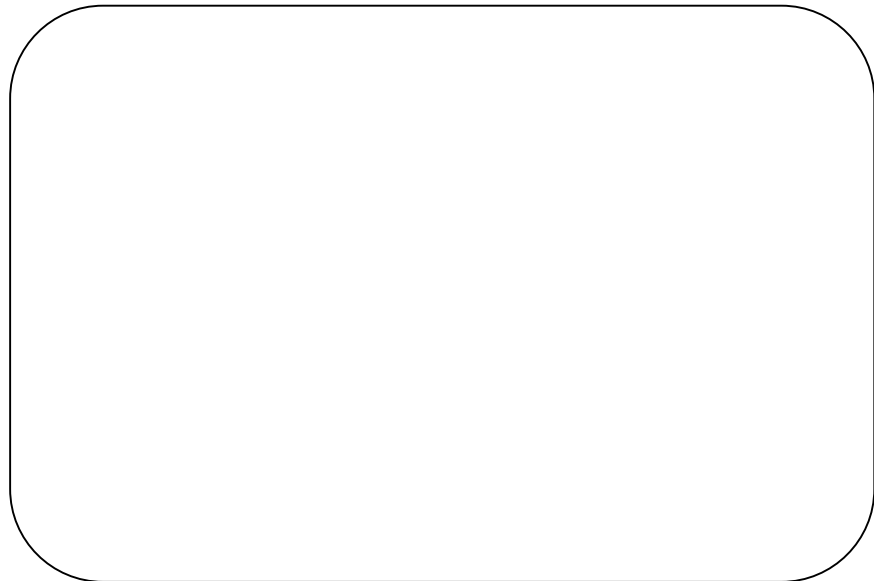




**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**QUERCETİN'İN KOLON ANASTOMOZU
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Ali KILINÇARSLAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Coşkun POLAT

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALİ

AFYONKARAHİSAR 2009

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

**QUERCETİN'İN KOLON ANASTOMOZU
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Ali KILINÇARSLAN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Coşkun POLAT**

AFYONKARAHİSAR 2009

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

Tez Başlığı : Quercetin'in Kolon Anastomozu Üzerine Etkileri
Tezi Hazırlayan : Araş. Gör. Dr. Ali KILINÇARSLAN
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :

İşbu çalışma jürimiz tarafından GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Prof. Dr. Yüksel ARIKAN

ÜYE
Doç. Dr. Gökhan AKBULUT

ÜYE
Doç. Dr. Coşkun POLAT

O N A Y

D E K A N

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve eğitimimizde büyük emekleri olan, değerli hocalarım Genel Cerrahi Anabilim Dalı eski başkanı Prof. Dr. Osman Nuri DİLEK'e, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yüksel ARIKAN'a, Doç. Dr. Gökhan AKBULUT'a, Doç. Dr. Coşkun POLAT'a, Doç. Dr. Sezgin YILMAZ'a ve Doç. Dr. Dursun Ali ŞAHİN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında katkılarından ve desteğinden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Coşkun POLAT'a ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Çiğdem TOKYOL'a ve Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Ali KILINÇARSLAN

AFYONKARAHİSAR 2009

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ VE AMAÇ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLON ANATOMİSİ	4
2.1.1. ÇEKUM	4
2.1.2. ÇIKAN KOLON	4
2.1.3. TRANSVERS KOLON	4
2.1.4. İNEN KOLON	5
2.1.5. SİGMOİD KOLON	5
2.1.6. REKTUM VE ANAL KANAL	5
2.1.7. ARTERYEL DOLAŞIM	7
2.1.8. VENÖZ DOLAŞIM	7
2.1.9. LENFATİK DOLAŞIM	7
2.1.10. İNNERVASYON	8
2.2. KOLONUN FİZYOLOJİSİ	9
2.2.1. KOLONUN MOTOR AKTİVİTESİ	9
2.3. KOLON MİKROFLORASI	10
2.4. YARA İYİLEŞMESİ	11
2.4.1. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	13
2.5. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ	16
2.6. SERBES RADİKALLER	20
2.6.1. SERBES RADİKALLERİN ÖZELLİKLERİ	20
2.6.2. SERBES RADİKALLERİN KAYNAKLARI	22
2.6.3. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ	23
2.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ	24
2.7.1. ENZİMATİK ANTİOKSİDAN SAVUNMA	25
2.7.2. ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDAN SAVUNMA	26
2.8. FLAVONOİDLER	27
2.8.1. YAPILARI VE GENEL ÖZELLİKLERİ	27
2.8.2. QUERCETİN	28
2.8.2.1. GENEL ÖZELLİKLERİ	28
2.8.2.2. ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ	28
III-MATERYAL VE METOD	31
3.1. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ	34
3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	37
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	37
IV-BULGULAR	38
4.1. İSTATİSTİK BULGULARI	38
4.2. HİSTOPATOLOJİK ÇALIŞMA	42
V-TARTIŞMA	46
VI-SONUÇ	57
VII-ÖZET	59
VIII-SUMMARY	60
IX-KAYNAKLAR	61

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo – I: Feçesteki mikrobiyal flora	10
Tablo – II: Oksijen radikalleri	21
Tablo – III: Grupların patlama basınç değerlerinin mmHg olarak değerleri	38
Tablo – IV: Patlama basınçlarının gruplar arası karşılaştırmalı istatistiksel değerleri	39
Tablo – V: Patlama basınçlarının 4 gruptaki dağılımı	40
Tablo – VI: Patoloji örneklerin istatistiksel değerleri	41
Tablo – VII: Patolojik puanlama siteminin gruplara göre değerleri	42

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil – 1: Kolon sisteminin arteryel beslenmesi	6
Şekil – 2: Quercetin'in yapısı ve antioksidan özellik gösteren grupları	29
Şekil – 3: Sadece quercetin uygulanmış grupta (Grup B) relaparotomi	32
Şekil – 4: Çıkan kolon segmentinin anastomoz sonrası görünümü	33
Şekil – 5: Anastomoz patlama basıncında kullanılan düzeneğin şematik görünümü	34
Şekil – 6: Anastomoz patlama basınçlarının ölçülmesinde kullanılan düzenek	35
Şekil – 7: Anastomoz patlaması esnasında hava kabarcıklarının oluşması	36
Şekil – 8: Gruplar arasındaki istatistik verilerin değerlendirilmesi	39
Şekil – 9: Patolojik örneklerin tablo ile değerlendirilmeleri	41
Şekil – 10: Kontrol grubundaki normal kolon mukozası (Grup A)	43
Şekil – 11: Sadece kolonik anastomoz yapılan grup (Grup C)	44
Şekil – 12: Quercetin uygulaması sonrası kolonik anastomoz yapılan grup (Grup D)	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

IL -1 : İnterlökin -1
IL-6 : İnterlökin – 6
TNF α : Tümör Nekroz Faktörü – α
INF- γ : İnterferon γ
NO : Nitrik Oksit
-OH : Hidroksi
mEq : miliEqualan gram
XO : Ksantin Oksidaz
PDGF : Trombositten Salınan Büyüme Faktörü
EGF : Eritrosit Büyüme Faktörü
TGF- β : Transforming Büyüme Faktörü β
C3a : Kompleman 3a
C5a : Kompleman 5a
TGF- α : Transforming Büyüme Faktörü α
FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü
IL-2 : İnterlökin - 2
DNA : Deoksiribonükleik Asit
ATP : Adenozin Trifosfat
PAF : Trombosit Aktive Edici Faktör
LTB4 : Lökotrien B4
SOD : Süperoksit Dismutaz
EC-SOD : Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz
H₂O₂ : Hidrojen Peroksit
ROOH : Hidroperoksit
GSH : Glutasyon
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
PMN : Polimorfonükleer Lökosit
H.E. : Hematoksilen Eozin
NOx : Nitrit Oksit
NOS : Nitrit Oksit Sentaz
CoQ : Koenzim Q
ICAM-1 : İnter Sellüler Adezyon Molekülü
MDA : Malondialdehit
UV : Ultraviyole
NADP : Nikotinamid Dinükleotid Fosfat

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Kolona yönelik girişimler genel cerrahi kliniklerinde sıklıkla uygulanan ameliyatlardır. Klinik takiplerde morbidite ve mortalite açısından önemli bir yer tutmaktadırlar. Kolon mikroflorası gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine göre oldukça farklı olduğu için kolon anastomozlarında ayrışma riski mide ve ince barsak anastomozlarına nazaran daha fazladır. Anastomoz tekniklerindeki gelişmeye rağmen anastomoz bölgesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler kolokolonik anastomozlar sonrası morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadırlar. Anastomoz bölgesinin oksijenizasyonu ve kanlanması yara iyileşmesinde lokal faktörler içinde yer alır ve önemli bir yer tutar.

İskemi hücreyi homeostazisini sürdürmek için ihtiyaç duyduğu enerjiden yoksun bırakarak ölümüne yol açarken, ardından dönüşü olmayan reaksiyonların başlamasına neden olmaktadır. Bu aşamada dokuda inflamatuvar hücre migrasyonunda artış ve bu hücrelerden değişik çeşitte mediatörlerin salınması süreci başlar. Ortaya çıkan sitokinler IL-1 (interlökin-1), IL-6 (interlökin-6) TNF- α (tümör nekroz faktörü- α), INF γ (interferon- γ) hem lokal hem sistemik hasara neden olacak reaksiyonlar zincirini başlatmaktadır. NO (nitrit oksit) bu süreçte önemli bir moleküldür.

Son yıllarda yara iyileşmesine etki eden faktörler üzerinde çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Kolon anastomozları güvenliği açısından birçok molekül ve madde hayvan deneylerinde kullanılmıştır. Hayvan deneylerinde anastomoz iyileşmesini arttıran birçok büyüme faktörü ve sitokin rapor edilmiştir. Bu maddelerin bir kısmı anastomoz bölgesinin oksijenizasyonu ve serbest radikal oluşumunun önlenmesi amacıyla araştırılmıştır. Serbest radikallerin düşük düzeyleri steroid, eikazonoid ve biyolojik aktif moleküllerin sentezi, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu immünitede savunma sistemi gibi birçok kimyasal süreç gereklidir. Yara bölgesinde serbest radikallerin artması bu moleküllerin faydalı etkilerini tersine çevirmekte ve etkinliklerini azaltmaktadır.

Antioksidan özellikleri bilinen quercetin molekülünün çeşitli mekanizmalarda görev alarak antikanser, antiinflamatuvar, antiviral, antiallerjik özellikleri gösterilmiştir. Quercetin flavonal iskeletine 3,5,7,3', ve 4' C atomuna –OH (hidroksi) gruplarının çıkarılması ile oluşur. Başlıca soğan, elma, çay gibi gıdalarda bulunan polifenolik güçlü antioksidan bileşiklerdir. Reaktif oksijen ürünlerini yakalayıp lipid peroksidasyonunu önler. Araşidonik asit metabolizmasını lipoksijenaz ve siklooksijenaz inhibisyonu ile yavaşlatır. Bu antiinflamatuar etkisiyle ve serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırarak iskeminin oluşacak zararlarını antagonize etmektedir.

Antioksidanlar yukarıda da anlatıldığı gibi ortaya çıkan mediatörlerin ve sitokinlerin olumsuz etkilerini önlemeye çalışırlar. Serbest radikalleri temizleyerek lipid peroksidasyonunu engellerler.

Quercetin molekülünün pek çok organ ve doku üzerinde etkilerini inceleyen çok sayıda araştırma ve deneysel çalışma olduğu halde kolon anastomozu oluşturularak etkisini değerlendiren çalışmalar az sayıdadır. Biz deneysel çalışmamızda radlarda kolon anastomozu oluşturularak, bir flavonoid ve antioksidan olan quercetin'in kolon anastomozu direnci ve patolojik değişikliklerin anastomoz güvenliği üzerine etkinliğini araştırmayı amaçladık.

II- GENEL BİLGİLER

Kalın barsak; gastrointestinal sistemin ileoçekal bileşkeden anal kanala kadar uzanan 90-150 cm' lik bölümüdür. Bu kısım toplam gastrointestinal uzunluğun 1/5'ine karşılık gelmektedir. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır. Rektum ve anal kanal gastrointestinal sisteminin son parçasını oluşturmaktadır. Embriyojenik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı orta barsaktan (midgut), transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs alt barsaktan (hindgut) köken almaktadır (2,3).

Kolon duvarını en dışta tunika seroza oluşturur. Periton çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarmaktadır. Çıkan kolon, inen kolon ve rektumun bir parçası ise retroperitoneal yerleşimlidir (2). Tunika muskularis orta tabakadır ve dışta longitudinal içte sirküler düz kas yapısından oluşmaktadır. Longitudinal kas yapıları birbirine eşit üç bölgede yoğunlaşarak kolonun tenyalarını meydana getirmektedirler. Tenyalar apendiks proksimalinde birleşir ve proksimal rektumda rektumun longitudinal kas lifleri ile birleşerek kaybolmaktadırlar. Kolondaki haustralar tenya yapılarının kolon uzunluğundan daha kısa olması nedeniyle oluşan cepleşmelerdir. Plika semilunaris denilen yarım ay şeklindeki yapılarla birbirinden ayrılırlar (2,3). Apendiks epiploikalar ise tenyalara tutulan karın boşluğuna doğru çıkıntı yapan peritonla kaplı yağ dokularıdır.

En içte ise mukoza ve submukoza yer almaktadır. Mukoza yüzey epiteli, lamina propria ve lamina muskularisten oluşmaktadır. Basit kolumnar veya kuboidal epitelten oluşan yüzey epiteli villus yapısı oluşturmaz. Epitel hücreleri yanında çok sayıda Goblet ve emici hücreler yanında az sayıda enteroendokrin hücrelerden oluşur. Epitel altında gevşek yapıda fibroblastların oluşturduğu damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu lamina propria yer alır. Submukoza ile mukozayı ince bir kas tabakası halinde ayıran muskularis

mukoza, mukozanın en iç kısmıdır. Submukoza sıkı fibroblastların ve intersitisyel elemanların bulunduğu iki ayrı nöral pleksus yapısı içeren stromadır (3).

2.1. KOLON ANATOMİSİ

2.1.1. ÇEKUM

Sağda iliak fossa içinde yerleşmiş, ilioçekal valvin hemen üstünden çekilen yatay çizgi altında kalan kolon parçasıdır. 7,5-8,5 cm çapında 4-6 cm uzunluğunda kolonun en geniş kısmıdır. Distal kolon obsrüksiyonlarında La Place kanununa göre perforasyonların çoğu çekumda izlenir. Uç kısmında apendiks ve iç kısmında ilioçekal valv yer alır. Bu valv ileumun mukoza, submukoza ve sirküler kas tabakasının kalın barsak içine girmesi ile oluşmuştur. Valv horizontal ve konkav şekilde yarımaya benzeyen iki dudaktan oluşmuştur. Bu kapak mekanizması ile ileum içeriğinin kolona hızlı geçişi engellenir ve aynı zamanda kolon içeriğinin regürjitasyonu önlenmiş olur (2,3).

2.1.2. ÇIKAN KOLON

Çekumdan sonra yukarı doğru karaciğer sağ lobuna doğru uzanan 15-20 cm lik kolon parçasıdır. Sola ve öne doğru ilerleyerek hepatik fleksurayı yapar. Ön tarafta peritonla kaplı olup retroperitonealdir. Ön yüzde incebarsaklar, omentum majus karın ön duvarı ile içte duodenum komşuluğu vardır. Arkada iliak kas, iliolumber ligament, sağ böbrek, sağ üreter, sinir ve lomber arterler ile komşuluk eder (2,3).

2.1.3. TRANSVERS KOLON

Hepatik fleksuradan başlar. Sola öne ve aşağı doğru yay şeklinde ilerleyerek splenik fleksurayı yaparak sonlanır. Omentum transvers kolonun ön üst kenarına tutunur. 30-60 cm uzunluğunda intraperitoneal bir organdır. Arkada duodenum, pankreas başı, duodenojejunal bileşke, mezenter ve ince barsaklar yer alır. Önde karın ön duvarı ince barsaklar üst yüzü karaciğer, safra kesesi, büyük kurvatur ve dalak komşuluk eder. Transvers kolon mezosu ile karın arka duvarına tutunur. Her ne kadar volvulus en sık sigmoid kolonda görülse de çekum ve transvers kolonda da görülebilmektedir (2,3).

2.1.4. İNEN KOLON

Splenik fleksuradan aşağı doğru uzanan ortalama 25 cm kolon parçasıdır. Küçük pelvis giriminde sigmoid kolonla sonlanır. Ön ve yan yüzü peritonla kaplı, arka yüzü gevşek bağ doku ile karın arka duvarına yapışmıştır. Arkada iliak kas, iliolumber ligament, kuadratus lumborum kası, transversus abdominis kasının başlangıcı, sol böbrek fasyası, uyluğun lateral kütanöz siniri, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirlerle komşudur. Önde ise ince barsaklar, omentum ve karın ön duvarı ile komşudur (2,3).

2.1.5. SİGMOİD KOLON

Krista iliaca düzeyinde minör pelvis girişinde başlar, rektuma kadar kıvrım yaparak uzanır. Yaklaşık 40 cm uzunluğundadır. Birinci parça pelvis duvarına, üçüncü parça sakrumun önünde fiske, orta kısım ise mobildir. Pelvis içinde tamamen peritonla kaplı intraperitoneal bir organdır (3). Uzun bir mezo ile karın arka duvarına tutunur. İç yanda incebarsaklar, lateralde eksternal iliak damarlar, obturator sinir, kadında over, erkekte duktus deferens, pelvis yan duvarı ile arkada internal iliak damarlar, üreter, sakral pleksus altta erkekte mesane ve kadında uterus ile komşudur. Rektosigmoid bileşkeye ilerledikçe tenyalar, apendiks epiploikalar ve periton kaybolmaktadır.

2.1.6. REKTUM VE ANAL KANAL

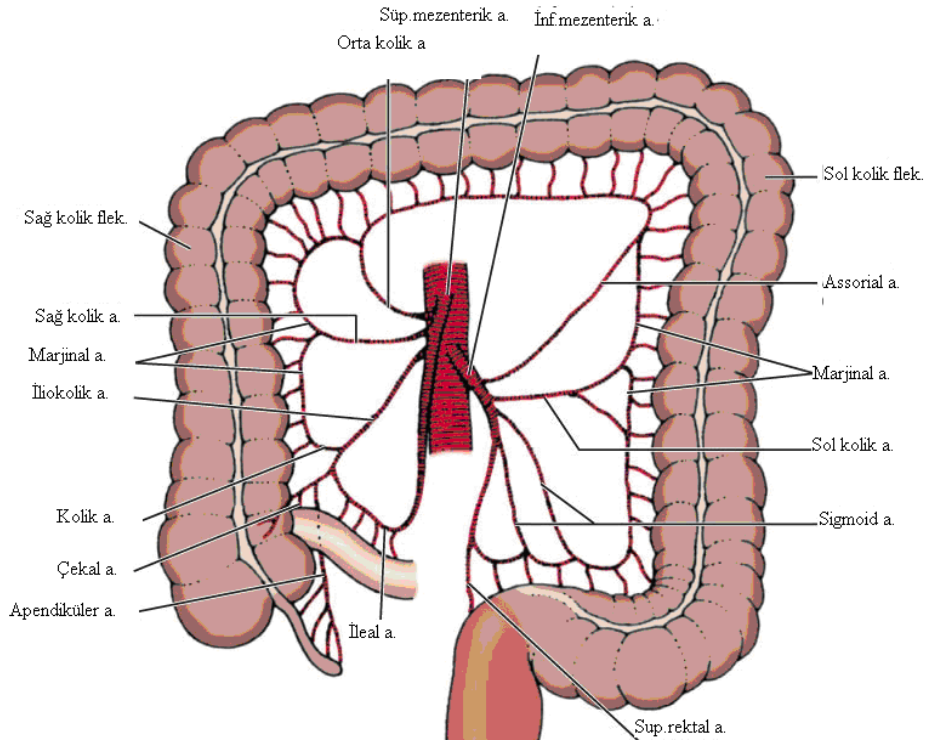
Rektum duvarı mukoza, submukoza, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki kat kas tabakasından oluşur. Sakrum kavsi boyunca yerleşmiş 12-15 cm kolon kısmıdır. Rektumun 1/3 üst ön ve lateral yüzeyler peritonla kaplıdır. Rektum pelvik diyafragmadan geçerek anal kanalla devam eder. Üst kısmı 4 cm çapındadır. Alt kısım daha geniştir ve ampulla adını alır. Rektum üç keskin kavis içerir. Proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konvekstir. Bu katlantılar lümen içinde sol üst (4 -7 cm), sağ orta (8 -10 cm) ve sol alt (10 -12 cm) da bulunan Huston valvlerine karşılık gelmektedir (2,3).

