasının ardından 0,2ml'de 4 ünite doz olacak şekilde (flakon 5 mL serum fizyolojik %0,9 ile dilüe edildi) botox uygulanmıştır.

Grup 4 (0.3 mL Botox Grubu, n=7): İzole organ banyosu haznesinde buluna aort halkasına fenilefrin (PE 10^{-6} M) uygulanmasının ardından 0,3ml'de 6 ünite doz (flakon 5 mL serum fizyolojik %0,9 ile dilüe edildi) botox uygulanmıştır.

Deney gruplarındaki tüm hayvanlardan aort alma işlemi sabah 09:00-10:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Hayvanlara ketamin/ xylazin (80mg/kg- 20mg/kg) anestezisi altında servikal dislokasyon uygulandı. Servikal dislokasyondan sonra inen torasik aorta hızlı bir şekilde izole edildi ve Krebs solüsyonu içerisine alındı.



Şekil 3. 1. Rat Aortu

3.1. İzole Organ Banyosu Sistemi

İzole organ banyosu in vitro koşullarda izole edilen dokuların canlılığını devam ettirebileceği temel koşulları içine alan bir sistem olarak tanımlanır. İzole organ banyosu sistemi: amplifikatör, hazneler, izometrik güç dönüştürücü, termostatlı dolaşım pompası, O₂-CO₂ karışım tüpü, kayıt ünitesi, sıvı ve gaz taşıma aparatlarını içerir.



Şekil 3. 2. İzole organ banyosu sistemi

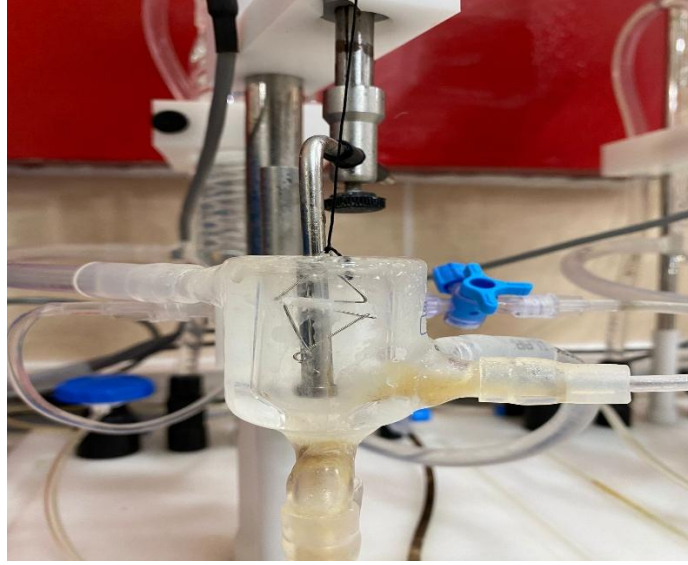
İzole organ banyosu sisteminde dokuların canlılığını koruyabilmesi için Krebs çözeltisi kullanılmaktadır. Krebs çözeltisi *in vivo* ortamdaki fizyolojik şartları *in vitro* ortamda da belli ölçülerde sağlayan bir çözeltidir. İçeriği düz kas hücrelerinin kasılabilirlik özelliklerini optimal düzeyde *in vitro* olarak sürdürebilmelerine imkân sağlamaktadır. Krebs-Henseleit çözeltisi, vücuttaki ekstraselüler sıvının iyonik kompozisyonunu ve pH'ını taklit edecek şekilde tasarlanmıştır. İzole edilmiş organlar bu solüsyona yerleştirildiğinde gerekli iyonları ve besinleri sağlayarak doku canlılığının ve işlevselliğinin korunmasına yardımcı olur. Deneylerde kullanılacak Krebs-Henseleit solüsyonunun içeriği olarak şöyledir:

Tablo 3 1. Krebs-Henseleit solüsyonu içeriği

NaCl	118 mM/L
KCl	4,7 mM/L
MgSO₄	1,2 mM/L
Glikoz	1,5 mM/L
CaCl₂	2,4 mM/L
KH₂PO₄	1,18 mM/L
NaHCO₃	15,8 mM/L
EDTA	0,016 mM/L

Krebs solüsyonu içerisindeki dokuların kan ve yağ dokusu artıklarının temizlenmesinden sonra aort 3-4 mm uzunluğunda halkalara bölündü. Halkalar transvers düzlemde, Krebs çözeltisi içeren, 37°C'de termoregüle edilen ve sürekli gazlandırılan (%95 O₂ ve %5 CO₂) izole organ banyosu kancalarına takılarak yerleştirildi. Gerim 1 gram olarak ayarlandı ve izometrik kasılmalar kaydedildi. Bu gerim düzeyi bütün örnekler için sabit tutuldu. Düzenekteki aort halkalarının kontraksiyonları, izometrik güç dönüştürücü ve amplifikatör bağlantısıyla bilgisayara aktarılmış ve böylece kasılmaların genlik ve frekansı monitörden takip edilerek kayıt altına alındı (BIOPAC MP36). Dokuların içinde bulunduğu Krebs solüsyonu 15 dakika ara ile yenilendi. Çalışmada elde edilecek bulgular tek yönlü varyans analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kasılmaların frekansı (10 dakikadaki kasılma sayısı) ve genliği (gr) aritmetik ortalama (AO)± standart hata (SH) şeklinde ifade edilmiştir.

Dokular asıldıktan sonra 15'er dakikalık periyodlarla 1 saat yıkanarak anestezik ajanların etkisinin azalması beklendi. Ardından izole organ banyosu haznelerine fenilefrin (PE 10⁻⁶ M) uygulandı ve her grupta da kasılmalar kaydedildi. Aort kesitlerinin PE verilmeden önceki ve verildikten sonraki 15, 30 ve 45. dakikalardaki elde edilen kasılma ve gevşeme yanıtları kaydedildi.