Waldeyer'in fasyası; dördüncü sakral vertebra hizasından başlayan ve rektumun önüne doğru yayılan, sakrumun damarlarını ve sinirlerini çevreleyen

sıkı rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal rektumun önünde Denonvilliers fasyası yer alır (3).

Anal kanal pelvik diyafragmada başlar ve anal vergede sonlanır. 4 cm uzunluğundadır. Anatomik anal kanal anodermden dentate çizgisine kadardır. Cerrahi anal kanal ise bunun 1,5 cm proksimalinde anorektal halkaya kadar olan kısımdır. Anal verge anoderm ve perianal derinin birleşim yeridir. Sinirlerden zengin deri eklerinden yoksundur (2,3).

Dentate çizgisi, anodermin skuamoz epitelinin önce kübik sonra kolumnar epitele dönüştüğü gerçek bir geçiş zonudur. Anal vergeden 1-1,5 cm mesafededir.



Şekil - 1: Kolon sisteminin arteriyel beslenmesi.

2.1.7. ARTERYEL DOLAŞIM

Arteria mezenterika süperior ileokolika, kolika dekstra ve kolika media dalları ile çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu besler. Arteria kolika medianın sağ ve sol kolik arterler arasında anastomozları vardır. Kolonun, splenik fleksuradan sonra gelen kısımlarını inferior mezenterik arterin dalları besler. Bu vasküler dallar sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arterdir. İliokolik, sağ, orta ve sol kolik arterler kolonun mezenterik sınırına paralel barsak duvarına 1-8 cm mesafede seri anastomoz damarlarla birbirlerine bağlanarak Drummond'un marjinal arterini oluştururlar. Riolan arkı inferior mezenterik arterin sol kolik dalı ile süperior mezenterik arterin orta kolik dalı arasında sabit olmayan damardır (3).

Rektum ve anal kanalın arterleri; inferior mezenterik arterin terminal dalları süperior rektal arteri oluşturur ve rektumun üst 1/3 ünü besler. Orta rektal arter, arteria iliaka internadan çıkar anorektal halka hizasında rektum duvarına girer. İnférieur rektal arter, internal pudental arterden çıkar, öne ve mediale doğru ilerleyerek anal kanalın pektinat çizgi distalindeki kısmını besler (2,3).

2.1.8. VENÖZ DOLAŞIM

Sağ kolonun venöz drenajını süperior mezenterik ven aynı isimli arterlerin beslediği alanlardaki venöz dönüşü sağlar ve portal vene ulaştırır. İnférieur mezenterik ven inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektumu drene eder.

Rektumun venöz drenajı arteriel dolaşıma paraleldir ve hem portal dolaşıma hem de sistemik dolaşıma katılır. Rektumun üst kısmı inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme, alt rektum ve üst anal kanal direk internal iliak vene, alt anal kanal pudental ven ile internal iliak vene drene olarak kaval sisteme katılmaktadır (3).

2.1.9. LENFATİK DOLAŞIM

Kolon ve rektumun supmukoza ve muskularis mukozada yerleşmiş lenfatik pleksus yapıları vardır. Bu pleksuslar mezokolon içinde bulunan lenf nodlarına drene olur. Mezenter içindeki lenf nodları ve lenfatikler o barsak segmentini

besleyen damarlar boyunca yer alır. Kolonun hemen üzerindeki lenf nodları epikolik, marjinal damarlar ile kolon arasında bulunan lenf nodları ise parakolik nodlardır. Ana lenf nodlarında süperior ve inferior mezenterik damarlar boyunca yer alır.

Rektum ve anal kanal lenfatikleri ilgili segmenti besleyen damarlar boyunca yer alır. Lenfatik akım segmenter ve daireseldir. Üst ve orta rektum lenfatikleri inferior mezenterik lenf nodlarına dökülür. Rektumun alt kısmının lenfatikleri, süperior rektal arteri izleyen lenfatikler arayıcılığıyla inferior mezenterik lenf bezlerine drene olur. Dentat çizginin altındaki lenfatik drenaj ise inguinal lenf bezlerine olmaktadır (2,3).

2.1.10. İNNERVASYON

Torakal son altı spinal gangliondan sağ kolon sempatik innervasyonunu alır. Sol kolonun ve rektumun sempatik innervasyonu 1, 2 ve 3. lumbal spinal segmentten olur. Sempatik innervasyon peristaltizmi azaltırken, parasempatik innervasyon peristaltizmi artırır. Sağ kolonun parasempatikleri vagus tarafından, sol kolonun parasempatikleri ise sakral sinirlerden sağlanmaktadır (2).

Rektumun sempatik ve parasempatik innervasyonu ürogenital organlarla birliktedir. Spinal torakolumbal segmentlerden kaynaklanan sempatik lifler mezenterik arterin altında birleşir ve inferior mezenterik pleksusu oluşturur. Bu sinirler aorta bifurkasyonunda epigastrik pleksusla devam eder ve hipogastrik sinir adıyla pelvise inerler. Alt rektum, mesane, kadın ve erkek genital organları hipogastrik sinirler ile innerve olurlar. Nervi erigentesden (sakral 2-3-4) çıkan parasempatik lifler pelvik rektumu, internal anal sfinkteri, prostatı, mesaneyi ve penisi innerve eder. İnternal anal sfinklerin motor innervasyonu sempatik sinirlerle uyarılırken parasempatik sinirlerle inhibe edilir. Eksternal anal sfinkter ve levator ani kası internal pudental sinirlerle innerve olmaktadır (2,3).

2.2. KOLONUN FİZYOLOJİSİ

Kolonun başlıca fonksiyonları; depo, absorpsiyon, ilerletme ve defekasyondur. İnce barsaktan günde yaklaşık 500 cc kimus kolona geçer. İnce barsaktan emilemeyen gıda artıkları, safra bileşenleri ve kalan sıvı bu miktarı oluşturur. Kolon bu içerikten suyu, sodyum ve kloru emer; bikarbonat ve mukus salgılar (3).

Kolon su ve elektrolitlerin %90'ından fazlasını emerek enterik içeriğin hacmini azaltır. Bu da günde ortalama 1-2 litre sıvı ve 200 mEq sodyum ve klora karşılık gelmektedir. Özellikle distal kolondan yüksek sodyum gradientine rağmen sodyum absorpsiyonu gerçekleşir. Günlük 400 mEq sodyum emilimi yapılabilir. Dehidratasyonda kolon kompanseuar olarak sodyum ve su dengesinde önemli görev alır. Potasyum ise sodyumun aktif tranportu sonucu pasif olarak salınır. Lümeninde 15 mEq/L den fazla potasyum içeriği söz konusu ise sekresyon durur absorpsiyon başlar. Klor, kolondan aktif olarak emilir. Lüminal klor konsantrasyonu arttığında bikarbonat ile karşılıklı yer değişimi olur (3).

2.2.1. KOLONUN MOTOR AKTİVİTESİ

Kolon motilitesinin temelini oluşturan haustral kasılmalar kolon düz kasının otonom ritmik aktivitesiyle başlatılmaktadır. Bu haustral kasılmalar ince barsak kasılmalarına göre daha azdır. İlerletici olmayan bu kasılmalar kolon içeriğinin barsak yüzeyi ile temas süresini uzatarak absorpsiyonu arttırır. Ayrıca transver kolondan kaynaklanan ve çekuma doğru ilerleyen retrograd kontraktıl dalgalar barsak içeriğinin sağ kolondan geçişini yavaşlatarak absorpsiyonu arttırır. En az görülen kolon aktivitesi kitle hareketidir. Günde 3-4 defa meydana gelir. Kolon içeriğini distale doğru ilerletir (2).

Kolondaki kitle hareketleri, fekal materyali rektuma ilerlettiğinde rektumda oluşan distansiyon rektum duvarındaki gerim reseptörlerini uyararak defekasyon refleksini başlatır. Bu refleks ile internal anal sfinkler gevşer ve rektum ile sigmoid kolon daha şiddetle kasılır. Rektal duvarın gerilmesi ile dışkılama isteği oluşur. Eğer defekasyon gecikecekse rektum duvarı gevşer eksternal anal sfinklerin istemli kasılması ile defekasyon önlenir (2).

2.3. KOLON MİKROFLORASI

Doğumda insan kolonu sterildir. Ancak zamanla kolon florası şekillenmeye başlar. Dominant bakteri olan Bacteroides'e doğumdan 10 gün sonra rastlanmaya başlanır. Yaklaşık 1. ayda karakteristik barsak florası oluşur. Feçisin 1/3 ü kolon florasıdır. Ağırlığı anaerobik organizmalar oluşturmaktadır.

İnsanda kolon bakterileri arasındaki kompleks simbiyotik ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Ancak endojen kolon bakterileri patojenik mikroorganizmaları baskırlar. İnce barsaktan sindirilmeden geçen karbonhidrat ve proteinlerin yıkımında önemli rol oynarlar. Ayrıca entrohepatik dolaşım ile yeniden kazanılan birçok maddenin (bilirubin, safra asitleri, östrojen, kolesterol) metabolizmasında görev alırlar ve K vitamini gibi gerekli maddeleri üretirler (2,3).

ORGANİZMA	Konsantrasyon (cfu/ml)	
Aerobik ve fakültatifler		
Mikroorganizmalar (total)	10 ⁷	10 ¹²
Enterobakteria	10 ⁴	10 ¹⁰
Streptokok	10 ⁵	10 ¹⁰
Stafilokok	10 ⁴	10 ⁷
Laktobasil	10 ⁶	10 ¹⁰
Fungus	10 ²	10 ⁶
Anaerobik bakteriler		
Bakteriodes	10 ¹⁰	10 ¹²
Bifidobakterium	10 ⁸	10 ¹⁰
Streptokok*	10 ⁸	10 ¹¹
Klostridium	10 ⁶	10 ¹¹
Eubakterium	10 ⁹	10 ¹²

* Peptostreptokokları ve peptokok suşlarını içerir

Tablo - I: Feçesteki mikrobiyal flora.

2.4. YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi temelinde hemostatik mekanizmaların yer aldığı fizyolojik bir yanıt sürecidir. Bu süreç sıralı hücrel ve biyokimyasal mekanizmalarla başlar ve yeni bir doku oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Yaranın tipine göre her mekanizmanın katkısında önemli farklılıklar olmakla birlikte bütün yara iyileşme süreçlerinde üç farklı mekanizma bulunmaktadır. Bunlar;

Epitelizasyon; keratinositlerin göç ettiği ve kısmi kalınlıktaki deri veya mukoza kaybını yeniden oluşturmak üzere bölündüğü süreçtir (5,6).

Kontraksiyon; tam kalınlıktaki deri yaralanmalarında spontan kapanmayı veya yaralanmadan sonra ortak safra yolları veya özefagus gibi tübüler organlardaki kontraksiyonu sağlayan mekanizmadır (6,7).

Bağ doku matriks depolanması; fibroblastların yaralanma alanına toplanıp yeni bağ doku matriksi ürettikleri süreçtir. Bu süreç güç ve bütünlüğü sağlayan en uzun ve en önemli süreçtir (5,6).

Yara iyileşmesindeki reaksiyonlar zinciri dört evreden oluşmaktadır (5-7).
Bunlar;

- *Koagülasyon
- *İnflamasyon
- *Fibroplazi
- *Remodeling

Koagülasyon: Yaralanmanın hemen arkasından zedelenmiş damar ve lenfatiklerde katekolamin salınımı sonucu vazokonstriksiyon gerçekleşir. Doku mast hücrelerinden salınan bradikinin, serotonin ve histamin gibi maddeler açığa çıkar (5). Bu maddeler damar geçirgenliğini artırarak kimyasal maddelerin ve hücre geçişini başlatır. Trombositler, hemostatik alan ve inflamatuvar hücreler fibroblastların desteğiyle hemostatik pıhtıyı oluştururlar. Trombositlerin vasküler

endotele yapışması, bir membran enzimi olan fosfolipaz A₂ yi aktive ederek ekstrasellüler aralığa araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Meydana gelen prostaglandin G₂ ve prostaglandin H₂ biyolojik olarak daha aktif tromboksan A₂, prostaglandin D₂, prostaglandin E₂, prostaglandin F₂ ve prostosikline çevrilir. Trombin ile aktive olan trombositlerden PDGF (trombosit büyüme faktörü), EGF (epitelyal büyüme faktörü), TGF- β (transforming büyüme faktörü β) salınır. Ayrıca kompleman sistemi de aktive olur. C3a (Kompleman 3a), C5a (Kompleman 5a)'nın güçlü kemotaktik etkisi ile ortama lökosit migrasyonu başlar (5).

İnflamasyon: Lökositlerin yaraya göçüyle karakterizedir. Yara alanında fibroblastların görülmeye başladığı üçüncü güne kadar süren iyileşme dönemidir. İlk 24 saatte polimorfonükleer lökositler baskınken daha sonra makrofajlar hakim olur (8). Hageman faktörün etkisiyle ortaya çıkan histamin ve serotonin gibi maddeler damar permeabilitesini artırır. Bu maddeler lökositlerin uyarılmalarını artırır ve nötrofillerin endotele yapışmasını sağlar. Bu periyotta vazodilatasyon hakimdir. 24. saatten sonra nötrofiller lizise uğramaya başlar ve monositler ile lenfositler ortama göçetmeye başlar. Monositler makrofajlara dönüşerek yaradaki ölü dokular ortamdaki uzaklaştırılır. Makrofaj konsantrasyonundaki erken dönemde meydana gelen artış, ortamdaki hücre artıklarının fagositozuna yöneliktir. Buna ilaveten makrofajlardan serbestleşen kimyasal inflamasyon araçlarından nötral proteazlar bir taraftan plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize eder diğer taraftan kompleman ve pre-Hageman faktörü aktive eder (5,7). Ayrıca mezotelial hücreler için kemotaktik ve mitojenik veri kaynağı olurlar. Bu evrede yara kenarında kapiller proliferasyon görülür. Trombositlerden, makrofajlardan ve lenfositlerden salgılanan sitokinler TGF- α (transforming büyüme faktörü- α), PDGF (trombositten salınan büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü), EGF (epidermal büyüme faktörü), TNF- α , IL-1, IL-2 (interlökin 2) kapiller proliferasyonda fibroblast aktivasyonunda ve hücre migrasyonunda önemli görev alırlar (7,8).

Fibroplazi: Yara iyileşmesinde doku devamlılığı granülasyon dokusu ve yumuşak bağ dokusu ile sağlanır. Fibroplazi safhasında kollajen sentezi vardır.

Kollajen iyileşmiş yaraya bütünlük ve güç kazandırır. Yara dokusunda 5-7 gün içinde kollajen sentezi en yüksek seviyeye ulaşır. Travmadan sonra ilk 36-72 saat içerisinde mezenşimal hücrelerin farklılaşmasıyla fibroblastlar meydana gelir. Fibroblastlardan kollajen, retikülin, elastin ve proteoglikan sentezlenir. Kollajen düz kas hücreleri ve epitel hücreleri tarafından da sentezlenir. Kollajen sentezinde prolin ve lizin esas aminoasitlerdir. Üç haftalık süreç içerisinde bir yandan yeni kollajen sentezi olurken diğer yandan eski kollajen lizisi meydana gelir. Tip-3 kollajen Tip-1 kollajene değişir. Bu iki kollajen tipi arasındaki denge, yaranın gerilme kuvvetini belirleyen önemli bir faktördür. Miyofibroblastlar yara kenarını çekerek yarayı küçültür (4-6).

Remodeling: Remodeling fazında akut ve kronik hücreler kademeli olarak azalır. Anjiogenezis sona erer ve fibroplazi tamamlanır. Spesifik kollajenazlarla kollajen sentez ve yıkımı bir denge haline gelir. Bir yandan kollajen sentezlenirken diğer yandan kollajen yıkımı denge oluşturur. Yara iyileşmesinin son evresidir. 3 hafta sonra kollajen yıkımı daha da artmıştır. Doku bütünlüğü sağlanarak yara gerilim kuvveti sağlanır. Bu evrede fazla kollajenin yıkımının yanında fibroblast ve inflamatuvar hücre sayısı da azalır (4,5).

2.4.1. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesinin değişik aşamalarını hücresel veya kimyasal olarak etkileyen faktörler dokunun morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünde olumlu veya olumsuz gelişmelere neden olmaktadır. Bu faktörleri lokal ve sistemik olarak 2 grup altında inceleyebiliriz (4-7).

Lokal faktörler :

Hastanın yaşı

Yaranın lokalizasyonu

Yaranın kanlanması

Yara çevresindeki; ısı, hematoma, enfeksiyon, seroma

Travmaya uğrayan doku miktarı

Hastanın beslenme durumu

Cerrahi teknik ve malzeme

Sistemik faktörler:

Diabetes mellitus

Hemorajik diatez

Obstrüktif akciğer hastalığı

Tıkanma sarılığı

Kortikosteroid tedavi

İmmünoşüpresif tedavi

Radyoterapi

Genetik

İmmünolojik hastalık varlığı

Yaranın lokalizasyonu ve kanlanması iyileşmeyi etkileyen önemli faktörlerdendir. Kanlanması azalan dokuda çeşitli mediatörler salınarak geri dönüşümü güç reaksiyon zincirlerin başlamasına neden olur. Doku gerilmesinin az ve kanlanması iyi olan yaralarda iyileşme daha hızlı ve sağlıklı olur. İskemik doku geç iyileştiği gibi enfeksiyon, nekroz gibi sekonder etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Hipoksi yara etrafındaki kollajenizasyonu geciktirir. Kollajenin hidroksillenmesi bozularak efektif kollajen dönüşümü gerçekleşemez ve yara iyileşmesi gecikir (4,7,8).

Diabetik hastalarda yara iyileşmesi kan insülin düzeyiyle ters orantılı olarak gelişim göstermektedir. Deneysel çalışmalarda diabette yara gerilim kuvvetinde ve hidroksiprolin düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Kollajen sentezinde bozulma ve yara geriliminde bozulma olmaktadır. Diabetik hastaların yara bölgelerinde nitrikoksit sentezinde azalma ve metabolitlerde azalma olduğu gösterilmiştir (5).