Şekil 3. 3. İzole Organ Haznesinde Aort

Grup 1 için izole organ banyosu haznesine yalnızca SF (%0,9 NaCl izotonik) verildi ve 10 dakikalık aralarla kasılmaları kaydedildi. Grup 2'ye 1 saatlik yıkama sonunda kasılmalar stabil hale gelince 100 ünite vakumla kurutulmuş Btx-A 5 ml %0,9 NaCl çözeltisi (SF) ile seyreltilerek 0.1 mL dozunda- 2 ünite Botox izole organ haznesine verildi ve 10'ar dakikalık aralarla kasılmaları kaydedildi. Grup 3'e aynı işlemler 0.2 mL- 4 ünite botox, Grup 4'e 0.3 mL- 6 ünite botox verme işlemi uygulanarak kasılmaları 10'ar dakikalık aralarla kaydedildi.

Kontraksiyonlar frekans ve gerim olarak izole organ banyosu sisteminde kayıt altına alındı. İstatistiksel analizler için Friedman testleri kullanıldı. Aort kesitlerinin uygulamalarla elde edilen kasılma veya gevşeme yanıtları kaydedildi.

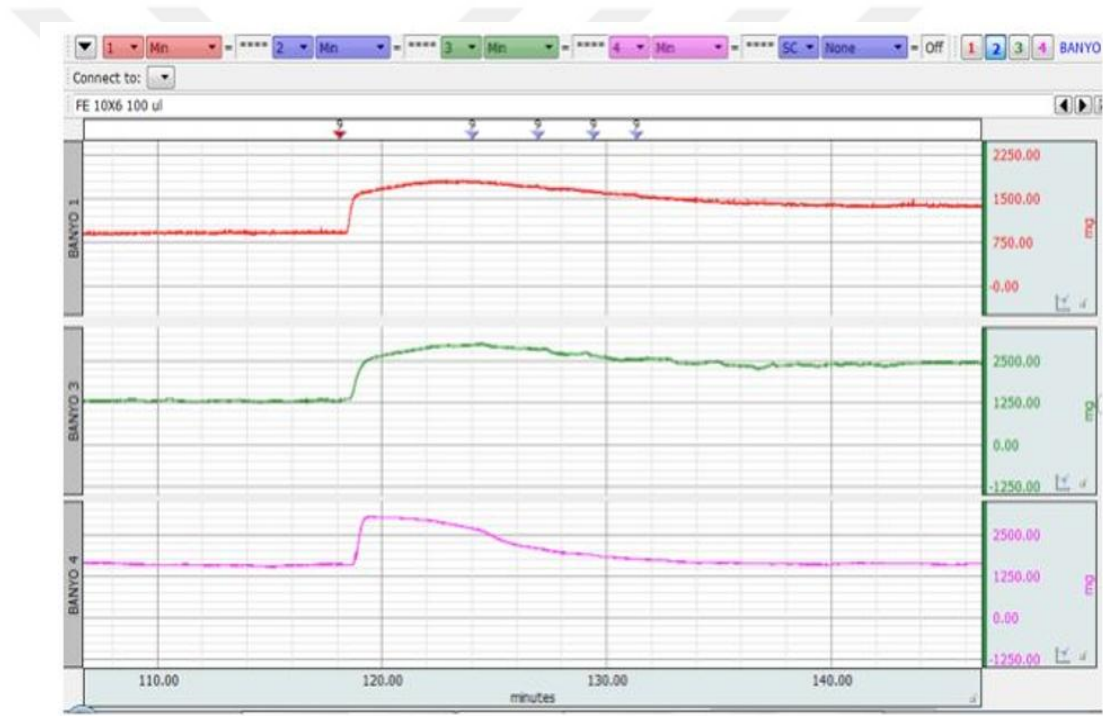


4.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 28 deney hayvanı dahil edilmiştir. Deney hayvanları 4 grup halinde incelenmiştir.

Grup 1 (Kontrol Grubu, n=7), Grup 2 (0,1 mL Botox Grubu, n=7), Grup 3 (0,2 mL Botox Grubu, n=7), Grup 4 (0,3 mL Botox Grubu, n=7) şeklinde gruplandırılmıştır.

Aorta ait bazal kasılma ortalama $1147,7 \pm$ gerim-mg olarak kaydedilmiştir. Fenilefrin 10^{-6} M doz uygulamasından sonra bu kasılma ortalama $2002,5 \pm$ gerim-mg'ye çıkmıştır. Daha sonra kasılmalar stabil hale gelince 100 ünite vakumla kurutulmuş Btx-A 5 ml %0,9 NaCL çözeltisi (SF) ile seyreltilerek dokuların bulunduğu izole organ haznesine enjekte edilmiştir.