Protein-kalori malnütrisyondun inflamasyon aşamasını uzattığı, fibroplazi, proteoglikan ve kollajen sentezini etkilediği gösterilmiştir. Esansiyel aminoasitler

ve diğ er aminoasitler doku iyileş mesinde özellikle uzun dönem yara proliferasyonunda etkilidir. İ ntrasellüler ve ekstrasellüler materyalin sentezinde metionin gibi aminoasitlerin prekürsör görevi vardır. Kolon anastomozlarında protein eksikliğinde birinci hafta sonrasında yara ayrılma direncinin dü ştü ğ ü gösterilmiştir. Deneysel çalış malarda protein düzeyinin normale getirilmesi ile granülasyon dokusunda morfolojik ve fonksiyonel dü zelme oldu ğ u izlenmiştir. Sistin gibi aminoasitlerde kollajen sentezinde kofaktör olarak görev alır (4,5,9).

Vitamin ve mineraller ise kollajen sentezi ve metabolizmasında çe şitli basamaklarda rol alırlar. Askorbik asit kollajen sentezinin hidroksilasyon basamağında önemli bir yer tutan kofaktördür. Kollajen sentezi polipeptit zincirdeki düzensiz sıralanma nedeniyle efektif olmadığı gibi ekstrasellüler prokollajen polimerizasyonunda bozulmuştur. A vitamininin inflamatuvar hücrelerin yara yerine kemotaksisinde, kollajen sentezinde ve kovalen bağ ların oluş umunda etkileri vardır. A vitamini steroidlerin etkisini azaltarak, immünsüpresif etkiyi azaltarak kemotaksisi, hücre sel ve hü moral bağış ıklık sistemini düzelttiğ i göz lenmiştir (8). Tiamin gibi vitaminler kollajen sentezinde etkilidir. Gerekli enerji için glikoliz üzerinden doku iyileş mesinde etkileri vardır. Demir ve askorbik asitin proli hidrosilaz enzimini katalize etmeleri neticesinde kollajen sentezinde kritik rolleri vardır. Bakır, çinko ve manganez kollajen sentezinin de ğ iş ik basamaklarında zorunlu kofaktör olarak görev alırlar. Çinko eksikliğinde epitelizasyon ve DNA (deoksiribonükleik asit) polimerizasyonu bozulur (4,5,9,11).

Kronik obsrük tif akciğ er hastalığı gibi kan oksijenizasyonunun bozuldu ğ u durumlarda ve oligemi, hipovolemi durumlarında doku kanlanması bozulacağ ından yara iyileş mesinde ciddi problemler oluş maktadır. Ciddi hipovolemi durumlarında yara yeri iyileş mesinde gecikmenin temel nedeni hemoglob in dü şü klü ğ ü de ğ il, dolaş an kan volümünün dü şü k olmasıdır. Oligomik dokuda kollajen yıkımı yapımından daha fazladır. Normal arteriyel oksijen de ğ eri, hücre çoğ alması, hücre hareketleri ve protein sentezi için gereklidir. Kollajen sentezinin prolin ve lizinin hidroksilasyonu aş amasında oksijenin rolü büyüktür. Gast-

rointestinal sistemde perianastomotik parsiyel oksijen basıncı ile anastomoz iyileşmesi arasında bir korelasyon izlenmiştir (4,5,7).

Gerek kortikosteroidler, gerekse de nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar yara iyileşmesinin inflamasyon basamağında inflamatuvar hücre sayısını azaltarak etki gösterirler. Yara iyileşmesi azalır, proliferasyon yavaşlar, kontraksiyon inhibe olur. Böylece yaranın gerilim kuvveti azalır ve iyileşme sağlıklı gelişir. Bu etkiler ilk 3 günde maksimum düzeyde izlenir (7).

Antineoplastik ajanlar ve radyoterapi de yara iyileşmesinde olumsuz etki oluşturacaklarından cerrahi girişimden 2-3 hafta sonra uygulanmalıdır. Bu ajanlar vazodilatasyonda azalma, anjiogenezis ve kollajen sentezinde gecikme yaparak iyileşmeyi geciktirir. Etoposid gibi ajanlar kollajen kovalent bağlarını bozmaktadır. Hücre sentezini inhibe etmeleri ve yeni hücre oluşumunu engellemeleri yara dokusunun gelişimini ve sağlamlığını bozacaktır. Radyoterapi inflamasyon fazında inflamatuvar hücre sayısını azaltır. Kapiller ve fibroblastik aktivitede azalmaya bağlı granülasyon aşamasında etkisini gösterir (4,9,11).

Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu gibi genetik bazı hastalıklarda kollajen sentezi bozulacağından yara iyileşmesi olumsuz etkilenecektir. Bazı genetik immünolojik hastalıklarda kemotaksis bozuklukları, hücre proliferasyonu bozuklukları ve inflamasyon düzensizlikleri yaranın ilk iki iyileşme basamağını bozarak etki gösterebilirler. Ayrıca genetik rahatsızlıktan kaynaklanan keloid ve hipertrofik skar oluşumu ve aşırı kollajen birikimi ile yara iyileşmesi sorunlu hale gelebilecektir (7).

2.5. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ

Genel olarak yara iyileşmesini etkileyen faktörler, kolon anastomozu iyileşmesini de etkilemektedir. Gastrointestinal sistem cerrahisi ile ilgili bilgiler yüzyıllar içerisinde aşamalı olarak gelişmiştir. Bu dönem boyunca, iyileşme süreci anlaşılmadan, dikiş materyalleri ve yöntemler üzerinde önemle durulmuştur. Günümüzde iyileşme süreci hakkındaki bilgiler geçmişe oranla çok daha

fazladır ve günümüzde bu sürece etki eden lokal, sistemik faktörlere odaklanılmıştır (9,11).

Kolon anastomozları gastrointestinal sistem cerrahisi içinde özel bir öneme sahiptir. İnce barsak veya mide anastomozları ile karşılaştırıldığında kolon anastomozlarının sorun yaratma potansiyeli daha yüksektir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi kolondaki bakteri sayısının fazlalığıdır (9,10). Kolon anastomozlarında gerçekleşen kaçaklarda morbidite ve mortalite yüksektir. Kolon anastomozlarından sonra, anastomozun ayrışması ve kolon içeriğinin periton boşluğuna sızması sonucunda gelişen peritoneal sepsis endişe verici komplikasyonlardan birisidir (11,12).

Yüz yıl önce Halsted, intestinal anastomoz yaparken submukoza tabakasının dikilmesinin önemini belirtmiş; ayrıca periton boşluğunda kan ya da nekrotik doku bulunmaması gerektiğini, bulunması halinde bakterilerin daha kolay tutunarak enfeksiyon yapabileceğini ileri sürmüştür (12-14).

Barsak duvarında gerilim kuvvetinin en büyük kısmını submukoza katmanları ve anastomoz yapılmış barsak uçlarının bir arada tutulmasını sağlayarak gastrointestinal yolun bütünlüğünü korur. Bu gerçeğin tespiti, gastrointestinal sistem cerrahisi gelişiminde katedilmiş önemli bir mesafedir. Submukoza, ganglionların plexusları ile kollajen ve elastik liflerin gevşekçe birleştiği çok sayıda kan damarı, lenfatik ve sinir lifinin olduğu bir yapıdır. Biyokimyasal çalışmalar bu tabakada tip I kollajenin baskın olduğunu göstermiştir. Gastrointestinal anastomozda mukoza tabakası epitel hücrelerinin hiperplazisi ve göçü ile onarılır. Bu granülasyon dokusu bir tıkaç gibi davranarak barsak içeriğine karşı bariyer görevi yapar. Seroza, eksternal kas tabakasını örten ince bir bağ dokusudur. Anastomoz sırasında serozal tabakaların uygun bir şekilde karşı karşıya getirilmesi kaçak riskini en aza indirir ve bu en iyi inverte edici sütür tekniğinin kullanılması ile sağlanır (12,15).

Barsak duvarının yaralanması önce hemostatik vazokonstrüksiyon, daha sonra vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabiliteye yol açar. Bu süreç barsak uçlarında ödem ve şişme ile sonuçlanır. Ödemli dokularda sütürlerin aşırı sıkılmasının iskemik nekroz yapabileceği akılda tutulmalıdır. Anastomozda granülasyon dokusunun görülmesi iyileşmenin proliferatif fazının başladığına işaret eder (10). Omentum intraperitoneal anastomozda sütür hattının etrafını örterek ve granülasyon dokusunu yapımına katkıda bulunarak önemli bir rol oynar. Proliferatif faz boyunca kollajen sentez ve yıkımı devam eder. Normal iyileşme sürecinde sentez daha baskındır. İyileşmenin ilk günlerinde anastomoz sağlamlığını ve sütür tutma kapasitesini belirlemede önemli bir faktör olan kollajen, sütür hattına komşu dokularda olduğu kadar intestinal yolun her tarafında düzenlenir. Bu mekanizmaların anlaşılması ile iyileşme sürecine müdahale edilebilmektedir (14,16,17) .

Anastomoz bölgesindeki kan akımı anastomoz iyileşmesinde çok önemli bir faktördür ve intrensek damarlara bağlıdır. Yeterli kan akımı barsak rengi, komşu mezenterik damarlardaki atımın görülmesi ve kesilmiş barsak uçlarındaki kanama miktarı ile kontrol edilmelidir.

Anastomoz hattının teknik olarak gergin yapılması ve lümen içi basınç artışı anastomoz ayrışmalarına neden olabilir.

Tüm operasyonlarda başarılı bir sonuç için cerrahi teknik çok önemlidir. Sütürler kenarlara uygun uzaklıkta yerleştirilmeli ve düğümler dokuyu çok fazla sıkmadan atılmalıdır. Anastomoz tamamlandığında lümen çapı yeterli olmalı, dönme, gerginlik ve distal daralma olmadan doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmelidir. İçe dönük ve dışa dönük anastomozlardan hangisinin daha iyi olduğu uzun yıllardan beri tartışılmaktadır (16,20). Dışa dönük anastomozlarda büyük miktarda yapışıklıklar nedeniyle kaçaklar daha sıktır, ancak daha az darlık riski vardır. İki kat anastomozlarda ekstra sütür materyalleri ve içe döndürülmüş dokunun iskemisinden dolayı iyileşmenin erken evrelerinde inflamatuvar cevap yükselir. Tek kat anastomozlarda daha geniş lümen ve daha az doku hasarı

meydana gelir. Stapler ile yapılan anastomozlarda, daha düşük travma, daha az yapışıklık ve daha düşük inflamatuvar cevap oluşur. Bu avantajlarına rağmen bazı yerlerde artmış darlık riski vardır. Gastrointestinal sistem operasyonlarında lokalizasyona göre emilen ve emilmeyen sütün materyallerinin her iki çeşidi de kullanılabilir. Sütün işleme yeterli mekanik desteği sağlamalı, dokuyu minimal travmatize etmeli, minimal doku reaksiyonu oluşturmalı ve enfeksiyon riskini azaltmalıdır (12,15).

Barsak florası, ameliyat öncesi mekanik temizlik ve antibiyotik uygulaması ile minime indirilmeye çalışılır. Bu şekilde kolorektal cerrahinin önemli komplikasyonlarından olan yara enfeksiyonu, karın içi apseler ve anastomoz yetersizliklerinden belirli bir oranda kaçınılır. Doku hasarı meydana getirmeden yeterli hemostaz sağlanması çok önemlidir. Hematom anastomoz hattına yakın olan küçük arteriyollerin yaralanması sonucu ortaya çıkar (10,12).

Yara alanında fibroblastların replikasyonu ve hareketi normal iyileşme sürecinin kritik bir aşamasıdır. Ölü doku artıkları, hematom, sıvı birikimi, ödem ve yabancı cisimler fibroblastların replikasyon ve hareketini engelleyen fiziksel koşullardır (6-8).

Sütün hattının omentum ile örtülmesi sonucunda, omental örtü, enfeksiyon kontrolü, anastomoz çevresi lenfatik drenaj, neovaskularizasyon ve granülasyon doku oluşumuna katkıda bulunur. Anastomoz tamamlandıktan sonra doku kenarlarının canlılığı kontrol edilmelidir (16,17,19).

Bakterial kontaminasyon lökositlerin lokal konsantrasyonunda artışa neden olur. Lökositler önemli derecede kollajenolitik aktiviteye sahiptir (12,15,19). Artmış kollajenolitik aktivite yüksek oranda anastomoz problemlerine yol açar.

Distalde meydana gelen obstrüksiyonlar ve kolon tıkanıklığı olan hastalar anastomoz ayrışması açısından yüksek risk taşırlar (15,19).

Albümin değeri 3 mg/dl'den az olan ve son üç dört ay içinde kilosunun % 15'inden fazlasını kaybeden hastalar anastomoz komplikasyonu gelişmesi açısından risk altındadırlar (12).

Acil operasyonlar, kötü hazırlanmış hastalar, yetersiz resüsite edilmiş hastalar, uzamış intraoperatif hipotansiyon ve hipotermi anastomoz kaçak oranını artıran faktörlerdir. Kolon hazırlığı yapılmadan operasyona alınan hastalarda, komplikasyon riski fazladır (10,12,18).

2.6. SERBEST RADİKALLER

En dış yörüngelerinde bir veya daha fazla serbest elektron içeren atom veya moleküllerdir. Bu serbest elektronlar atom veya molekülü daha reaktif ve labil hale getirirler (11).

2.6.1. SERBEST RADİKALLERİN ÖZELLİKLERİ

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler:

- 1.Kovalent bağların homolitik kırılması
- 2.Normal bir molekülün elektron kaybetmesi veya bir molekülün heterotik kırılması
- 3.Normal bir moleküle bir elektron eklenmesi

Serbest radikaller çeşitli biyokimyasal reaksiyonları katalize ederler. Hücrenin mitokondrial enerji metabolizmasında, prostaglandin sentezinde, fagositozda ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda rol alırlar (21-23).

Biyolojik sistemdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli radikaller de vardır. Oksidatif fosforilasyon sürecinde oksijen suya indirgenir. Ancak % 1-3 'ü tam olarak indirgenemez ve yüksek dereceli reaktif ürünler oluşur (21,22,24,25).

Süperoksit radikali	O_2^-
Perhidroksi radikali	HO_2
Hidroksil radikali	OH
Peroksil radikali	ROO
Alkoksil radikali	RO
Singlet oksijen	O_2
Nitrit oksit	NO_2
Peroksinitrit	$ONOO^-$
Hidrojen peroksit	H_2O_2
Organik hidroperoksit	$ROOH$

Tablo – II: Oksijen radikalleri

Oksijen radikalleri başka bir molekülden bir elektron alarak onu stabil olmayan bir şekle dönüştürdükleri için vücutta önemli moleküllere zarar veren bir seri reaksiyon dizisini başlatırlar. Normal metabolizma sırasındaki oksido-reduksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin oluşumu bir bozukluk değildir (26). Ancak inflamasyon, iskemi, radyasyon, antibiyotik ve antineoplastik ilaçların uygulamaları sonucunda serbest radikallerin oluşumu artabilir ve hücrel membranlar, enzimler, proteinler, polisakkaritler ve nükleik asitler üzerinde toksik etki oluşturarak doku hasarına yol açarlar (27).

Serbest oksijen radikalleri arasında en kolay oluşan süperoksit radikalidir. Düşük reaktivitesine rağmen, geçiş metalleri iyonlarını okside edebilmesi, metallerle iyonik bağlar oluşturması, organik substratları okside edebilmesi ve perhidroksi radikaline protonlanması bu radikalın en önemli etkisidir. Oluştığı yerden daha uzak bir bölgeye difüze edebilir. Nitrit oksitle olan reaksiyonu da fizyolojik bakımdan önemlidir. Süperoksitin nitrit oksitle birleşmesi sonucunda peroksinitrit meydana gelir. Peroksinitritlerin direk olarak proteinlere zararları vardır. İki süperoksit molekülü spontan olarak veya süperoksitdismütaz enzimi ile iki proton alarak hidrojen peroksit ve oksijen oluştururlar (21,23). Hidrojen peroksit metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallere hızlı bir geçiş gösterir.

Hidrojen peroksit uzun ömürlü olup membranları kolayca geçebilir ve uzak bölgelere etki yapabilir (22). Hidroksil radikali en reaktif ve zararlı serbest oksijen radikalidir. Yapıldığı hücre bölündüğünde hemen reaksiyona girer. İnvitro çalışmalar hidroksil radikalının doku hasarından primer sorumlu oksijen türevi olduğunu göstermiştir. Singled oksijen protein inaktivasyonu yapar. Singled oksijen ve hidroksil radikalının lipid peroksidasyonunun direk başlatıcıları olduğu düşünülmektedir (21,23,24).

2.6.2. SERBEST RADİKALLERİN KAYNAKLARI

Organizmada serbest radikal yapılan olayların başlıcaları mitokondrial eletron transport zinciri, ksenobiyotiklerin metabolizması, fagositik hücrelerin aktivasyonu, prostaglandin sentezi ve iyonize radyasyondur. Bunların yanı sıra reaktif oksijen ürünlerinin hücresel metabolizmayı arttırtan aşırı egzersiz, kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar gibi durumlar, çeşitli toksinlere ve ilaçlara maruz kalmadan stres, iske-mi-reperfüzyon, travma ve yaşlanmaya bağlı olarak da arttığı bilinmektedir (21,23,25,28-32).

Mitokondrial solunum zinciri: Normalde hücrelerde en büyük serbest radikal kaynağı elektron transport zinciridir (21,22). Normal mitokondrial solunum sırasında %2 den daha az elektronun moleküler oksijene sızması ile süperoksit oluşur. Fizyolojik olarak oluşan bu süperoksit nötrö-lize edilir (10,33).

Araşidonik asit kaskadı: Araşidonik asit siklooksijenaz ve lipooksijenaz ile metabolize olarak prostaglandin, prostosiklin, tramboksan ve lokotrienleri içeren çeşitli vazoaktif ürünleri oluşturur (33). Siklooksijenaz iki molekül oksijenin doymamış yağ asidine katılmasını katalizler ve prostaglandin G oluşturur. Prostaglandin G hızla prostaglandin H'ye okside olur. Bu sırada süperoksit radikali oluşur. Lipoksijenaz yoluyla da OH radikalleri oluşabilir (35,36).

Hipoksantin-ksantin oksidaz sistemi: Hipoksi sırasında ATP (adenozin trifosfat) yapımı durur fakat kullanım devam eder. ATP, adenozin monofosfata ve daha sonra adenozine çevrilir. Adenozinde hücre dışına çıkarak hipoksantin ve

inozine yıkılır. Dokuların oksijenize olduğu durumlarda hipoksantin ürik asite metabolize olur. Bu reaksiyon ksantin dehidrojenaz tarafından gerçekleştirilir. Hipoksi durumunda ise ksantin dehidrojenaz ksantin oksidaza dönüşür. Ksantinoksidaz ise hipoksantin ve ksantin ile reaksiyona girerek süperoksit radikali ve hidrojenperoksit açığa çıkarır. Barsak ve karaciğerde ksantin dehidrojenazdan ksantin oksidaza dönüşüm çok kısa süreli iskemiler de bile olabilir (32,37,38,39).