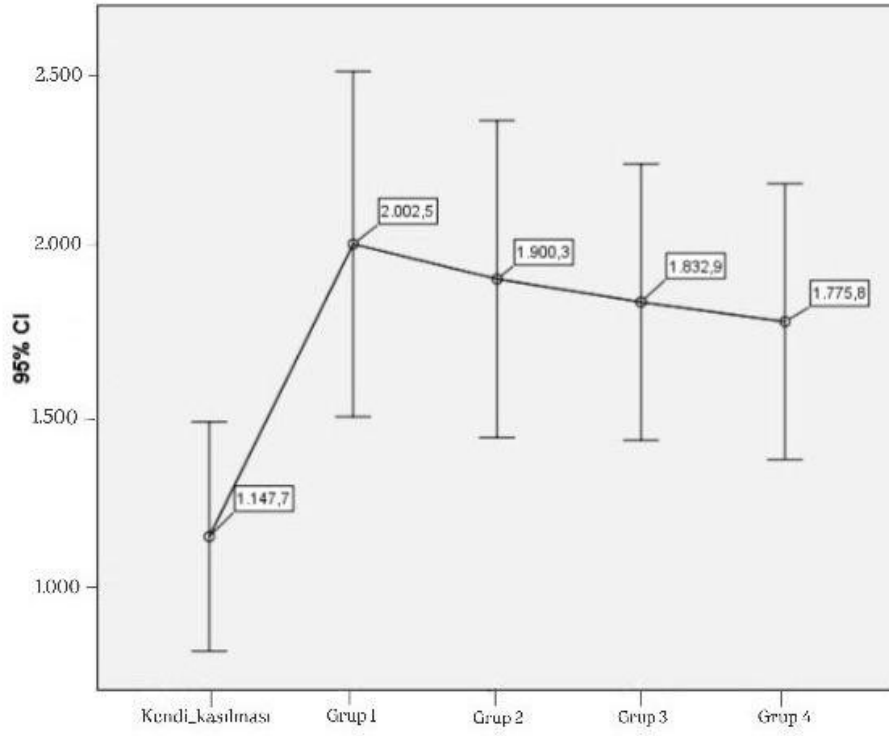


Şekil 4. 1. İzole Organ Banyosu Sisteminde Kasılma görüntüleri

Tablo 4 1. Aorta ait doza bağı kasılma gücü

Dozlar	Kasılma Gücü (gerim-mg)	P değeri
Kendi kasılması	1147,7 ±	(p<0.05)
Grup 1	2002,5 ±	
Grup 2	1900,3 ±	
Grup 3	1832,9 ±	
Grup 4	1775,8 ±	

Grup 2'ye 0,1 mL botox dozunun enjeksiyonu ile birlikte kasılma seviyeleri ortalama 1900,3± gerim-mg olarak kaydedilmiştir. Bu durum toksinin düşük dozda kasılma üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu, ancak inhibisyon sürecini başlattığını göstermektedir. Grup3'e 0,2 mL Botox dozunun enjeksiyonu ile kasılma seviyeleri 1832,9± gerim-mg olarak kaydedilmiştir. Bu inhibisyon etkisinin bir önceki doza kıyasla belirgin bir şekilde arttığını göstermektedir. Grup 4'e 0,3 mL Botox enjeksiyonu ile kasılma seviyelerinin 1775,8± gerim-mg kaydedilmiştir. Bu maksimum inhibisyon etkisine ulaşan dozdur ve kasılma değerleri başlangıçtaki spontan kasılmalara göre anlamlı bir azalma göstermiştir. (p<0,05).



Şekil 4. 2. Aort Gruplarının Botox'a Bağlı Kasılma Güçleri



5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, küresel ölçekte en yaygın ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu hastalıkların önemli bir bileşeni olan vasküler hastalıklar, damar duvarında meydana gelen adaptif ve maladaptif yeniden şekillenme süreçleriyle ilişkilidir. Vasküler yeniden şekillenme, hücre büyümesi, ölümü ve göçü gibi dinamik olayların yanı sıra damar duvarındaki ekstraselüler matriksin bozunması ve yeniden düzenlenmesini içeren aktif bir süreçtir. Bu süreçler, vasküler hastalıkların tedavisinde temel hedeflerden birini oluşturmaktadır (Lyle ve Taylor, 2019).

Aort, kardiyovasküler sistemin fizyolojisinde birden fazla önemli işlev üstlenen aktif bir damardır. Ventriküler kasılma sırasında oluşan pulsatil akışı tamponlamak, büyük ölçüde aortun elastikiyetine bağlıdır. Bu elastikiyet ve damar duvarının mukavemeti, aortun tüm bileşenlerinin uyum içinde çalışmasıyla sağlanır. Ancak, gerginliğin ve gerilebilirliğin azalmasına neden olan patolojik süreçler ile buna bağlı aort çapındaki artışlar, sistemik hastalıkların işareti olabilir. Aort çapında belirgin bir genişleme, damar duvarının zayıflamasına, anevrizmal genişlemelere ve diseksiyon riskinin artmasına yol açar. Bu tür durumların erken tanınması, hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması veya tamamen önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, hücresel ve moleküler düzeyde gerçekleşen patolojik süreçlerin aortun gerginliğini, gerilebilirliğini ve çapını nasıl etkilediğini anlamak, etkili tedavilerin geliştirilmesi için temel bir gerekliliktir (Belmont, 2023).

Btx, Clostridium botulinum adlı organizma tarafından üretilen bir ekzotoksindir. Btx-A, asetilkolin taşıyan veziküllerin taşınmasını engelleyerek sinir uçlarından asetilkolin salınımını durdurur ve kas kasılmasını önler. Bu mekanizma, nörotransmitterin sinaptik aralığa ulaşamamasına ve uzun süreli kas felcine yol açar (Setler, 2002). Ayrıca, Btx-A'nın Rho/Rho kinaz yollarıyla etkileşime geçtiği ve Rho kinazı inaktive ederek vasküler düz kas hücrelerinin kalsiyum duyarlılığını ve nitrik oksit sistemini doğrudan etkilediği bilinmektedir. Bu etkiler, düz kas hücrelerindeki daralmayı inhibe eder (McMurtry ve ark., 2010). Btx-A'nın etkisinin ardından, kas fonksiyonunun tamamen geri kazanılması 6 ay kadar sürebilir (Pathak ve ark., 2006). Btx-A hafif zincirinin, enjeksiyonun ardından hücre içinde aylarca katalitik aktivitesini sürdürdüğü görülmüştür. Bu durum, hücre içindeki lokalizasyonu, proteinazların erişiminin azalması ve/veya ubiquitinasyon sürecine olan etkilerle açıklanabilir. Ayrıca, bazı araştırmalar Btx-A hafif zincirinin, plazma membranındaki septinler gibi sitoskeletal

proteinlerle etkileşime girerek hücre içi bozunmaya karşı korunduğunu ortaya koymaktadır (Brin ve Burstein, 2023).

Btx-A, ticari olarak klinik kullanıma sunulmuş bir üründür. Çizgili ve düz kasları ilgilendiren çeşitli durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oftalmik rahatsızlıklar, hareket bozuklukları, kas spastisitesi, ağrı sendromları ve düz kasların aşırı aktivitesi gibi pek çok alanda etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır (Pirazzini ve ark., 2017).

In vitro çalışmalar, Btx-A'nın düz kas spazmlarını inhibe etmede etkili olduğunu göstermiştir (Burd ve ark., 2009). Düz kas üzerinde uzun süreli inhibisyonun etkileri incelendiğinde, araştırmalar özellikle damar kaynaklı bozukluklara yönelmiştir. Hayashi ve ark. (2014) yaptığı çalışmada, sıçanlarda femoral arterde kan akışında belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Hayashi ve ark., 2014). Schweizer ve ark. ise besleyici arterlere uygulanan Btx enjeksiyonunun, vasküler, doku, hücrel ve moleküler seviyelerde, artan kan akışı ve oksijen taşınımı sayesinde flep sağkalımını desteklediğini ortaya koymuştur (Schweizer ve ark., 2013).

Duman ve ark. (2019) koroner arter bypass greft ameliyatlarında kullanılan insan safen ven (SV) ve internal mamarian arter greftlerinde Btx-A ve papaverinin etkilerini incelemiş ve Btx-A'nın daha uzun süreli vazodilatör etkisi nedeniyle, özellikle ameliyat sonrası greft spazmını önlemede papaverine göre üstün bir ajan olabilme ihtimalini vurgulamıştır. Ayrıca Btx-A'nın uzun süreli etkisinin, greft spazmını önlemede potansiyel bir fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (Duman ve ark., 2022). Yine bir deneysel çalışmada Btx-A, sıçanların abdominal aortlarındaki arteriyel greft spazmının önlenmesi için papaverin ile karşılaştırılmıştır. Btx hem potasyum klorür (KCl) hem noradrenaline bağlı kasılmaları etkili bir şekilde inhibe etmiş ve bu etkiler, papaverine kıyasla daha uzun sürmüştür. Özellikle, Btx ile tedavi edilen aort halkalarında spazm önleme etkisi 120 dakika boyunca korunurken, papaverin için bu süre 60 dakikada kaybolmuştur. Bu toksin, miyozin hafif zincir fosforilasyonunu doğrudan engelleyerek arter düz kaslarının gevşemişini sağlar ve böylece hem spazmın önlenmesinde hem de spazmların giderilmesinde katkıda bulunabilir. (Murakami ve ark., 2009). Bu bulgular Btx'un koroner bypass cerrahisinde yeni bir farmakolojik ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Btx-A'nın kas üzerindeki etkisini incelemek için üroloji alanında yapılan bir çalışmada, Btx-A'nın intrakavernozal enjeksiyonu (ICI)'nin Erektile Disfonksiyon (ED) tedavisindeki

güvenlik profilini ve etkinliğini değerlendirdi. Sıçanlar üzerinde yapılan deneyde Btx-A grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir intrakavernozal basınç (ICP) ve dolayısıyla iyileştirilmiş ereksiyon fonksiyonu kaydedildi. Penis dokularının patolojik analizi, Btx-A grubunda kontrol grubuna kıyasla daha büyük sinüzoidal hacimlere doğru bir eğilim gösterdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu nedenle Btx-A'nın ICI'si güvenli ve etkili görünmektedir (Abou Zahr ve ark., 2022).

Btx-A'nın endotel bağımlılığını ve arteriyel vazokonstriksiyon üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmayı araştırmak için yapılan başka bir çalışmada hem tavşanlardan izole edilen arteriyel halkaları hem de insan mikrovasküler endotel hücreleri (HMEC-1) kullanılmıştır. Dokuların izole organ banyosunda kasılmaları kaydedilmiş ve Btx-A, endotel yokluğunda aortun dinlenme gerginliği üzerinde doğrudan bir etkiye sahip değilken endotel-intakt arterlerin kasılmasında konsantrasyona bağlı bir azalmaya neden olduğu görülmüş. Ayrıca Btx-A konsantrasyonu arttıkça, kasılma üzerindeki etkisinin azaldığı belirtilmiştir (Hu et al., 2019).

Bu çalışmanın bulguları, botoksun damar kontraksiyonları üzerinde belirgin bir inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Çalışma izole organ banyosu kullanılarak in vitro ortamda yapılmış olup, botulinum toksinin insan damarları üzerindeki etkilerini tam olarak yansıtmayabilir.

Gruplar arasında botoksun doza bağlı olarak aort halkalarında kasılma genliği ve frekansını azalttığına dair anlamlı farklar gözlenmiştir. Bu bulguların, botulinum toksinin asetilkolin salınımını engellediği bilinen mekanizmayla uyumlu olduğunu söylemek mümkündür. Botoksun bu etkisi, damar duvarlarındaki düz kaslarda gevşemeye neden olmuş ve bu da damar tonusu üzerinde doza bağlı bir azalma yaratmıştır.