2.6.3. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Memran lipidleri üzerine etkileri: Hücre memranlarının oksijen radikallerine maruz kalması lipid peroksidasyonlarını uyarır. Lipid peroksidasyonlarının uyarılmasında asıl etkili hidroksil radikalidir. Peroksidasyona en duyarlı olanlar doymamış yağ asitleridir (21). Serbest radikaller memran yapısında bulunan doymamış yağ asit zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırarak etkili olmaya başlar. Hidrojen atomunun uzaklaştırılması lipid radikalinin oluşmasına neden olur. Zincirleme bir reaksiyon olarak lipid radikali moleküler oksijenle reaksiyona girer. Oluşan radikal diğeri bir yağ asitini etkileyerek hidrojen atomu çıkarmak suretiyle kendi kendini katalizleyen seri reaksiyon halini alır (40,41).

Hücre memranlarında meydana gelen lipid peroksidasyonu, memran organizasyonunu bozarak hücrenin yapısının bozulmasına neden olur. Peroksidasyon sırasında oluşan lipid peroksitler hücre hasarına yol açan metabolizmayı değiştiren ve dokulardaki kan akımını azaltan güçlü kimyasal maddelerdir (41). Bu ürünler, lipidlerin dışında karbonhidratların, proteinlerin ve DNA'nın yapısını da etkileyerek denatürasyonuna, enzim inaktivasyonuna, DNA sarmal kırıklarına ve baz modifikasyonuna neden olur.

Proteinler üzerine etkileri: Proteinler serbest radikallerin etkilerine lipidlere oranla daha az hassastır. Sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere duyarlılığı fazladır. Sistin, histidin, metionin, triptofan ve trozin içeren proteinler oksidasyonlara en duyarlı olanlarıdır (21). Aminoasitlerin oksidatif hasarı, protein karbo-

nil ürünlerinin oluşumuna neden olur. Gelişmekte olan doku ve yeni sentez edilen proteinler üzerinde serbest oksijen radikallerinin daha da toksik bir etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (40).

Nükleik asitler üzerine etkileri: Serbest radikallerin hücre çekirdeğinde ve DNA da etkileri genotoksik mutajenik değişikliklere yol acar. DNA dizininde çatlaklar meydana getirerek bu da neoplazi gelişimine neden olabilir (42,43).

Karbonhidratlar üzerine etkileri: Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit ve ogzoaldehitler meydana gelir açığa çıkan ogzoaldehitler proteine bağlanabilme özelliğinden dolayı antimitotik etki gösterebilirler (42).

Hücre dışı etkiler: Histamin, PAF (trombosit aktive edici faktör), LTB4 (lökotrien B4) salınımını arttırarak dolaşımdaki lökositlerin yara bölgesinde yoğunlaşmasına ve endotel ilişkilerin artmasına neden olur. Ayrıca L-selektin salgısını aktive ederek nötrofillerin yuvarlanma olayını gerçekleştirirler. Lökositlerden ve endotelden adezyon molekül salınımı gerçekleşerek inefektif inflamasyona neden olurlar (38).

2.7. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ

Antioksidanlar reaktif oksijen ürünlerini ve meydana getirdiği hasarı önleyen bileşenlerdir. Koruyucu antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi ya da hücrel lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli son ürünlerin ölçülmesi gibi indirek metodlar kullanılır (44) .

Antioksidanların başlıca etkileri şu şekilde olmaktadır:

1. Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunun engellenmesi
2. Reaktif oksijen ürünlerinin enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla veya doğrudan temizlenmesi
3. Metal iyonlarının bağlanması ve böylece radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesi

4. Hedef moleküllerinin hasar sonrası tamiri (45)

2.7.1. ENZİMATİK ANTİOKSİDAN SAVUNMA

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit anyon radikalinin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.



Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit anyon radikalinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk savunma olarak da adlandırılır. Çünkü süperoksit, zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulur (21).

Ökaryotlarda üç SOD izoenzimi tanımlanmıştır:

- 1) Sitozolik Cu/Zn-SOD
- 2) Mitokondrial Mn-SOD
- 3) Ekstrasellüler SOD(EC-SOD)

Genel olarak hücrede en çok bulunan izomer sitozolik Cu/Zn-SOD'dur. Bu formun antioksidan savunmanın ilk aşamasında temel bir rol oynadığına inanılır. Minör bir fraksiyon olan Mn-SOD, sitoplazmada ve mitokondrial matrikste bulunur. EC-SOD, dokuların interstisiyel boşluklarında ve ekstrasellüler sıvılarda bulunmuştur. Plazma, lenf sıvısı ve sinoviyal sıvıdaki SOD aktivitesinin büyük bir kısmından sorumludur (42,46).

Katalaz: Hücrelerin peroksizomlarında lokalize olan ve yapısında dört hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Karaciğer ve eritrositlerde en yüksek aktiviteye sahiptir. SOD aracılığıyla oluşmuş olan H₂O₂ (hidrojen peroksit), radikal olmamasına karşın, en reaktif radikallerden birisi olan OH radikalinin öncüsüdür.

Bu nedenle birçok reaktif oksijen ürününden daha fazla oksidatif hasara neden olur. Katalaz, H₂O₂'yi su ve moleküler oksijene dönüştürür (21,42).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): Sitoplazmada ve mitokondride bulunan bu enzim, yapısında aktivasyonu için gerekli selenyum içermektedir. H₂O₂, organik hidroperoksitlerin (ROOH) indirgenmesini katalizler (46,47).

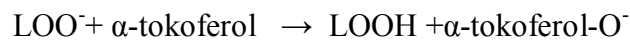
Glutasyon S Transferaz: Dimerik yapıda olup sitoplazmada bulunur. Çok sayıda izoenzimi vardır ve biyotransformasyonda rol oynar (48).

2.7.2. ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDAN SAVUNMA

Glutasyon (GSH): GSH pek çok dokuda yüksek düzeyde bulunan intrasellüler antioksidandır. Serbest radikallerin hedeflerinden birisi proteine bağlı ve eriyebilir sülfidril gruplarıdır. GSH, protein yapısındaki sülfidril gruplarını indirgenmiş halde tutarak pek çok protein ve enzimin inaktivasyonunu engeller. Ayrıca ksenobiyotiklerin metabolizmasında rol oynar (21).

Askorbik Asit (C Vitamini): Hidrofilik yapıda güçlü antioksidan bir vitamindir. Süperoksit, hidroksil ve singlet oksijeni yakalayarak etkisizleştirir. E vitaminin ve redükte glutasyonun rejenerasyonunu sağlayarak yeniden kullanıma sokar (48).

E Vitamini: E vitamini, majör lipofilik bir antioksidandır. Membranlarda ve lipoproteinlerde bulunur. Hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal hasarından koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek zincir kırıcı bir etkiyle lipid peroksidasyonunu önler. Tokoferol ve tokotriol türevlerini kapsayan vitamin E'nin antioksidan özelliği en yüksek formu α -tokoferoldür (21).



E vitamini, süperoksit radikali ve hidroksil radikallerini, singlet oksijen gibi reaktif oksijen ürünlerini indirger, nitrikasit ile de reaksiyona girebilir.

Karotenoidler: Avitaminin ön maddesi olan p-karoten singlet oksijeni baskılar, süperoksit ve peroksil radikalini temizler (21).

Melatonin: Lipofilik yapıda olup en reaktif radikallerden birisi olan OH radikali ile direkt reaksiyona girer ve bir katyon radikaline dönüşür. Bu radikal ise süperoksit radikalini yakalayıp antioksidan etki gösterir (21).

2.8. FLAVONOİDLER

2.8.1. YAPILARI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Flavonoidler, bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bileşiklerdir. 15 C atomlu 2 fenilbenzopiron (difenil propan) yapısı gösterirler (49). Bu yapıları nedeniyle polifenolik bileşikler olarak adlandırılırlar. Yapısal olarak genellikle CS-C3-CS karbon iskeleti ve A, B, C halkaları vardır. Flavonoidler moleküler yapılarına göre başlıca antosiyoninler, flavanlar, flavanonlar, flavonlar, flavonoller ve isoflavonoidler şeklinde sınıflandırılır. Yaklaşık olarak 4000'den fazla flavonoid türü belirlenmiştir (50). Flavonoidler başlıca sebzeler, meyveler, kırmızı şarap, çay, soğan baklagillerde bulunur ve çoğu çiçeklerin, meyvelerin rengini verir (44).

Flavonoidlerle ilk kez 1930'lu yıllarda ilgilenilmeye başlanmış, 1960'lı yıllarda ise gıda koruyucu olarak kullanılmışlardır. Flavonoidlerin en önemli etkilerinden birisi serbest radikalleri temizleme özellikleridir (50). Hemen her flavonoid grubunun en iyi tanımlanmış özelliği antioksidan kapasiteleridir.

Serbest radikallerin üretim artışı bu endojen temizleyici bileşiklerin (süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler) kullanılıp azalmasına yol açar. Flavonoidler, endojen temizleyici bileşikler benzeri etki oluşturarak endojen antioksidan savunma sistemlerini desteklerler. Flavonoidlerin direkt radikal temizleme özellikleri vardır (50,51,54).

2.8.2. QUERCETİN

2.8.2.1. GENEL ÖZELLİKLERİ

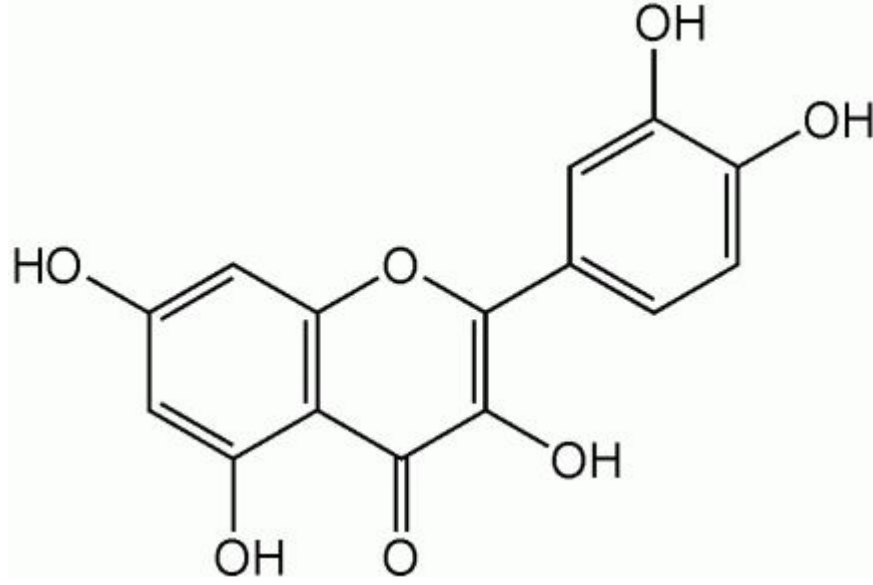
En iyi tanımlanmış flavonoidlerden biri olan quercetin (3,5,7,3',4'-pentahidroksiflavon), sebze ve meyvelerde bulunan bileşiktir. Başlıca elma, soğan, brokoli, çilekçiller, yeşil bezelye ve çayda bulunur. Batı diyeti yaklaşık 25 mg/gün flavonoid içerir; quercetin 16 mg/gün ile bu diyetle flavonoidlerin en büyük bileşeni oluşturur. Flavonoidler ve quercetin gıdalarda genellikle glikozid şeklinde bulunan büyük molekülü yapılarıdır. Bu özelliklerinden dolayı barsaklarda emilmeleri zordur. Gastrointestinal sistemde serbest fenolik kısım ayrılır (50,51). Çünkü bunların barsaktan emilebilmesi için küçük molekül ağırlıklı formlara dönüşmeleri gerekir. Barsaklarda bulunan mikroorganizmalar, flavonoid glikozidlerinin çözülmesini gerçekleştirirler. Yaklaşık %1'i bozulmadan, büyük bir kısmı ise çeşitli hidroksi aromatik asitlere dönüştürülerek böbreklerden atılır. Quercetin'in distribüsyon yarı ömrünün 3.8 saat, eliminasyon yarı ömrünün 16.8 saat olduğu bildirilmiştir (50,52,54).

2.8.2.2. ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİ

Quercetin'in diğer flavonoidlere göre antioksidan etkinliği oldukça güçlüdür. Flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme ve antioksidan özellikleri, yapılarında bulunan üç gruptan ileri gelmektedir (52,54).

Bu yapısal gruplar şunlardır:

- a) B halkasındaki o-dihidroksi (katesol) grubu
- b) C halkasındaki karbonil grubunun 4-okzo grubu ile 2, 3 çift bağın konjugasyonu
- c) A halkasındaki 3 ve 5 hidroksil grupları



Şekil - 2 : Quercetin'in yapısı ve antioksidan özellik gösteren grupları.

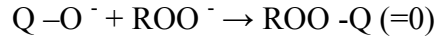
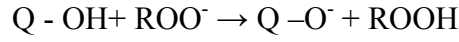
B halkasındaki hidroksilasyon, antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. Tüm flavonoidler 3'-4' dihidroksi konfigürasyonu ile antioksidan aktiviteye sahiptir. Polifenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri molekül içerisindeki hidroksi grubu sayısına bağlıdır. Flavonoidlerin elektron verici özellikleri yoğun bir şekilde araştırılmış ve antioksidan özelliklerinin açıklanmasında kullanılmıştır (53,54). Quercetin yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir ve hücrede serbest radikalleri şu şekilde temizler:

a) O_2 radikalinin temizlenmesi

b) OH^\cdot radikalinin temizlenmesi: Bu etkilerini metal iyonlarının selasyonu aracılığıyla gerçekleştirirler.

c) NO 'in, O_2^\cdot radikali ile etkileşmesi sonucu $ONOO^\cdot$ meydana gelir. Quercetin, O_2^\cdot radikalini temizleyerek peroksinitrit radikalinin üretimini baskılayabilir (55,56). NO moleküllerinin flavonoidler tarafından direkt olarak temizlendikleri de bildirilmiştir.

d) Lipid peroksi H radikali (ROO^\cdot) ile reaksiyona girerek zincir kırıcı bir etki ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonu yaparlar.



Quercetin (Q - OH), lipid peroksi radikali (ROO[·]) ile reaksiyona girerek onu indirgerken kendisi daha kararlı bir radikal yapı (Q - O[·]) oluşturmaktadır (50,51,53).

e) Quercetin lipofilik bir antioksidandır ve lipid tabakalarının arasına yerleşerek lipid hasarını önleyici etkiye sahiptir.

Flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme özelliklerine ilave olarak anti-inflamatuvar, antiviral, antiallerjik, antitrombotik, antiaterosklerotik, anaitümöral etkileri içeren çeşitli biyolojik özellikleri de vardır (50,51,54,82). Flavonoidler XO (ksantin oksidaz), fosfolipaz-A₂, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu, lökosit adhezyonun ve aktivasyonunun azaltılması, mast hücresi degranülasyonunun inhibisyonu gibi etkileriyle antiinflamatuvar özellik gösterirler. Flavonoidler ve özellikle quercetin, karsinogenlerin biyoaktivasyon sürecini inhibe ederek ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) okidasyonunun engellenmesi yoluyla antikarsinojenik ve antiaterosklerotik etkilidirler (50,51). Flavonoidlerin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkileri epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir ve flavonoid anlamının mortalite ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Radikal aracılı hasar sonucu oluşması muhtemel pek çok hastalıktan korunmada flavonoidlerin etkin bir rol oynayabileceği düşünülebilir (50,51).

III- MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma 2009 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'ndan etik kurulu onayı alındıktan sonra, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 180 ile 240 gr arasında değişen Wistar-Albino cinsi 28 adet dişi rat kullanıldı. Her biri 7 rattan oluşan 4 grup oluşturuldu.

Grup A: Sadece serum fizyolojik verilen kontrol grubu

Grup B: Sadece quercetin verilen kontrol grubu

Grup C: Sadece serum fizyolojik ve kolon anastomozu yapılan grup

Grup D: Kolon anastomozu ile birlikte quercetin verilen grup

Bütün deney hayvanları bir hafta öncesinden aynı laboratuvar ortamında tutuldular ve standart rat diyeti ve su ile beslendiler. Cerrahi işlemden 12 saat önce bütün ratların sadece su almalarına izin verildi. Cerrahi işlemin 12 saat sonrasında bütün ratların oral alımları serbestlendi. Anestezi işlemi olarak 40-90 mg/kg ketamin (Ketalar Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg xylasine (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Germany) intramusküler olarak uygulandı. İşlem boyunca hayvanların spontan solunumlarına izin verildi. Karın bölgesi tıraş ardından povidon iodin ile dezenfeksiyon sağlandı. Operasyon esnasında barsaklar steril gaz kompresle kapatıldı ve sık olarak serum fizyolojik ile ıslatıldı.

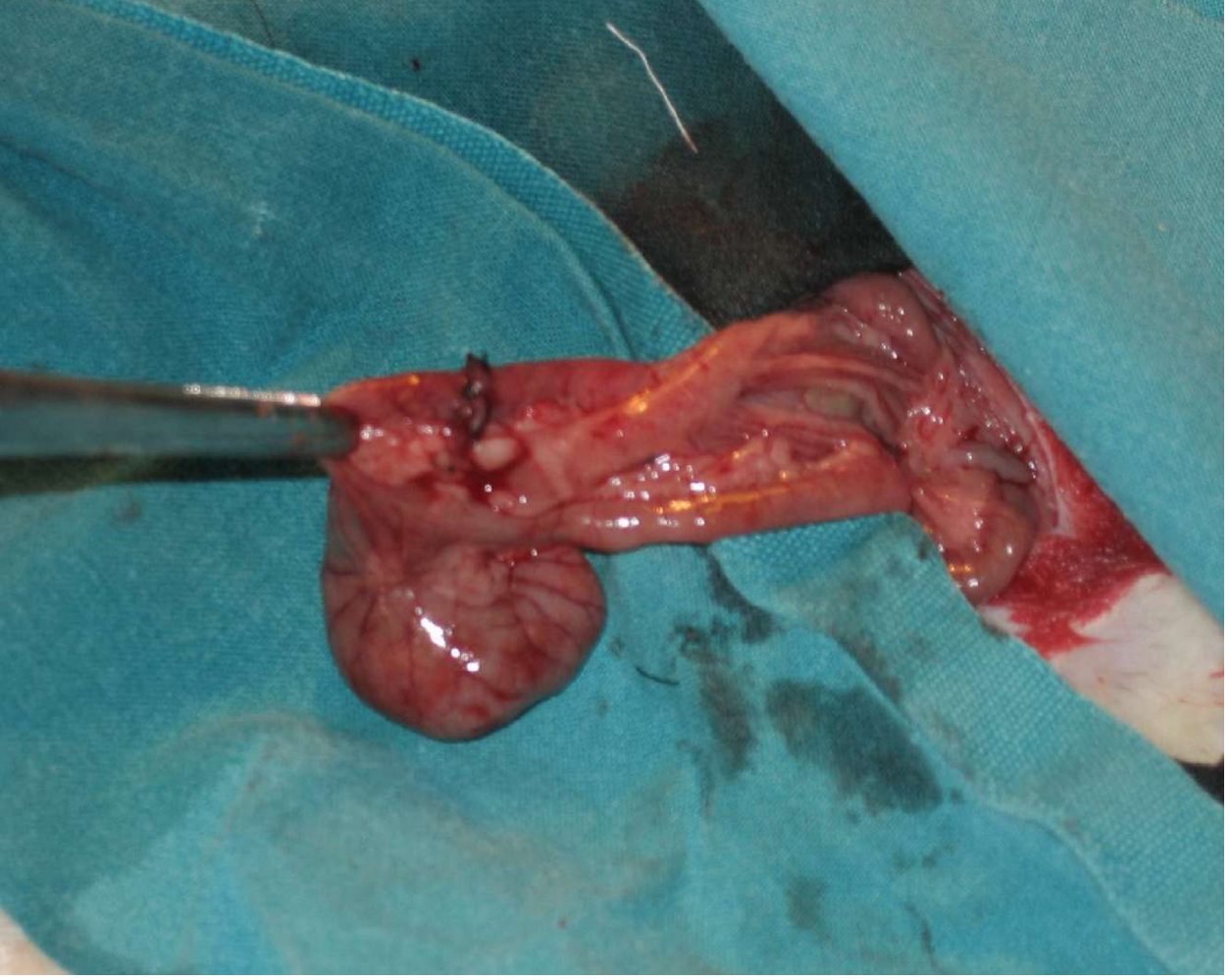
Birinci gruba 4 cm lik median laparotomi ardından intraperitoneal serum fizyolojik 1 cc verilerek katlar çift kat üzerinden 4-0 poliglikolikasit suture materyali ile kapatıldı. 2. gruba 4 cm median laparotomi ardından 50 mg/kg quercetin solusyonu 1 cc olarak intraperitoneal olarak verilerek batın çift kat üzerinden 4-0 poliglikolikasit suture materyali ile sürekli suturelerle kapatıldı. 3. gruba median laparotomi sonrasında çıkan kolon peritoneal refleksiyona 2 cm mesafe olacak şekilde 0.5 cm kolon segmenti rezeksiyonu ardından 6-0

atravmatik polipropilen sütür materyali ile tek tek anastomoz gerçekleştirilerek periton içine 1 cc serum fizyolojik uygulandı. 4. gruba median laparotomi sonrasında çıkan kolon peritoneal refleksiyouna 2 cm mesafe olacak ŗekilde 0.5 cm kolon segmenti rezeksiyonu ardından 6-0 atravmatik polipropilen sütür materyali ile tek tek anastomoz gerçekleştirilerek periton içine 50 mg/kg quercetin 1 cc uygulandı (ŗekil-4). Anastomozlar aynı kiŗi tarafından gerçekleştirildi. Her iki grubun batın katları 4-0 poliglikolikasit sütür materyali ile çift kat üzerinden sürekli sütürlerle kapatıldı.

Postoperatif 5. gün 12 saatlik açlık sonrasında aynı anestezi tekniği uygulanarak relaparotomi gerçekleştirildi (ŗekil-3). 1. ve 2. gruplara çıkan kolonun 4 cm lik segmentleri proksimaline infüzyon katateri yerleştirilecek ŗekilde distali 2-0 poliglikolikasit sütür materyali ile kapatılarak eksize edildi. 3. ve 4. gruplara ise anastomoz hattını içine alacak ŗekilde 4 cm çıkan kolon segmenti proksimale infüzyon katateri yerleştirilecek ŗekilde distali 2-0 poliglikolikasit sütür materyali ile kapatılarak eksize edildi. Tüm ratlar doku örnekleri ve anastomoz patlama basınçları ölçüldükten sonra servikal luksasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.



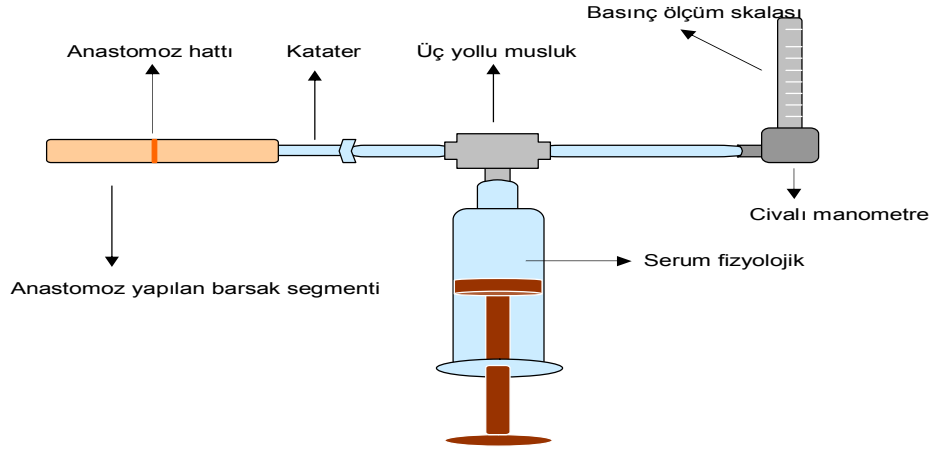
ŗekil – 3: Sadece quercetin uygulanmıŗ grupta (Grup B) relaparotomi.



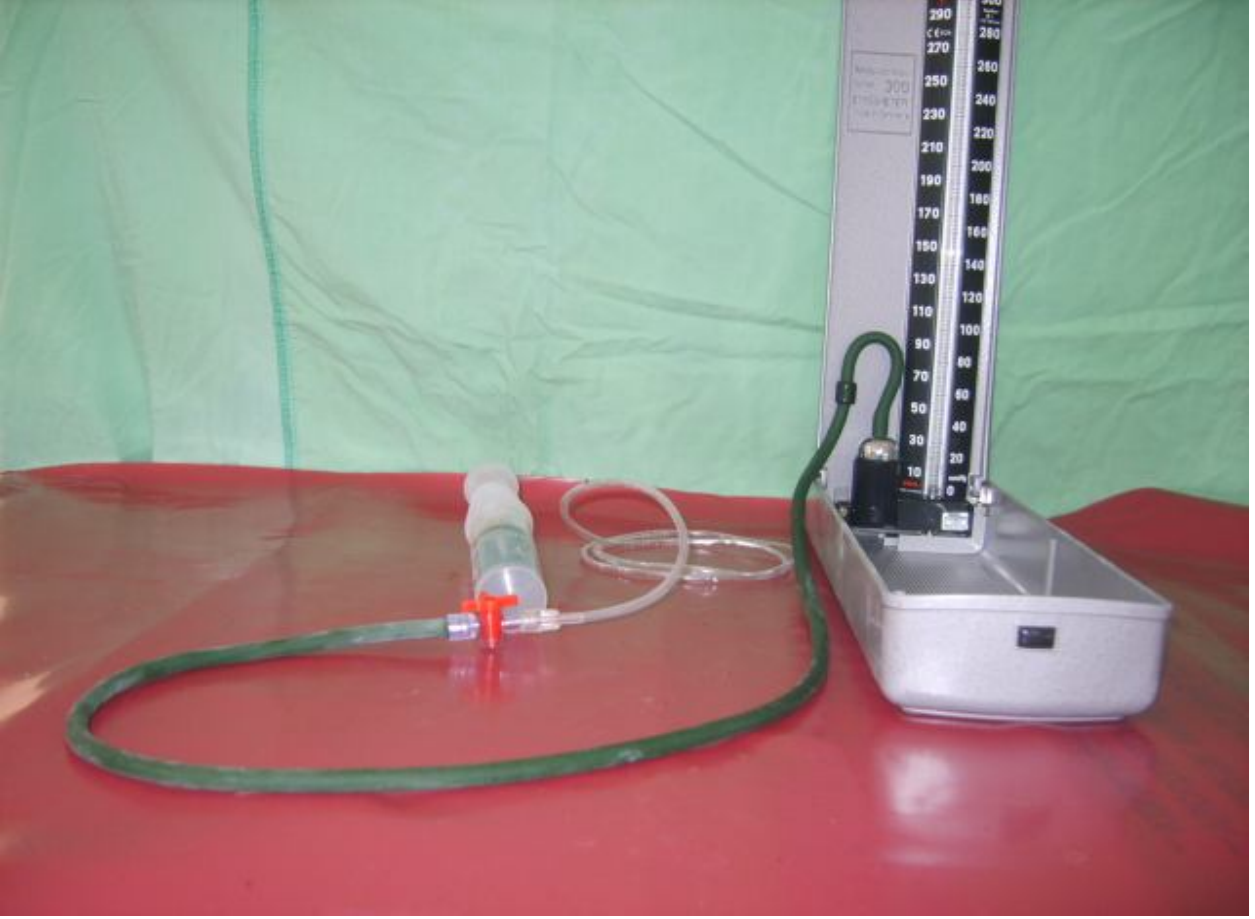
Şekil – 4: Çıkan kolon segmentinin anastomoz sonrası görünümü.

3.1. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ

Patlama basınçları mmHg olarak kaydedildi. Proksimal uca yerleştirilen 18 F plastik katater 2-0 poliglikolikasit sütür materyali ile hava kaçmayacak şekilde tespit edildi. Katater üç yollu muslukla hava uygulayacak infüzyon pompasına bağlandı. Üç yollu musluğun diğer ucu civalı manometre aletine bağlandı (Şekil 5-6). Düzeneğe bağlanmış barsak segmenti serum fizyolojik dolu saydam kaba konularak, sisteme bağlı basınç düzenli olarak artırıldı. 1. ve 2. grup deneklere normal dokudan hava kabarcıklarının oluşması veya manometriden basınç düşüşünün başlaması, 3. ve 4. gruplara ise anastomoz dokusundan hava kabarcıklarının oluşması veya manometriden basınç düşüşünün başlamasının gözlenmesi patlama basınçları olarak kaydedildi (Şekil-7).



Şekil-5: Anastomoz patlama basıncında kullanılan düzeneğin şematik görünümü.



Şekil – 6: Anastomoz patlama basınçlarının ölçülmesinde kullanılan düzenek.



Şekil – 7: Anastomoz patlaması esnasında hava kabarcıklarının oluşması.

3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik incelemeler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Piyesler parafin blokta hazırlanıp, ince kesitleri Haemotoxylin-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi ve görüntülendi. İncelemeler aynı patolog tarafından gerçekleştirildi. Kolokolonik anastomoz bölgesindeki mukozal tabaka formasyonu ve inflamasyonun şiddeti semikantitatif olarak derecelendirildi. Elde edilen dereceler toplanarak skorlandı.

Mukozal tabaka formasyonunun derecelendirilmesi (Polat ve ark.):

- Derece 0: Tam iyileşme
- Derece 1: Submukoza izleniyor
- Derece 2: Muskularis mukaza izleniyor
- Derece 3: Yalnızca yüzey epiteli oluşmuş
- Derece 4: İyileşme yok

İnflamasyonun şiddetinin derecelendirilmesi (Haut ve ark.):

- Derece 0: Polimorfonükleer lökosit (PMN) infiltrasyonu yok
- Derece 1: $PMN \leq \%25$
- Derece 2: $\%25 < PMN < \%50$
- Derece 3: $\%50 \leq PMN < \%75$
- Derece 4: $PMN \geq \% 75$

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Anastomoz patlama basıncı anlamlı fark olan gruplarda değerlendirme Anova testi ile; gruplar arası ikili karşılaştırma ise Tukey testi kullanılarak yapıldı. Patolojik analiz 3 grup arasında Kruskal Wallis testi ile; ikili grup karşılaştırmaları ise Mann Whitney testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi p değeri $<0,05$ ise istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV- BULGULAR

Anestezi ve cerrahi işleme bağlı olarak deneklerde ölüm olmamıştır.

4.1. İSTATİSTİK BULGULARI

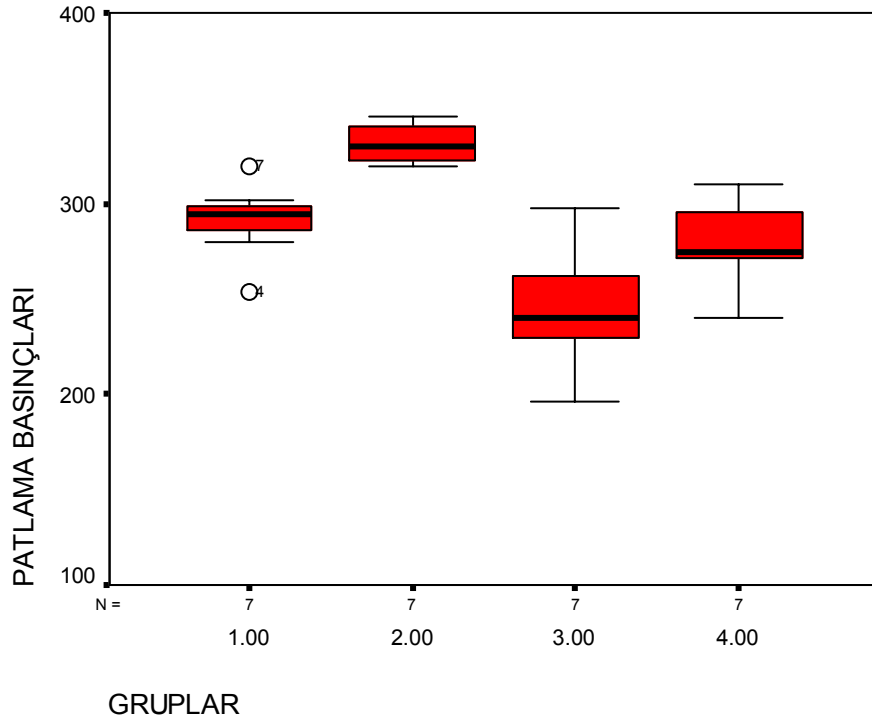
Patlama basınçlarının istatistiksel değerlendirilmesi:

Bütün deneklerde patlamaların anastomoz hattından olduğu görüldü. Grupların patlama basınç değerleri ve standart sapmaları tablo-III ve şekil-8'de gösterilmiştir.

Ortalama anastomoz patlama basınç değerleri; kontrol grubunda 291.14 ± 20.35 mmHg, quercetin grubunda 331.71 ± 10.48 mmHg, sadece kolon anastomozu yapılan grupta 245.42 ± 42 mmHg, quercetin uygulaması sonrasında kolon anastomozu yapılan grupta ise 279.57 ± 23.04 mmHg olarak bulunmuştur. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Gruplar/patlama basınçları mmHg	A	B	C	D
1	302	320	280	272
2	280	326	244	240
3	296	330	298	290
4	254	338	240	275
5	292	346	196	300
6	294	320	230	310
7	320	342	230	270

Tablo – III: Grupların patlama basınç değerlerinin mmHg olarak değerleri.



Şekil – 8: Gruplar arasındaki istatistik verilerin değerlendirilmesi.

Gruplar	Grup karşılaştırma	Ortalama fark	Standart hata	Sig.	95% güvenlik aralığı	
1	2	-40.57	12.55	.017	-75.20	-5.93
	3	45.71	12.55	.007	11.07	80.35
	4	11.57	12.55	.794	-23.06	46.20
2	1	40.57	12.55	.017	5.93	75.20
	3	86.28	12.55	.000	51.64	120.92
	4	52.14	12.55	.002	17.50	86.78
3	1	-45.71	12.55	.007	-80.35	-11.07
	2	-86.28	12.55	.000	-120.92	-51.64
	4	-34.14	12.55	.054	-68.78	.49
4	1	-11.57	12.55	.794	-46.20	23.06
	2	-52.14	12.55	.002	-86.78	-17.50
	3	34.14	12.55	.054	-.49	68.78

Tablo – IV: Patlama basınçlarının gruplar arası karşılaştırmalı istatistiksel değerleri.

Gruplar	N	aralık	standart sapma	standart hata	95% aralık		Minimum	Maksimum
					düşük	yüksek		
1	7	291.14	20.35	7.69	272.31	309.97	254.00	320.00
2	7	331.71	10.48	3.96	322.01	341.40	320.00	346.00
3	7	245.42	33.93	12.82	214.04	276.81	196.00	298.00
4	7	279.57	23.04	8.71	258.25	300.88	240.00	310.00
Total	28	286.96	38.41	7.25	272.06	301.85	196.00	346.00

Tablo – V: Patlama basınçlarının 4 gruptaki dağılımı.

Tukey testi kullanılarak 4 grup karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- 1-2 grup (p=0.017) anlamlı
- 1-3 grup (p=0.007) anlamlı
- 1-4 grup (p=0.794) anlamlı değil
- 2-3 grup (p<0,001) anlamlı
- 2-4 grup (p=0.02) anlamlı
- 3-4 grup (p=0.054) anlamlı değil

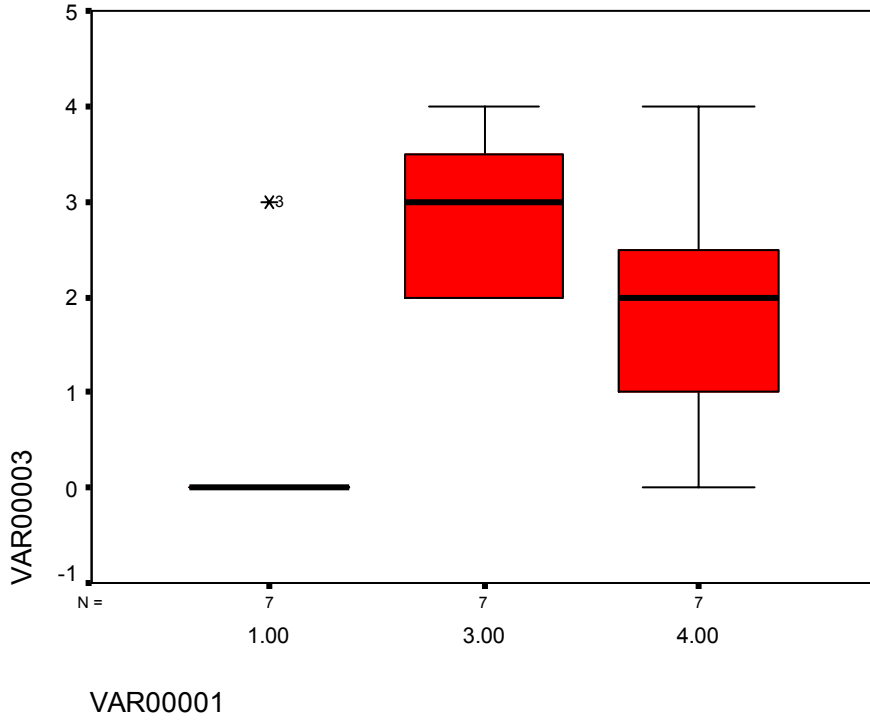
Patoloji örneklerinin istatistiksel değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan deneklerin histopatolojik istatistiksel değerlendirilmesi Kruskal Wallis testi ile yapıldığında gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.006). Histolojik değerlendirmenin dağılımı tablo - VI ve şekil - 9 da verilmiştir.

Gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında grup A'nın grup C ve D'den farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P_{A-C} = 0.006$; $P_{A-D} = 0.028$). Grup C'nin grup D'den farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gruplar	N	Aralık	standart sapma	standart hata	95% güvenlik aralığı		Minimum	maksimum
					düşük	yüksek		
1	7	.42	1.13	.42	-.62	1.47	.00	3.00
2	7	2.85	.89	.34	2.02	3.68	2.00	4.00
4	7	1.85	1.34	.50	.61	3.10	.00	4.00
Total	21	1.71	1.48	.32	1.03	2.39	.00	4.00

Tablo – VI: Patoloji örneklerin istatistiksel değerleri.



Şekil – 9: Patolojik örneklerin tablo ile değerlendirilmeleri; VAR00001 grupları VAR00003 derecelendirmeyi göstermektedir.