Literatürde son yıllarda botulinum toksinin vasküler sistem üzerine etkilerine dair çalışmalar artmıştır. Botoksun asetilkolin salınımını baskılama özelliğinin, damar endotelinde nitrik oksit salınımını azaltarak damar gevşemesi üzerinde etkili olduğu öne sürülmüştür. Botoksun damar kontraksiyonları üzerindeki etkilerini daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, ilerleyen çalışmalarda farklı dozajlarla ve yöntemlerle yapılan araştırmaların birleştirilmesi gereklidir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada Btx-A'nın sıçan izole aortunda FE kaynaklı düz kas kontraksiyonuna etki ettiği tespit edilmiş ve botoksun doza bağlı olarak aort halkalarında kasılma genliği ve frekansını azalttığını göstermiştir. Bu etki botulinum toksinin asetilkolin salınımını engelleyerek düz kas tonusunu baskıladığı mekanizmayla uyumludur.

6.2. Öneriler

Elde edilen bulgular, botoksun hipertansiyon ve aort anevrizmaları gibi vasküler tonus ile ilişkili hastalıklarda potansiyel bir tedavi aracı olabileceğini işaret etmektedir. Ayrıca, botoksun bu etkisinin literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olması, bu toksinin kardiyovasküler sistem üzerinde daha geniş klinik uygulamalar için araştırılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, in vitro ortamda elde edilen bu sonuçların klinik uygulamalara uyarlanabilirliğini artırmak için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Uzun dönem güvenlik ve etkinlik profillerinin değerlendirilmesi, botulinum toksinin gelecekteki terapötik kullanımlarını daha iyi anlamamıza olanak sağlayacaktır.



7.KAYNAKLAR

- Abou Zahr, R., Bou Kheir, G., Mjaess, G., Jabbour, T., Chalhoub, et al. (2022). Intra-Cavernosal Injection of Botulinum Toxin in the Treatment of Erectile Dysfunction: a Systematic Review and Meta-Analysis. In *Urology* (Vol. 170, pp. 5–13). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.08.039>
- Ahlqvist, E., Prasad, R. B., & Groop, L. (2020). Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes*, 69(10), 2086–2093. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0001>
- Ailawadi, G., Eliason, J. L., & Upchurch, G. R. (2003). Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. In *Journal of Vascular Surgery* (Vol. 38, Issue 3, pp. 584–588). Mosby Inc. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)00324-0](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00324-0)
- Alloubani, A., Nimer, R., & Samara, R. (2020). Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Current Cardiology Reviews*, 17(6). <https://doi.org/10.2174/1573403x16999201210200342>
- Ambrose, J. A., & Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 43, Issue 10, pp. 1731–1737). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.047>
- Bauer, U. E., Briss, P. A., Goodman, R. A., & Bowman, B. A. (2014). Prevention of chronic disease in the 21st century: Elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. In *The Lancet* (Vol. 384, Issue 9937, pp. 45–52). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60648-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60648-6)
- Beckman, J. A. (2023). 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/ American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.
- Belmont, J. W. (2023). Genetic Epidemiology Highlights the Role of Aortic Strain and Distensibility in Cardiovascular Disease. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 81, Issue 14, pp. 1336–1338). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.019>
- Bennett, M. R. (2002). Apoptosis In The Cardiovascular System. www.heartjnl.com
- Beveridge, T. S., Johnson, M., Power, A., Power, N. E., & Allman, B. L. (2015). Anatomy of the nerves and ganglia of the aortic plexus in males. *Journal of Anatomy*, 226(1), 93–103. <https://doi.org/10.1111/joa.12251>
- Bonser, R. S., Pagano, D., Lewis, M. E., Rooney, S. J., et al. (2000). Clinical and patho-anatomical factors affecting expansion of thoracic aortic aneurysms. In *Heart* (Vol. 84). www.heartjnl.com
- Bossone, E., & Eagle, K. A. (2021). Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 18, Issue 5, pp. 331–348). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00472-6>
- Bozdoğan, R. F. (2023). Evar Yapılan Abdominal Aort Anevrizmalarında Preoperatif Morfolojiye Göre Orta ve Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi.
- Braverman, A. C. (2013). Medical management of thoracic aortic aneurysm disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.062>
- Brin, M. F., & Burstein, R. (2023). Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. *Medicine (United States)*, 102, E32372. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032372>
- Brunham, L. R., Lonn, E., & Mehta, S. R. (2024). Dyslipidemia and the Current State of Cardiovascular Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Effect of Lipid Lowering. In *Canadian Journal of Cardiology* (Vol. 40, Issue 8, pp. S4–S12). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.04.017>
- Bulut, Ö., & Demirag, M. K. (2013). Abdominal aort anevrizmalarının endovasküler ve açık cerrahi tamiri sonrası kısa ve orta dönem yaşam kalitesi ve sonuçları. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 21(3), 639–645. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7581>
- Burd, I. D., Ness, A., Dimuzio, P., Ren, G. Y., & Tulenko, T. N. (2009). Clostridium botulinum toxin inhibits contractility in pregnant human myometrium in vitro. *Reproductive Sciences*, 16(10), 1001–1004. <https://doi.org/10.1177/1933719109340442>
- Chumachenko, P. V., Ivanova, A. G., Bagheri Ekta, M., Omelchenko, A. V., Sukhorukov, V. N., et al. (2023). Condition “Vasa Vasorum” in Patients with Thoracic Aortic Aneurysm. *Journal of Clinical Medicine*,