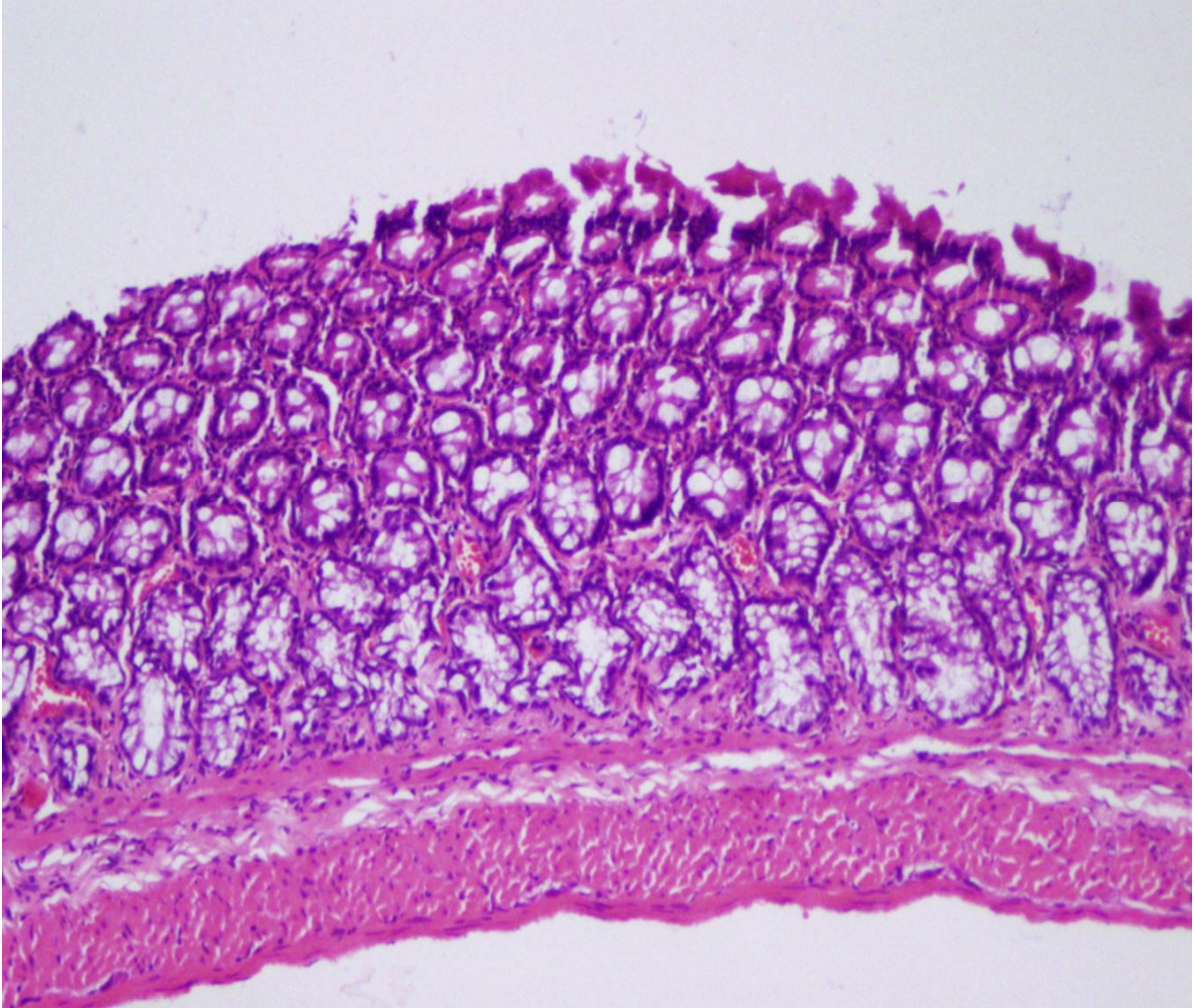
4.2. HİSTOPATOLOJİK ÇALIŞMA

Mukozal tabaka formasyonunun derecelendirilmesi ve İnflamasyonun şiddetinin derecelendirilmesi puanlama sistemleri kullanılarak tablodaki sonuçlar elde edildi.

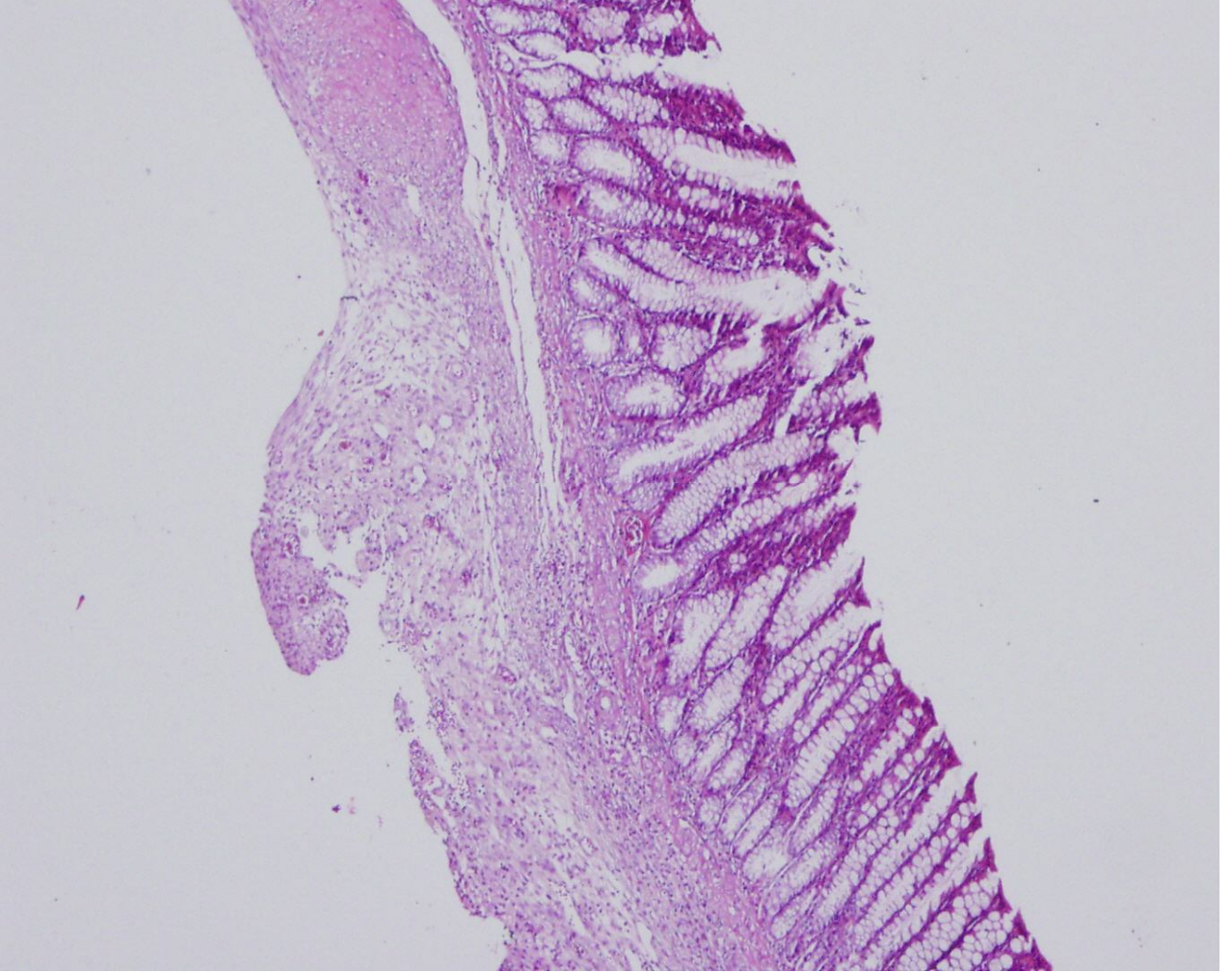
Gruplar/puan	A	B	C	D
1	0	0	4	2
2	0	0	2	1
3	3	0	3	4+2
4	0	0	2	2
5	0	0	4+2	0
6	0	0	2	3
7	0	0	3	1

Tablo – VII: Patolojik puanlama sisteminin gruplara göre değerleri.

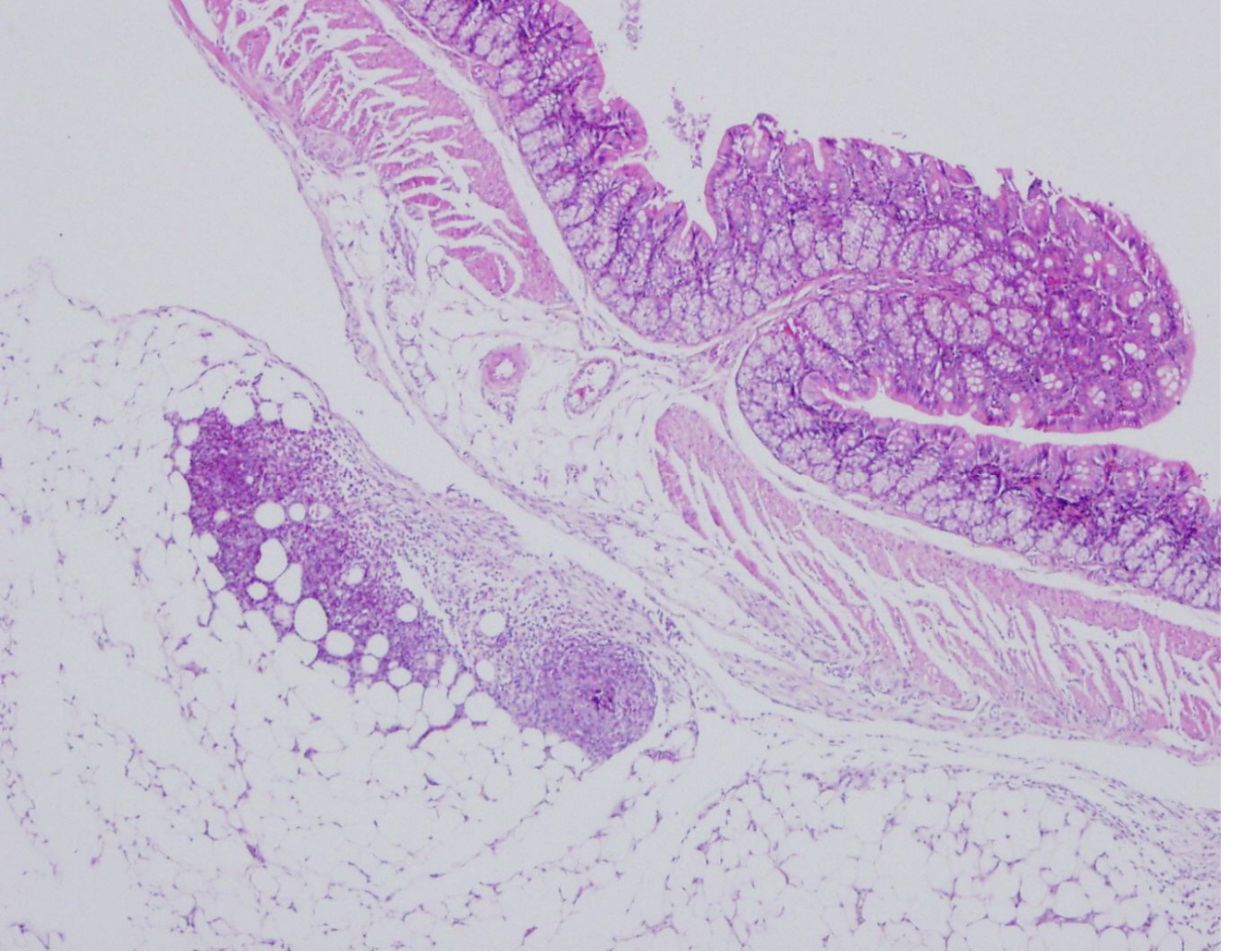
Tek skor yazılanlarda inflamasyon şiddeti veriliyor, mukozal formasyon tam, artı derece eklenenler mukozal formasyonun da tam olmayıp derecelendirildiği denekleri örneklemektedir.



Şekil – 10: Kontrol grubundaki normal kolon mukozası (Grup A) (HEX100).



Şekil – 11: Sadece kolonik anastomoz yapılan grupta (Grup C) ince mukozal formasyon ve submukozada şiddetli inflamasyon (HEx40).



Şekil – 12: Quercetin uygulaması sonrası kolonik anastomoz yapılan grupta (Grup D) yeterli mukozal formasyon ve serozal yüzeyde orta dereceli inflamasyon (HEx40).

V- TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, hücre bölünmesi, kemotaksis, neovaskülarizasyon, ekstra selüler matriks proteinlerinin sentezi ve nedbe oluşumu ile giden kompleks biyolojik süreçtir (57). Bu süreç üzerinde etkisi olan faktörler iki başlık altında toplanabilir. Kronik beslenme bozukluğu, diabet, üremi, travma, radyasyon hasarı, ileri yaş gibi kollajen sentezini azaltan faktörler ve doku hasarı, dokuda enfeksiyon, dokunun zayıf kanlanması veya dokunun beslenmesinin bozulması gibi operatif faktörler yara iyileşmesini etkileyebilirler (58). Çalışmamızda yara iyileşmesi üzerine etki yapan cerrahi modellerden faydalandık ve cerrahi girişimle bir yara iyileşme modeli oluşturduk.

Yara iyileşmesi deri gibi homojen dokularda ayrıntılı olarak incelenmiş ve çok ciddi sorunlarla nadiren karşılaşılmıştır. Bunun aksine, kolon gibi daha heterojen dokularda iyileşme olayı kolon mikroorganizmalarının olumsuz etkisi altındadır. Hermann ve arkadaşları çok sayıda sıçan kullanarak oluşturdukları sol kolon anastomozlarının iyileşmesi sürecini değişik sürelerde incelemişlerdir (58). Bizde çalışmamızda sağ kolon anastomozu oluşturarak bir flavonoid olan quercetin'in kolon anastomozu üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Son on yılda yara iyileşmesi mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Buna rağmen klinik uygulamada yara iyileşmesi açısından riskli bulunarak kolonik anastomoz yerine kolostomi açılan olguların oranı az değildir. Hayvan modellerinde yara iyileşmesini hızlandıran çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin rapor edilmiş olmasına karşın yaygın klinik kullanımları söz konusu değildir. Bu maddeler genellikle pahalıdır ve farmakokinetikleri tam bilinmemektedir. Hasanoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda; mikronize flavonoid fraksiyonu ve diphenylhydantoin gibi etken maddelerin iyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (23,58,59).

Hasarlanan bölgede sinyalizasyon ve neovaskülarizasyon bozulması anastomoz sağlamlığı ve iyileşmesini etkiler. Hipoksik dönem oksijen aktivesinde

azalma buda efektif kollajen sentez ve depozisyonunu direk ekileyecektir. Anastomozun kuvveti; submukoza tabakasındaki kollajene bağlıdır. Anastomoz yetmezliği, olgun kollajenin aşırı yıkımına veya yeni oluşan kollajenin yeterli olmamasına bağlıdır. Bu olaydan iki faktör sorumludur. Bunlardan birisi yaralanan kolon ve rektum duvarında meydana gelen kollajenaz aktivitesinin gastrointestinal sistemin diğer kısımlarından daha fazla olmasıdır. Diğer faktör ise anastomoz yakınında ameliyat esnasında oluşan fekal kirlenmeye bağlı olarak gelişen abse formasyonudur. Bu enfeksiyon kollajenolitik aktiviteyi daha da artırmaktadır (95). Kollajen sentezi barsak anastomozu iyileşmesinde en temel basamaktır. Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında kollajenden zengin granüler doku proliferen olan fibroblastlar tarafınan protein matriks olarak döşenmektedir. Anjiogenezis ve doku remodalizasyonunda kollajenizasyon gibi temel süreçler doku sağlamlığında ve restorasyonunda önemli yer tutar (5,59). Oksijen içeren spesifik kofaktörler hücreyel olaylar ve hücre maturasyonunda kollajen sentezi gibi dinamik süreçlerde koordinasyon görevi görürler (6). Hücre ve doku kültürlerinde kollajen sentezi oksijen basıncıyla orantılıdır. Yapılan çalışmalarda oksijen doku parsiyel basıncının 40 mmHg olması gerektiği gösterilmiştir. Kollajen oluşumunda oksijen prolihidroksilaz, lizilhidroksilaz, liziloksidaz gibi 3 enzim için gereklidir (5,59,60). Çalışmamızda quercetin molekülünün antioksidan etkinliğini ve doku iyileşmesi üzerine etkilerini indirek değerlendirme paterni olan anastomoz patlama basınç değerlerini, kolon anastomozu yapılan ratlarda inceledik ve gruplar arasında istatiksely anlamlı farklılıklar gözledik.

Kolon lümeni içerisindeki mikroorganizma sayısı gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindekinden daha fazla olduğu için, kolon anastomozlarında ayrışma riski mide ve incebarsak anastomozlarındakinden daha fazladır (61). Kolon rezeksiyon ve anastomozları, özellikle de sol kolonun distal bölgesi yüksek derecede anastomoz kaçığı ve ayrışması riskini taşır. Bu komplikasyonlar yüksek morbidite ve mortaliteye yol açarlar (62). Anastomoz tekniklerindeki gelişime rağmen anastomoz bölgesindeki iskemik durumların kolorektal anastomozların mortalite ve morbitesinde büyük problemler yaratmaktadır. 1446 vakalık seride anastomoz kaçığı %0-30 olarak rapor edildi. Ortalama % 13 değer. Radyolojik

olarak yapılan değerlendirmelerde ise %51 kaçak gözlendi (1). Anastomoz ayrışması çok yüksek oranda görülmesine karşın bu kaçaklar çok küçük olduğundan postoperatif morbidite ve morbiditeye neden olmamakta büyük bir çoğunluğu klinik bulgu vermemektedir (61).

Barsak anastomozlarında iyileşme mekanik, biyokimyasal veya histopatolojik olarak değerlendirilebilir. Mekanik değerlendirme anastomozun patlama veya kopma kuvvetine bakılarak yapılırken biyokimyasal değerlendirme anastomoz bölgesindeki kollajenin yapım hızına, miktarına ve özelliklerine bakılarak yapılmaktadır. Çalışmamızda anastomoz iyileşmesini değerlendirirken literatürde en sık kullanılan yöntem olan anastomoz patlama basıncı bakılmıştır. Jilborn'un önerdiği gibi postoperatif 7.günden sonra anastomoz dışındaki bir yerden patlama olacağı için anastomoz patlama basıncı postoperatif 5. gün bakıldı. Diğer bir değerlendirme parametresi olan ve Hendriks tarafından önerilen kopma direnci daha yavaş olarak yeniden kazanıldığı ve yara iyileşmesinin bir geç dönem göstergesi olduğu için çalışmamızda kullanılmadı. Cronin yaptığı bir çalışmada ise anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde anastomoz yaptıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak olan kuvvetin giderek arttığını ve 7-10. günlerde maksimuma ulaştığını gösterdi (63). Biz de çalışmamızda doku anastomoz patlama basıncını ölçerek anastomoz dayanıklılığını araştırdık. Deney grubunda kontrol grubuna oranla anastomoz patlama basıncı değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

İskemi sonrası dokularda inflamatuvar hücrelerin, özellikle nötrofil ve mast hücrelerinin reperfüzyon hasarında sorumlu olduklarının bulunması ile bu hücrelerin doku infiltrasyon ve aktivasyonlarının engellenmesi ile ilgili çalışmalar yapılmış ve doku hasarı azaltılabilmıştır (64-68). Serbest radikallerin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte en önemli etkilerinden biri lipid peroksidasyonu yoluyla hücre membranının hasarı olarak görünmektedir. Serbest radikaller ayrıca yaygın yangısal hasar oluşturabilirler ve doku hasarına yardım eden çeşitli yangısal mediatörleri çekebilirler (50,51,69). Çalışmamızda

quercetin verildikten sonra kolon anastomozu yapılan grupta histopatolojik olarak inflamasyonun gerilediği görüldü ancak istatistiksel anlamlılık yoktu.

Organizmada reaktif oksijen ürünlerinin zararlı etkilerini en aza indirmek amacıyla enzimatik ve nonenzimatik savunma sistemleri bulunmaktadır. Normal şartlar altında SOD, GSH-Px, katalazı içeren enzimatik savunma sistemleri serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarı önlerler. Serbest radikallerin oluşum hızı bu savunma sistemlerinin etkisizleştirme hızı ile dengede olduğu sürece organizma, oluşan radikallerden etkilenmemektedir. Buna karşılık antioksidan savunma azalır ya da zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa, bu denge bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Endojen antioksidan savunma sistemleri, normal metabolizma sırasında üretilen ya da radyasyon, çeşitli kimyasallar, stres gibi etkenlere bağlı olarak oluşan serbest radikallere karşı korumada tam olarak etkili değildir. Endojen antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda diyetle alınan nonenzimatik antioksidanların destekleyici etkilerine gereksinim vardır. Karotenoidler, E vitamini, C vitamini, flavonoidler, CoQ (koenzim Q) gibi antioksidanların oksidatif hasarı önleyerek ve endojen antioksidan savunma gücünü artırarak hastalıklara karşı korumada önemli olabilecekleri düşünülmektedir. Serbest oksijen radikallerinin üretiminin ksantin oksidaz inhibisyonu yapan allopurinol ile önlenmesi, radikallerin ortamdaki temizlenmesi için vitamin E, C, süperoksit dismutaz, resveratrol, karvedilol, quercetin ve koenzim Q kullanılması ile hipoksik hasarı azaltılabilmektedir (39,70). Çalışmamızda quercetin verilerek kolon anastomozu yapılan grupta histopatolojik olarak mukozal formasyonun tam olduğu gözlemlendi. İskeminin oluşturacağı hasar üzerine quercetin'in sadece kolon anastomozu yapılan gruba göre daha anlamlı etki yaptığı düşüncesindeyiz.

Timofeev ve arkadaşları (94) %20 lik quercetin içeren jel formlarının yara iyileşmesinde ve antiinflamatuvar etkinliğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bu çalışmada quercetin granüllerin maksillofasial ve servikal yumuşak dokudaki süperatif hastalıkta etkinliği 20 deney hayvanı ve 90 hasta üzerinde denenmiştir. Fu ve çalışma grubu hasarlanmış rat tendonu üzerinde quercetin molekülünün

etkinliğini hasarlı bölgeye birgün sonra 0.1 mg quercetin enjekte ederek 14 gün sonra hasarlanmış tendonu tekrar ölçüme aldı. Sonuç olarak bu enjeksiyon sonrasında iyileşme %30 ila %50 arasında bir artış gösterdi. Aşırı bir fibrotik iyileşme gözlenmedi. Gelişmiş bir kollejenizasyonu ve daha iyi bir depo uyumu gözlemlendi. Tendon yaralanmasının iyileşmesinde erken aşamada quercetin tedavisi daha iyi bir etkinlik sağlamıştır (71). Çalışmamızda mukoza tabaka formasyonunun ve inflamasyonun şiddeti ile anastomoz patlama basınçlarının quercetin verilen grupta görece olarak daha olumlu değerlerde olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Anastomoz patlama basınç değerleri sadece kolon anastomozu yapılan grup ile quercetin verildikten sonra kolon anastomozu yapılan grup ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonucunda quercetin'in organ iskemi ve reperfüzyon hasarını önlemek üzerinde yaptığı olumlu etkilere bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Oksijen nötrofil fonksiyonlarında, lökosit aktivasyonunda, fibroblast gelişiminde, anjiyogenezis ve re-epitelizasyonda dolayısıyla yara iyileşmesinde büyük öneme sahiptir. Hipoksi kollajen sentezinde etkinitede azalma ve dolayısıyla yara gerginliğinde düşüş olacaktır (17). İskemiye yol açan nedenin ortadan kaldırılması ile, oksijenlenmiş kanın iskemik dokulara reperfüzyonu in situ olarak reaktif oksijen moleküllerinin oluşmasına yol açar. Moleküler oksijenden bir dizi tepkime sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil) aralarında nükleik asitler, membran lipidleri, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu biyolojik moleküllere zarar verirler. Bu derece geniş spektrumlu bir hasar; hücre fonksiyonunun bozulmasına, hücre lizisine ve ölümüne yol açabilmektedir. Ayrıca oluşan oksijen radikallerinin lökotrien B4 ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımını arttırdığı, bunlarında nötrofil migrasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Bu nötrofiller de reaktif oksijen moleküllerinin bir diğer kaynağıdır. Bundan başka, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında i-NOS (uyarılabilir nitrik oksit sentetaz) enziminin de aktive olduğu ve oluşan bol miktardaki nitrik oksitin barsağın bariyer işlevini bozarak, bakteriyel translokasyona yol açtığı gösterilmiştir (72-75). Yine benzer şekilde, yapılan bir başka çalışmada da alt ekstremitte iskemi-reperfüzyonu sırasında hem oksijenaz

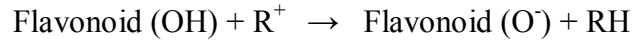
enziminin ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü-1) ekspresyonunu regüle ederek ince barsak lökosit adhezyonunu artırdığı saptanmıştır. (74) Çalışmamızda sadece kolon anastomozu yapılan grup ile quercetin verilerek kolon anastomozu yapılan grup arasında histopatolojik olarak inflamasyon hücrelerinde belirgin azalma izlendi.

Oluşan serbest oksijen radikalleri yara iyileşmesini, kollajen matriksin kontraksiyonunu inhibe ederek bozar. Serbest oksijen radikallerine ek olarak sitokinler de yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki yaparlar. TNF- α kollajen oluşumunu inhibe eder ve kollajen yıkımını arttırır (73). Reoksijenasyon esnasında nötrofillerin ürettiği enzimlerin ve ksantin oksidazın etkisiyle açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin kollajenolizise neden olduğu düşünülmektedir. Polimorfonükleerler tarafından salınan proteolitik enzimler de anastomoz bölgesinde kollajenolizise neden olabilir. Hendriks ve arkadaşları barsakta anastomoz yapılmasını takiben artmış polimorfonükleer hücre miktarının anastomoz sahasında kollajen moleküllerinin yıkımı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Madden ve arkadaşları yara iyileşmesi biyolojisinde kollajenin yerini açıklamak için sadece ne kadar kollajenin mevcut olduğunu bilmenin yetmeyeceğini, kollajenin sentez ve lizis oranlarının da bilinmesi gerektiğini bildirmişlerdir (74,76). Mekanik parametreler anastomoz iyileşmesini en güvenilir şekilde yansıtan araçlardır. Çalışmamızda kollajen sentez ve regülasyonunun değerlendirmek için indirek bir gösterge olan anastomoz patlama basınç değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı izlendi.

Varolan tedavilerin her biri spesifik olayları inhibe ettiği için, aynı tedavide farklı hedeflere yönelerek birden fazla basamağı etkileyen tedavi stratejisine gereksinim vardır. Bir flavonoid olan quercetin'in hücrede biyolojik etkilerini iyi araştırılmıştır ve iskemik hasarının pek çok basamağında etkisi olması muhtemeldir (50,51).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin etkisi sonucu membran yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir

olay olup bir radikalın yağ asidi zincirindeki α -metilen gruplarından bir hidrojen atomunun (H^+) uzaklaştırılması ile başlar. Lipid peroksidasyonunun en önemli ürünü malondialdehittir (40). Lipid peroksidasyonunun başlamasında asıl etkili olan radikalın OH radikali olduğu kabul edilmektedir (40,41). Quercetin serbest radikale bağlı hasardan korunmayı farklı yollara yapmaktadır. Bu yollardan biri direkt radikal temizleme özelliğidir. Quercetin'in OH radikalini ve onun prekürsörü olan $O_2^{\cdot -}$ radikalini temizlemesinin yanında önemli bir özelliği de lipid peroksil radikalini parçalayarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmaktır. Radikallerin flavonoidler ile aşağıdaki reaksiyonla oksidize edilmeleri onları daha stabil hale getirir ve reaktivitelerini düşürür (50,51):



Quercetin ayrıca Fe ve Cu gibi geçiş metalleri şelatlayarak bu iyonların Fenton reaksiyonu yolu ile H_2O_2 'den OH^{\cdot} radikali oluşumunu engelleyerek lipid peroksidasyonunu önlemektedir. Flavonoidlerin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkileri birçok araştırmacı tarafından çalışılmış ve MDA (malondialdehit) düzeylerini anlamlı olarak düşürdükleri gösterilmiştir (50,51,81,82).

Lipid peroksidasyonunun başlamasında asıl etkili olan radikalın OH radikali olduğu kabul edilmektedir (40,41). Husain ve arkadaşları yaptıkları invitro araştırmada oluşturdukları OH^{\cdot} üzerine quercetin'in etkilerini incelediler. Quercetin'in yapısında bulunan fenolik -OH grupları ile OH radikallerini etkisiz hale getirdiğini gösterdiler (90). Quercetin'in OH radikalini ve onun prekürsörü olan $O_2^{\cdot -}$ radikalini temizlemesinin yanında önemli bir özelliği de lipid peroksil radikalini parçalayarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmaktır (79,80).

Flavonoidlerin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkileri birçok araştırmacı tarafından çalışılmış ve MDA düzeylerini anlamlı olarak düşürdükleri gösterilmiştir. Devi ve arkadaşları ratlarda gama radyasyonla indüklenen oksidatif hasarda orientin ve vicenin flavonoidlerinin, karaciğer dokusunda oluşan lipid

peroksidasyonunda anlamlı bir azalmaya yol açtıklarını gözlemişlerdir (50,77,78). Ratlarda yapılan diğer iki çalışmada quercetin'in, böbrek dokusu ve plazmada sisplatin ve UV radyasyonla indüklenen lipid peroksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (83). Shiomi ve arkadaşları, luteolin flavonoidinin gama radyasyon uygulanmış farelerin dalak ve kemik iliğinde oluşan lipid peroksidasyonunu baskıladığını belirtmişlerdir (82). Çalışmamızda kontrol grubuna göre quercetin verilerek patlama basıncı ölçümü yapılan gruplar arasında anlamlı istatistiksel sonuçlar bulunmuştur ($p<0,01$). Quercetin'in yara iyileşmesine olumsuz etki yapan lipid peroksidasyonu gibi faktörler üzerinde anlamlı etkiler yaptığı düşüncesindeyiz.

Proteinlerde serbest radikallerden etkilenirler ve bu etkilenmenin derecesi aminoasit içeriklerine bağlıdır (21). Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle etkileşimleri yüksek olduğundan histidin, metionin gibi aminoasitlere sahip proteinler radikallerden kolaylıkla etkilenirler. SOD enziminin katalitik bölgesinde histidin aminoasiti vardır (27). Kahraman ve arkadaşları, UV (ultraviyole) radyasyonla indüklenen oksidatif hasarda ve böbrek dokusu iskemisi reperfüzyon hasarında quercetin'in O_2 radikallerini yakalayarak SOD aktivitesindeki azalmayı önleyebileceğini belirtmişlerdir (28).

Normal şartlarda lökositler damar içinde serbestçe hareket ederler. İskemi ve yangı sırasında endotel kaynaklı mediatörler ile lökosit–endotel ilişkisi sonucunda lökositler immobilize olurlar ve dokuya migrasyonla infiltre olup, toksik ürünler ile doku hasarına neden olurlar. Lökositlerin adhezyonlarının değişik basamaklarda engellenmesi ile iskemisi hasarının önlenmesi değişik araştırmalarda gösterilmiştir (28,84-87). Köse ve arkadaşları lökosit adhezyonunda ilk basamak olan rolling fazını fucoidin ile doza bağımlı olarak inhibe ederek ratlarda oluşturulan cilt flebinde I/R (iskemi/reperfüzyon) hasarını azaltmışlardır (88). Quercetin'in reperfüzyon sırasında endotele yapışmış olan lökosit sayısını azalttığı ve toksik lizozomal ürünlerin degranülasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (50,51). Bizim çalışmamızda da anastomoz bölgesinde lökosit sayısında azalma histopatolojik anlamlı olarak değerlendirildi.

Quercetin'in lökosit kaynaklı hasarı önleme mekanizmaları fosfolipaz A₂ inhibisyonu ile siklooksijenaz ve lipooksijenaz oluşumunun önlenmesi, lökosit NADP (nikotinamid dinükleotid fosfat) oksidazı inhibe etmesi, miyelo-peroksidazı inhibe etmesi, süperoksit üretimini inhibe etmesidir (51).

Flavonoidler adhezyon moleküllerinin oluşumunu da engellemektedir (51). Adhezyon molekülleri inflamasyonda dolaşan lökositler ve endoteller tarafından eksprese edilirler. Endotel hücrelerinden çeşitli sitokinler (IL-1, TNF- α , γ interferon gibi) etkisiyle intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ortaya çıkmaktadır. Quercetin'in umbilikal ven endotel hücrelerinde yapılan bir çalışmada ICAM-1 gelişimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca kültüre insan endotel hücrelerinde de aynı sonuç elde edilmiştir (51,79).

Flavonoidler etkinlik olarak iki gruba ayrılır. Siklooksijenaz üzerinden inhibisyon yapan flavanone, flovane, hesperidin diğer grup ise siklooksijenaz ve 12 lipooksijenaz üzerinden inhibisyon yapan fesiitin ve quercetindir. Flavonoidlerin oksijen serbest radikallerinin ve onların etkilerini antagonize etmeleri antiinflamatuvar ve hücre hasarını önleyici özellikleri uzun zamandır incelenmektedir (89). Araşidonikasit metabolitleri antiinflamatuvar olaylarda rol oynamaktadır. Flavonoidler araşidonik asit metabolizmasının kilit enzimler inhibe ederek etkiler. Fosfolipaz A₂'yi potent inhibe eder. Bu enzim membran fosfolipid sentezini yapar. Siklooksijenaz inhibisyonu ile prostoglandin sentezi azalır. Lipooksijenaz sistemi üzerine etkileyerek lökotrien sentezini baskılar (90,91). Flovonoid enjeksiyonu ve kolon anastomozu yapılan ratlarda hidroksprolin düzeyi çalışılan çalışmada hidroksprolin düzeyleri anlamlı yüksek bulundu (92). Çalışmamızda quercetin verilerek anastomoz yapılan grupta hücre migrasyonunun az oluşu quercetin molekülünün araşidonik asit metabolitlerinin sentezindeki inhibisyona bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Quercetin, serbest radikallerin major kaynaklarından olan ksantin oksidaz enziminin aktivitesini inhibe etmektedir. Böylece oksidatif hasarda azalma

sağlamaktadır (51). Quercetin membran fosfolipidlerinden kaynaklanan araşidonik asit metabolitlerinin oluşumunu da inhibe etmektedir. Bu metabolitler pekçok fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynamaktadır. Araşidonik asit salınması yaygın yangısal yanıt için başlangıç noktasıdır. Lökotrienler düz kas kontraksiyonu, vazoaktif etkiler, kemoatraktan etkiler yapmaktadır. Siklooksijenaz ürünlerin inhibisyonu ile platelet agregasyonu önlenmektedir (50,51). Bu metabolitler serbest radikal oluşturabilmektedir. Bu nedenle Fosfolipaz A₂ inhibisyonu ile yangının şiddeti azalmaktadır.

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (INOS) enzimi tarafından arjininden sentezlenen NO damar dilatasyonun sürdürülmesini sağlar. Quercetin endotel ve makrofajlarda NO oluşumunu önleyerek iskemik hasarı azaltır. Çünkü NO ile serbest radikallerin reaksiyonları peroksinitrit oluşturarak hücre membran hasarı yaparlar. Quercetin serbest radikalleri yakalayarak NO ile daha kısa süre reaksiyona girmelerini sağlar (50,51).

Mast hücreleri akut ve kronik pek çok yangısal ve alerjik olayda merkezi rolü olan hücrelerdir. Dokudaki etkilerini granüllerinde bulunan kimyasal maddeler ile yaparlar. Mast hücre granülleri başta heparin ve histamin olmak üzere triptaz, kimaz, karboksipeptidaz ve nötral proteazları gibi çeşitli mediatörleri içerirler. Proteazlar dört sınıfa ayrılırlar. Bunlar; serin proteazlar, metalloproteazlar, aspartik proteazlar ve sistein proteazlardır (51). Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda; mast hücrelerinin granüllerinin içeriğini hücre dışına boşattıkları bilinmektedir. İskemide degranüle olarak görev alırlar. Quercetin mast hücrelerinin degranülasyonunu plazma membranında bulunan reseptör ilişkili Ca²⁺ kanallarını modüle ederek inhibe eder. Ca²⁺ bağımlı ATPaz inhibisyonu ile mast hücre degranülasyonu da inhibe olmaktadır. Serbest radikallerin lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu yaparak mast hücrelerinin stoplazmik ve granül membranlarının hasarlanması ile de mast hücre ürünlerinin ortama salınması söz konusu olabilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada quercetin peritoneal mast hücrelerinden histamin salınmasını önlemiştir (51).

Camuesco ve çalışma grubu yaptıkları eksperimental deneyde kolit oluşturdukları ratlara quercetin oral olarak uyguladılar. Nitrozoksit gibi inflamatuvar mediatörleri değerlendirdiler. İmmunohistokimyasal alışma gösterdi ki quercetin inflame dokuda makrofaj ve granülosit sayısında azalmaya neden oldu (93).

Çalışmamızda da, daha önceki çalışmalarımızda da quercetin'in olumlu etkisinin endotele yapışan lökosit sayısını azaltmasının ve toksik lizozomal ürünlerin degranülasyonunu inhibe etmesinin sorumlu mekanizma olduğunu düşünöyoruz. Bunun yani fizyopatolojik açıklamanın ortaya konulması için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünöyoruz.