12(10). <https://doi.org/10.3390/jcm12103578>

- Çil, E. (2006). Yenidoğan ve Prematürlerde Patent Duktus Arteriyozus.
- Collins, J. A., Munoz, J. V., Patel, T. R., Loukas, M., & Tubbs, R. S. (2014). The anatomy of the aging aorta. In *Clinical Anatomy* (Vol. 27, Issue 3, pp. 463–466). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ca.22384>
- Çorbacıoğlu, Y. (2023). Abdominal Aorta Yönelik Açık Cerrahi Veya Endovasküler Tedavi Uygulanan Ve Yeniden Girişim Gerektiren Hastaların Sonuçlarının Kritik Analizi.
- Delibaş, M. U. (2022). Erişkin erkek ratlarda botox uygulanan gastrocnemius kasının stereolojik ve immunohistokimyasal olarak incelenmesi.
- Di Lenarda, F., Balestrucci, A., Terzi, R., Lopes, P., Ciliberti, G., et al. (2024). Coronary Artery Disease, Family History, and Screening Perspectives: An Up-to-Date Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Issue 19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13195833>
- Dingemans, K. P., Teeling, P., Lagendijk, J. H., & Becker, A. E. (2000). Extracellular Matrix of the Human Aortic Media: An Ultrastructural Histochemical and Immunohistochemical Study of the Adult Aortic Media. In *Anat Rec* (Vol. 258).
- Drexler, M., Erbel, R., Müller, U., Wittlich, N., Mohr-Kahaly, S., & Meyer, J. (1990). Measurement of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography. *The American Journal of Cardiology*, 65(22), 1491–1496. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)91361-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91361-9)
- Dülek, H., Tuzcular Vural, Z., & Gönenç, I. (2018). Risk Factors in Cardiovascular Diseases. *The Journal of Turkish Family Physician*, 9(2), 53–58. <https://doi.org/10.15511/tjtfp.18.00253>
- Duman, I., Tanyeli, Ö., Dereli, Y., Oltulu, P., Toy, H., & Sahin, A. S. (2022). The effects of botulinum toxin A and papaverine on human saphenous vein and internal mammary artery grafts: an in vitro study. *Archives of Medical Science*, 18(6), 1607–1616. <https://doi.org/10.5114/aoms/110157>
- Dünya Sağlık Örgütü. (2017). Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri. <http://www.euro.who.int/pubrequest>
- El-Hamamsy, I., & Yacoub, M. H. (2009). Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 6, Issue 12, pp. 771–786). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.191>
- Erbguth, F. J. (2008). From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 115, Issue 4, pp. 559–565). <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>
- Fang, Z. M., Feng, X., Chen, Y., Luo, H., Jiang, D. S., & Yi, X. (2022). Targeting autophagy in aortic aneurysm and dissection. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 153). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113547>
- Farham, F., Onan, D., & Martelletti, P. (2024). Non-Migraine Head Pain and Botulinum Toxin. In *Toxins* (Vol. 16, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/toxins16100431>
- Feller, I., Woodburne, R., & PH.D. (1961). *Surgical Anatomy of the Abdominal Aorta*.
- Filiz, H. F. (2024). Yeni Hipertansiyon Tanısı Almış Hastalarda VAT/SAT Oranının DİPPER/NON DİPPER Hipertansiyon ve Aortik Elastik Parametreleri İle İlişkisi.
- Gach, P., Dabadie, A., Sorensen, C., Quarello, E., Bonello, B., et al. (2016). Multimodality imaging of aortic coarctation: From the fetus to the adolescent. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 97(5), 581–590. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.03.006>
- Gögen, S. (2011). Avrupa Birliği ve Türkiye'nin Kalp Sağlığı Politikaları. In *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* (Vol. 39, Issue 3, pp. 248–253). <https://doi.org/10.5543/TKDA.2011.01214>
- Gökdoğan, M. (2023). Proksimal Aort Cerrahisinde İnnominate Arter Kanülasyonu.
- Golledge, J., Muller, J., Daugherty, A., & Norman, P. (2006). Abdominal aortic aneurysm: Pathogenesis and implications for management. In *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (Vol. 26, Issue 12, pp. 2605–2613). <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb>
- Golledge, J., Thanigaimani, S., Powell, J. T., & Tsao, P. S. (2023). Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm. In *European Heart Journal* (Vol. 44, Issue 29, pp. 2682–2697). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad386>

- Gülel, O. (2013). Kardiyovasküler risk faktörleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(s3), S107–S116. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s3.003>
- Haidar, A., & Horwich, T. (2023). Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Disease. In *Current Cardiology Reports* (Vol. 25, Issue 11, pp. 1565–1571). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01975-7>
- Hayashi, M., Shimizu, Y., Sato, M., Yokoyama, T., & Yosimoto, S. (2014). Changes in the blood flow of the femoral artery by botulinum toxin a in rats. *Annals of Plastic Surgery*, 73(1), 98–101. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31826eabe3>
- Hu, L., Feng, Y., Liu, W., Jin, L., & Nie, Z. (2019). Botulinum toxin type A suppresses arterial vasoconstriction by regulating calcium sensitization and the endothelium-dependent endothelial nitric oxide synthase/soluble guanylyl cyclase/cyclic guanosine monophosphate pathway: An in vitro study. *Experimental Biology and Medicine*, 244(16), 1475–1484. <https://doi.org/10.1177/1535370219878143>
- Holloway, B. J., Rosewarne, D., & Jones, R. G. (2011). Imaging of thoracic aortic disease. *British Journal of Radiology*, 84(SPEC. ISSUE 3). <https://doi.org/10.1259/bjr/30655825>
- Ishida, M., Sakai, C., Kobayashi, Y., & Ishida, T. (2024). Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. In *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (Vol. 31, Issue 3, pp. 189–200). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22015>
- Isselbacher, E. M. (2005). Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *In Circulation* (Vol. 111, Issue 6, pp. 816–828). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D. T., LeFevre, M. L., MacKenzie, T. D., Ogedegbe, O., Smith, S. C., Svetkey, L. P., Taler, S. J., Townsend, R. R., Wright, J. T., Narva, A. S., & Ortiz, E. (2014). 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *In JAMA* (Vol. 311, Issue 5, pp. 507–520). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- Karakoç Kumsar, A., & Yılmaz, Taşkın, F. (2017). Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörlerinden Korunmada Hemşirenin Rolü. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. <https://doi.org/10.26453/otjhs.338014>
- Karakuş, Ü. N. (2023). Hipertansiyonu Olan Hastalarda Kardiyovasküler Hastalık Risk Farkındalığı Ve Tedaviye Uyumunun Değerlendirilmesi.
- Kassab, G. S. (2006). Biomechanics of the cardiovascular system: The aorta as an illustratory example. *In Journal of the Royal Society Interface* (Vol. 3, Issue 11, pp. 719–740). Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rsif.2006.0138>
- Kau, T., Sinzig, M., Gasser, J., Lesnik, G., Rabitsch, E., et al. (2007). Aortic development and anomalies. *In Seminars in Interventional Radiology* (Vol. 24, Issue 2, pp. 141–152). <https://doi.org/10.1055/s-2007-980040>
- Kaur, R., Kaur, M., & Singh, J. (2018). Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies. *In Cardiovascular Diabetology* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
- Kim, Y. Y., Andrade, L., & Cook, S. C. (2020). Aortic Coarctation. In *Cardiology Clinics* (Vol. 38, Issue 3, pp. 337–351). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.04.003>
- Komutrattananont, P., Mahakkanukrauh, P., & Das, S. (2019). Morphology of the human aorta and age-related changes: Anatomical facts. *In Anatomy and Cell Biology* (Vol. 52, Issue 2, pp. 109–114). Korean Association of Anatomists. <https://doi.org/10.5115/acb.2019.52.2.109>
- Korsager Larsen, M., & Matchkov, V. V. (2016). Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 52, Issue 1, pp. 19–27). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2016.01.005>
- Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 20, pp. 1–24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
- Liu, B., David, X., Granville, J., Gollidge, J., & Kassiri, Z. (2020). Pathogenic mechanisms and the potential of drug therapies for aortic aneurysm. REVIEW *Vascular Biology and Microcirculation Am J Physiol Heart*

Circ Physiol, 318, 652–670. <https://doi.org/10.1152/ajp>

- Loukas, M., Bilinsky, E., Bilinsky, S., Blaak, C., Tubbs, R. S., & Anderson, R. H. (2014). The anatomy of the aortic root. In *Clinical Anatomy* (Vol. 27, Issue 5, pp. 748–756). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ca.22295>
- Lu, H., Du, W., Ren, L., Hamblin, M. H., Becker, R. C., Chen, Y. E., & Fan, Y. (2021). Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 10, Issue 24). American Heart Association Inc. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023601>
- Lyle, A. N., & Taylor, W. R. (2019). The pathophysiological basis of vascular disease. In *Laboratory Investigation* (Vol. 99, Issue 3, pp. 284–289). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0192-2>
- Márquez-Sánchez, A. C., & Koltsova, E. K. (2022). Immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.989933>
- Mayet, J., & Hughes, A. (2003). Cardiac And Vascular Pathophysiology In Hypertension. www.heartjnl.com
- McMurtry, I. F., Abe, K., Ota, H., Fagan, K. A., & Oka, M. (2010). Rho kinase-mediated vasoconstriction in pulmonary hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 661, 299–308. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-500-2_19
- Mehrabi Nasab, E., & Athari, S. S. (2022). The prevalence of thoracic aorta aneurysm as an important cardiovascular disease in the general population. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01767-0>
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 16, Issue 4, pp. 223–237). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Mizan, G. S. (2021). Üniversite Öğrencilerinin Kalp Damar Hastalıkları Risk Faktörleri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Ve Farkındalıklarının Değerlendirilmesi.
- Murakami, E., Iwata, H., Imaizumi, M., & Takemura, H. (2009). Prevention of arterial graft spasm by botulinum toxin: An in-vitro experiment. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 9(3), 395–398. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.207076>
- Niwa, K., Perloff, J. K., Bhuta, S. M., Laks, H., Drinkwater, D. C., Child, J. S., & Miner, P. D. (2001). Structural Abnormalities of Great Arterial Walls in Congenital Heart Disease Light and Electron Microscopic Analyses. <http://www.circulationaha.org>
- Oskroba, A., Bartusik-Aebischer, D., Myśliwiec, A., Dynarowicz, K., Cieślak, G., et al. (2024). Photodynamic Therapy and Cardiovascular Diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25052974>
- Oteyaka, E., Kuguoglu, O. E., Sari, G., Basunlu, M. T., Dogan, M. S., et al. (2023). Ascending Aortic Coarctation — an Atypical Location in a Non-Takayasu Arteritis Female Patient. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 38(4). <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2022-0268>
- Özüm Tan, N. (2024). Kocaeli Üniversitesi Öğrencilerinin Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Ve Farkındalıklarının Değerlendirilmesi.
- Pathak, M. S., Nguyen, H. T., Graham, H. K., Moore, A. P., Tri Phuong Hospital, N., et al. (2006). Management of spasticity in adults: practical application of botulinum toxin.
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. In *Pharmacological Reviews* (Vol. 69, Issue 2, pp. 200–235). American Society for Pharmacology and Experimental Therapy. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., & Eckel, R. H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. In *Circulation* (Vol. 113, Issue 6, pp. 898–918). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>
- Quintana, R. A., & Taylor, W. R. (2019). Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation. In *Circulation Research* (Vol. 124, Issue 4, pp. 607–618). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313187>