VI- SONUÇ

Anastomoz iyileşmesinin niceliksel derecesini tayin etmek amacıyla histolojik, mekanik ve biyokimyasal parametreler kullanılmakla beraber her birinin değeri sınırlıdır. Mekanik parametreler anastomoz iyileşmesini en güvenilir şekilde yansıtan araçlardır. Çalışmamızda anastomoz iyileşmesini değerlendirmek için mekanik parametrelerden patlama basıncı ölçümünü kullandık. Bu ölçümü de postoperatif 5. günde, yani anastomoz dayanıklılığının en fazla olduğu günde yaptık. Sadece serum fizyolojik verilerek kolon anastomozu uygulanan grup ile quercetin sonrasında kolon anastomozu uygulanan grup arasında anastomoz patlama basınçları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece quercetin verilen grupta kontrol grubuna göre ortalama anastomoz patlama basıncı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu quercetin'in anastomoz iyileşmesi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anastomoz bölgesine reperfüzyon süresince PMN birikiminin olduğu öne sürülmüştür. Reoksijenasyon esnasında nötrofillerin ürettiği enzimlerin ve ksantin oksidazın etkisiyle açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin kollajenolizise neden olduğu düşünülmektedir. PMN tarafından salınan proteolitik enzimler de anastomoz bölgesinde kollajenolizise neden olabilir. Hendriks ve arkadaşları reperfüze edilen barsakta anastomoz yapılmasını takiben artmış PMN miktarının anastomoz sahasında kollajen moleküllerinin yıkımı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda sadece kolon anastomozu yapılan grup ile quercetin uygulaması sonrası anastomoz yapılan grup arasında patolojik sonuçlar istatistiksel anlamlı değildi. Ancak quercetin uygulaması sonrasında anastomoz yapılan gruplarda mukozal formasyon tam ve inflamasyon ve PMN miktarı orta derecede gözlemlendi. Gruplar arasında istatistik sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Quercetin kolon anastomozu grubunda histopatolojik olarak kollajen ve fibroblastan zengin bağ dokusu oluşumu, anjiogeneziste artış, inflamasyonda azalma, nekrozun olmaması ve iltihabı hücre infiltrasyonu ve

nötrofillerin azaldığı tespit edilmiştir. Bu histopatolojik görünüm quercetin'in kolon anastomozu iyileşmesini iyi yönde etkilediğini göstermektedir.

Sonuç olarak deneklerde kolon anastomoz patlama basıncı, inflamasyon, proliferasyon, yeniden yapılanma üzerine quercetin'in olumlu etkiler yapabileceği gözlemlenmiştir. Quercetin'in kolokolonik anastomozlardan sonra anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkilerde bulunarak anastomoz kaçağı riskini azaltacağı beklenebilir. Bu etkinin değerlendirilebilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

VII- ÖZET

Antioksidan bir flavonoid olan quercetin'in iskemi-reperfüzyon hasarı, antiinflamatuvar, antiviral, antiallerjik, antitrombolitik, antiaterosklerotik, antitümör özellikleri ile birçok hastalıkta olumlu etkileri bildirilmiştir. Bildiğimiz kadarı ile kolon anastomozu üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda, quercetin'in kolon anastomozu üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmada 28 rat kullanıldı. Kontrol grubunu oluşturan yedi hayvan hariç tutulduğunda geri kalan hayvanlar üç gruba ayrıldı: Quercetin grubu, kolon anastomozu grubu, diğer çalışma grubu ise quercetin ve kolon anastomozu gerçekleştirilen ratlardan oluşturuldu.

Postoperatif beşinci günde anastomoz değerlendirildi. Kabaca anatomik iyileşme, mekanik dayanıklılık (gerilim) ve histopatolojik iyileşme işaretleri değerlendirim için kullanıldı.

Sonuçlar: Kontrol grubu ile kolon anastomozu grubu arasında anastomoz patlama basınç değerleri açısından anlamlı bir fark vardı. Ayrıca, sadece kolon anastomozu yapılan grup ile quercetin uygulaması sonrası anastomoz yapılan grup arasında anastomoz patlama basınç değerleri açısından anlamlı değildi ($p=0.054$). Sadece quercetin verilen grup ile kolon anastomozu sonrasında quercetin verilen grup arasında anastomoz patlama basınçları açısından fark mevcuttu ($p<0.05$).

Çıkarımlar: Quercetin uygulamasının kolon anastomozunun iyileşmesi üzerine olumlu bir etkide bulunabileceği gösterilmiştir. Bu konuda mevcut verilerin desteklenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

VIII- SUMMARY

Background: Quercetin is a flavanoid molecule. It has been reported that its positive effects have been reported on the ischemia-reperfusion injury, anti-inflammatory, antiviral, antiallergic, antithrombotic, antiatherosclerotic, antitumoral. Up to our best knowledge, its effect on the colonic anastomosis has not been known yet. In our study, we aimed to investigate the effect of quercetin on the colonic anastomosis.

Methods: Twenty-eight Wistar-albino rats were used in the study. Excluding the seven animals that constituted the control, the rest of the animals were divided into three groups: Quercetin group (study group 1), colonic anastomosis group (study group 2), and quercetin+colonic anastomosis group (study group 3). Colonic resection and anastomosis were done in the study group 2 and 3. Anastomotic assessment was done at the fifth postoperative day. Gross anastomotic healing, mechanical strength, and histopathological healing indices were used for the assessment.

Results: There was a significant difference regarding the anastomotic pressure values between the control group and the colonic anastomosis group. In addition to this finding, there was no difference between the colonic anastomosis group and the study group, which has been performed colonic anastomosis after the quercetin was applied ($p=0.054$). Meanwhile, there was a significant difference between the study group which has been only performed colonic anastomosis and the study group which has been performed colonic anastomosis after the quercetin was applied ($p<0.05$).

Conclusion: The present study has reported that the application of quercetin may provide a positive benefit on the healing of colonic anastomosis. To confirm these data, these findings require further studies in this subject.

IX- KAYNAKLAR

1. Bussemaker JB, Lindeman J. Comparison of methods to determine viability of small intestine. *Ann Surg* 1972; 176: 97-101.
2. İlgi S, Konana A. Gastrointestinal Sistem Anatomisi Sayek İ(ed). *Temel Cerrahi Ankara* 2004; 1015-25.
3. Kelli M, Bullard A, David A. Colon, Rectum and Anus. *Schwartz Principles of Surgery New York* 2005; 1055-1115
4. Barbul A. Wound Healing. *Schwartz Principles of Surgery. United States of America* 2005; 223-48
5. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH. Tissue oxygenation, anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 1991; 214: 605–13.
6. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 509–28.
7. Luo JD, Chen AF. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 259–64.
8. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 12–34.
9. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 549-73.
10. Koloğlu M, Sayek İ, Koloğlu B, Eng C, Onat D. Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. *Am J Surg* 1999; 178: 293-97.
11. Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T, Aydın S, Şahin DA, Çarkman S, Sarıyar M, Alemdaroğlu K. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Surg* 1998; 176: 458-61.
12. Rolandelli RH, Buckmire MA, Bernstein KA. Intravenous butyrate and healing of colonic anastomoses in the rat. *Dis Colon Rectum* 1997; 40; 1: 67-70.

13. Jo-Anne P, Manoj JR, Martin R. The Effects of Systemic Hypoxia on Colon Anastomotic Healing: An Animal Model. The American Society of Colon and Rectal Surgeons in New Orleans, Louisiana 2003; 133-45
14. Efron DT, Thornton FJ, Steulten C. Expression and function of inducible nitric oxide synthase during rat colon anastomotic healing. J Gastrointest Surg 1999; 3: 592-601.
15. Polat C, Arıkan Y, Gökce O, Aktepe F, Akbulut G, Yılmaz S. The effect of NG-nitro L-arginine methyl ester on colonic anastomosis after increased intra-abdominal pressure. Langenbecks Arch Surg 2007; 392: 197-202.
16. Uzun H, Konukoglu D, Nuri MK, Ersoy E, Özçevik S, Yavuz N. The Effects of Sildenafil Citrate on Ischemic Colonic Anastomotic Healing in Rats: Its Relationship Between Nitric Oxide and Oxidative Stres. World J Surg 2008; 32: 2107-13.
17. Güzel S, Sunamak O, As A, Çelik V, Ferahman M, Muhammed MK, Gazioğlu E, Atükeren P, Mutlu Ö. Effects of hyperbaric oxygen and Pgg-glucan on ischemic colon anastomosis. World J Gastroenterol 2006 7; 12: 1421-25.
18. Vagholkar KR. Healing of anastomosis in the gastrointestinal tract. Bombay Hospital Journal 2001; 43; 2.
19. Polat C, Tokyol Ç, Kahraman A, Sabuncuoğlu B, Yılmaz S. The efekt of desferrioxamine and quercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2006; 74: 379-83.
20. Uğurlu L, Turan M, Canbay E, Elagöz S, Şen M. Efekt of nifedipine on the healing of left colonic anastomoses in rats. Surgery Today 2003; 33: 902-08.
21. Mathes SJ, Nahai F. Reconstructive Surgery : Principles, Anatomy and Technique . Volume 11997: 39-46.
22. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33: 110-18.

23. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-24.
24. Greenstock CL. Radiation and aging: Free radical damage, biological response and possible antioxidant intervention. *Med Hypotheses* 1993; 41: 473-82.
25. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985-91.
26. David MG, McCord JM. Walking a tightrope: The balance between mitochondrial generation and scavenging of superoxide anion. *Understanding the process of aging*. Cadenas E, Packer L, 1st. Ed. New York 1999: 19.
27. Beyer RE. The participation of coenzyme Q in free radical production and antioxidation. *Free Radic Bio Med* 1990; 8: 545-65.
28. Kahraman A, Erkasap N, Serteser M, Köken T. Protective effect of quercetin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Nephrol* 2003; 16: 219-24.
29. Elliott M, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 2000; Vol 52: 673-751.
30. Boveris A, Costa EL, Cadenas E. The mitochondrial production of oxygen radicals and cellular aging. *Understanding the process of aging*, ed.by/Cadenas E, Packer L, 15t. Ed, New York, 1999; 305-11.
31. Utsumi K, Takehara Y, Inai Y, Yabuki M, Kanno T. Oxygen-dependent regulation of biological functions by nitric oxide. The mitochondrial production of oxygen radicals and cellular aging. *Understanding the process of aging*. Cadenas E, Packer L, 15t. Ed, New York 1999; 60.
32. Im MJ, Manson PN. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985; 201: 357-59.
33. Beyer RE. An Analysis Of The Role Of Coenzyme Q In Free Radical Generation and as An Antioxidant. *Biochem Cell Biol* 1992; 70: 390-403.

34. Koloğlu M, Sayek İ, Koloğlu B, Engin C, Onat D. Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. *Am J Surg* 1999; 178: 293-97.
35. Greenstoeck CL. Radiation and aging: Free radieal damage, biological response and possible antioxidant intervention. *Med Hypotheses* 1993; 41: 473-82.
36. Ikeda J. Lipid Peroxidation Products and Carcinogenesis. 1993; 76: 1235-40.
37. Ernest L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995; 127.1: 195-204.
38. Kavas GÖ. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klin* 1989; 1: 1-8.
39. Zacearia A, Weinzweig N. Vitamin C reduces ischemia reperfusion injury in a rat epigastric island scin flap. *Ann Plast Surg* 1994; 33 : 620-23.
40. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995; 8: 3906-3911.
41. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-41.
42. Kaynak K. Akciger kanserinde oksidatif hasarın rolü. *Solunum* 2002; 4: 468-73.
43. Kolanjiappan K, Ramachandran CR, Manoharan S. Biochemical changes in tumor tissues of oral cancer patients. *Clin Biochem* 2003; 36: 61-65.
44. Chi N, Watanabe A, Shi H. Diverse functions of antioxidants. *Free Rad A Res* 2000; 33: 809-17.
45. Jaraseh ED, Bruder G, Heid HW. Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Seand (suppl)* 1986; 548: 39-46.
46. Mates JM, Gomez CP, Nunez de Castro. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32: 595-603.
47. Bast A, Doelman C. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med.* 1991; 91: 2-13.
48. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998; 342-46.

49. Peterson J, Dwyer J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nutr Res* 1998; 18: 1995-2018.
50. Nijveldt RJ, Nood E, Hoorn OEC, Boelens PG, Noreen K, Leeuwen PAM. Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. *Clin Nutr* 2001; 74: 418-25.
51. Elliott M, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 2000; 52: 673-751.
52. Tanakol R. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 347-57.
53. Burak M, Çimen Y. Flavonoidler ve antioksidan özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19: 296-304.
54. Schroeter H, Spencer JPE, Rice-Evans C. Current status of the potential role of flavonoids in neuroprotection. *Critical reviews of oxidative stress and aging: advances in basic science, diagnostics and intervent*, Cutler RG, Rodriguez H, Vol. I, World Scientific Publis Singapore, 2003; 137.
55. Lenton KJ, Therriault H, Fulop T, Payette H, Wagner JR. Glutathione and ascorbate are negatively correlated with oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Carcinogenesis* 1999; 20: 607-13.
56. Tadolini B, Franconi F. Carvedilol inhibition of lipid peroxidation. A new antioxidative mechanism. *Free Radic Res* 1998; 29: 377-87.
57. Gregory LB, Lillion BN, Joseph GAB, Cromer JM, Yancey LJ, Urstsinger LH, Gregory SS, Maurice JJ, John BL. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989;321: 776-79.
58. Zabel DD, Hunt TK, Mueller RV, Goodson WH. Wound Healing. *Current Surgical Diagnosis and Treatment* 11th edition Ed: Way LW, Doherty GM. Lange Medical Books Mc Graw-Hill 2003; 86-99.
59. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Prob Surg* 2001; 38: 72-141.

60. Kilsı E, Özdemir H, Kösem M, Sürer H, Çiftçi A, Kanter M. Effect of ginkgo biloba extract (EGb 761) on the healing of left colonic anastomoses in rat. *World J Surg* 2007; 31: 1652-57.
61. Choti MA. Obstruction of large bowel. *Current Surgical Therapy*. Ed: Cameron JL. Mosby-Year Book, Inc. St. Louis 1995 ; 162.
62. Williams NS. Large Bowel Obstruction Surgery of the anus, rectum and colon . Ed: Keighley MRB. W.B. Saunders Company Ltd. London 1993; 18-23.
63. Croinin K, Jackson DS, Dunphy JE. Specific activity of hidroxyproline tritium in the healing colon. *Surg Gyn Obst* 1968; 1260:1061-65.
64. Belkin M, La Morte WL, Wright JG, Hobson RW. The role of leukocytes in the pathophysiology of skeletal muscle ischemic injury. *J Vasc Surg* 1989; 10: 14-18.
65. Bortto SK, Morrison WA, Han X, Messina A. Mast cell play a pivotal role in ischaemia reperfusion injury to skeletal muscles. *Lab Invest* 2004; 84: 1103-11.
66. Çetin C, Köse AA, Aral E. Protective effect of fucoidin (a neutrophil Rolling inhibitor) on ischemia reperfusion injury: experimental study in rat epigastric island flaps. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 540-46.
67. Petrasek PF, Liauw S. Salvage of postiskemik skeletal muscle by monoclonal antibody blockade of neutrophil adhesion molecule CD 18. *J Surg Res* 1994; 56: 5-12.
68. De Greef KE, Ysebaert DK, Ghielli M, Vercauteren S, Nouwen EJ, Eyskens EJ, De Broe ME. Neutrophils and acute ischemia-reperfusion injury. *J Nephrol* 1998; 11: 110-22.
69. Grace PA. Ischaemia - reperfusion injury . *Br J Surg* 1994 ; 81 : 637-47
70. Tadolini B, Franconi F. Carvedilol inhibition of lipid peroxidation. A new antioxidative mechanism. *Free Radic Res* 1998; 29: 377-87.
71. Fu SC, Hui CW, Li LC, Cheuk YC, Qin L, Gao J, Chan KM. Total flavones of ippophae rhamnoides promotes early restoration of ultimate stress of healing patellar tendon in a rat model. *Med Eng Phys* 2005; 27: 313-21.

72. Membrives P, Ruiz V, Severin C, Aquilar J, Mendez V. Effect of pentoxifyline on the healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 2006, 50: 369-75.
73. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83.
74. Terzi C, Kuzu A, Tanik A, Kale T, Aşlar K, Elhan A. Sıçanlarda intestinal iskemide profilaktik kısa ve uzun süreli yüksek doz Allopurinol kullanımının mortaliteye etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi* 2000; 8: 10-16.
75. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-70.
76. Şimşek A, Yağcı G, Zeybek N, Görgülü S, Kesim E, Akdeniz A. Effects of portal triad occlusion left-sided colonic anastomosis. *Int Surg* 2002; 87: 25-30.
77. Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in cologens synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut* 1991; 32: 1482-87.
78. Nakagawa K, Kawagoe M, Yoshimura M, Arata H, Minamikawa T, Nakamura M. Differential effects of flavonoid quercetin on oxidative damages induced by hydrophilic and lipophilic radical generator in hepatic lysosomal fractions of mice. *J Health Science* 2000; 46: 509-12.
79. Choi JS, Choi YS, Park SH, Kang JS, Kang YH. Flavones mitigate tumor necrosis factor alpha induced adhesion molecule upregulation in cultured human endothelial cells: role of nuclear factor- κ B. *Br J Nutr* 2004; 134: 1013-19.
80. Sanders RA, Rauscher FM, Watkins JB. Effects of quercetin on antioxidant defense in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2001; 15: 143-49.
81. Debas HT, Thomson FB. A critical review of colectomy with anastomosis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135: 747-52.
82. Priya SD, Shyamala Devi CS. Protective effect of quercetin in cisplatin induced cell injury in the rat kidney. *Indian J Pharmacol* 1999; 31: 422-26.

83. Uma Devi P, Ganasoundari A, Vrinda B, Srinivasan KK, Unnikrishnan MK. Radiation protection by the ocimum flavonoids orientin and vicenin: mechanisms of action. *Radiat Res* 2000; 154: 455-60.
84. Simoes MLP, Simoes R, Ioshii SO, Barczak DS, Tetilla MR. Effect of hyperglycemia and ageing on the healing of colonic anastomoses in rats. *Acta Cirurgica Brasileria* 2009; 24: 136-43.
85. Lefer DJ, Scalia R, Campbell B, Nossuli T, Hayward R, Salamon M, Grayson J, Lefer AM. Peroxynitrite inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against ischaemia-reperfusion injury in rats. *J Clin Invest* 1997; 4: 684-91.
86. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
87. Korthuis RJ, Grisham MB, Granger ON. Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 1998; 254: 823-27.
88. Hesp FL, Hendriks T, Lubbers EJ, de Boer HH. Wound healing in the intestinal wall. Effects of infection on experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 462-67.
89. Nolte D, Pickelmann S, Möllmann M. Effects of the phlebotropic drug Daflon 500mg on postischemic microvascular disturbances in striated skin muscle: an intravital microscopic study in the hamster. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 526-35.
90. Jean T, Bodinier MC. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. *Angiology* 1994; 45: 554-59.
91. Lonchamp M, Guardiola B, Sicot N, Bertrand M, Perdrix L, Duhault J. Protective effect of a purified flavonoid fraction against reactive oxygen radicals. *Drug Res* 1989; 39: 882-85.
92. Inan A, Meral S, Koca C, Akpınar A. The effect of purified micronized flavonoid fraction on the healing of anastomoses in the colon in rats. *Surg Today* 2006; 36: 818-22.
93. Camuesco D, Comalada M, Rodríguez-Cabezas ME, Nieto A, Lorente MD, Concha A, Zarzuelo A, Gálvez J. The intestinal anti-inflammatory

effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression. Br J Pharmacol 2004 ; 143: 908-18.

94. Timofeev AA, Maksjutina NP, Voitenko GN, Dobrovolskiĭ IN. The use of quercetin granules for treating suppurative soft-tissue wounds of the maxillofacial area and neck. Stomatologiya (Mosk) 1989; 68: 11-13.
95. Uluocak K. Kolon anastomoz yetmezliklerinin sebepleri ve önlenmesi. Dirim 1992; 67: 34-42.