- Ramandi, A., Akbarzadeh, M. A., Khareshi, I., & Khalilian, M. R. (2023). Aortic dissection and Covid-19; a comprehensive systematic review. *In Current Problems in Cardiology* (Vol. 48, Issue 6). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101129>
- Rawson, A. M., Dempster, A. W., Humphreys, C. M., & Minton, N. P. (2023). Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*. *In Virulence* (Vol. 14, Issue 1). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2205251>
- Rodgers, J. L., Jones, J., Bolleddu, S. I., Vanthenapalli, S., Rodgers, L., et al. (2019). Cardiovascular risks associated with gender and aging. *In Journal of Cardiovascular Development and Disease* (Vol. 6, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>
- Rogers, I. S., Massaro, J. M., Truong, Q. A., Mahabadi, A. A., Kriegel, M. F., et al. (2013). Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the framingham heart study). *American Journal of Cardiology*, 111(10), 1510–1516. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.306>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *In Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 76, Issue 25, pp. 2982–3021). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Saraf, A., Book, W. M., Nelson, T. J., & Xu, C. (2019). Hypoplastic left heart syndrome: From bedside to bench and back. *In Journal of Molecular and Cellular Cardiology* (Vol. 135, pp. 109–118). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.08.005>
- Scaglione, F. (2016). Conversion Ratio Between Botox®, Dysport®, And Xeomin® in Clinical Practice. *In Toxins* (Vol. 8, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/toxins8030065>
- Schweizer, D. F., Schweizer, R., Zhang, S., Kamat, P., Contaldo, C., Rieben, R., Eberli, D., Giovanoli, P., Erni, D., & Plock, J. A. (2013). Botulinum toxin A and B raise blood flow and increase survival of critically ischemic skin flaps. *Journal of Surgical Research*, 184(2), 1205–1213. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.004>
- Scott, A. B. (1980). Botulinum Toxin Injection into Extraocular Muscles as an Alternative to Strabismus Surgery. *Ophthalmology*, 87(10), 1044–1049. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(80\)35127-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(80)35127-0)
- Setler, P. E. (2002). Therapeutic Use of Botulinum Toxins: Background and History.
- Shaterian, N., Shaterian, N., Ghanaatpisheh, A., Abbasi, F., Daniali, S., et al. (2022). Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review. *In Pain Research and Management* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/3284446>
- Smith, C. J., & Fischer, T. H. (2001). of North Carolina at Chapel Hill, 350 Old South Fayette6ille Rd. *In Atherosclerosis* (Vol. 158). www.elsevier.com/locate/atherosclerosis
- Snell-Bergeon, J. K., & Wadwa, R. P. (2012). Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 14(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0031>
- Sugimoto, N., Horiguchi, A. H. Y., & Matsuda, M. (1997). Botulinolysin, A Thiol-activated Hemolysin Produced by *Clostridium Botulinum*, Inhibits Endothelium-Dependent Relaxation of Rat Aortic Ring. *In Toxin* (Vol. 35, Issue I).
- Taifour, H., Eid, F., Sheikha, M. A., & Hoefen, R. J. (2024). Aortic Ductus Diverticulum Mimicking Aortic Dissection: A Case Of Diagnostic Ambiguity In Transthoracic Echocardiography. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 11(1). https://doi.org/10.12890/2023_004183
- Tchervenkov, C. I., Jacobs, J. P., Sharma, K., & Ungerleider, R. M. (2005). Interrupted aortic arch: Surgical decision making. *Pediatric Cardiac Surgery Annual*, 8(1), 92–102. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2005.01.023>
- Tekin, M. (2024). Tip 2 Diyabetli Hastalarda Nabız Dalga Hızı, Kardiyovasküler Hastalık Riski ve Visseral Adipozite İndeksi İle Trimetilamin-N-Oksit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.
- Thiriet, M. (1977). *Cardiovascular disease: An Introduction*. *Comprehensive Therapy*, 3(8), 7–9. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89315-0_1

- Tok, B. (2023). Rüptüre Aort Anevrizmalarında Endovasküler Onarım (Evar) ve Açık Cerrahi Onarıma Toplu Bakış.
- Tripathy, D., Merovci, A., Basu, R., Abdul-Ghani, M., & Defronzo, R. A. (2019). Mild Physiologic Hyperglycemia Induces Hepatic Insulin Resistance in Healthy Normal Glucose-Tolerant Participants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(7), 2842–2850. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02304>
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2022). *HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*. www.temd.org.tr
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2015). TÜRKİYE KALP VE DAMAR HASTALIKLARI ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI. www.thsk.saglik.gov.tr
- Wang, Y., Ma, G., Rao, N., Liu, M., Liao, J., & Wang, Q. (2024). Pulmonary sequestration associated with pulmonary actinomycosis: A case report and literature review. *Medicine*, 103(40), e39981. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000039981>
- Wang, Z., Kaplan, R. C., Burk, R. D., & Qi, Q. (2024). The Oral Microbiota, Microbial Metabolites, and Immuno-Inflammatory Mechanisms in Cardiovascular Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 22). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms252212337>
- Weinberg, P. (2006). Aortic arch anomalies. In *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (Vol. 8, Issue 4, pp. 633–643). <https://doi.org/10.1080/10976640600713756>
- Wren, C., Reinhardt, Z., & Khawaja, K. (2008). Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 93(1). <https://doi.org/10.1136/adc.2007.119032>
- Zengin, F. (2019). Bireylerde Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Bilgi Düzeyi İle Kardiyovasküler Hastalık Riski Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

8.EKLER

8.1. EK 1 Etik kurul kararı



Prof. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ

Başkan