



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**QUERCETİNİN KOLON ANASTOMOZ YARASI
İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

Hazırlayan
Ufuk DEMİR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE-2017



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**QUERCETİNİN KOLON ANASTOMOZ YARASI
İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

Hazırlayan
Ufuk DEMİR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE-2017

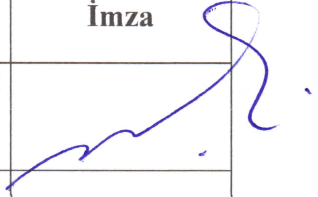

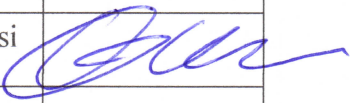
Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir. Proje No: TSA-2014-187.

TEZ ONAY FORMU

Kurum Adı : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü
Program Adı : Fizyoloji
Programın Seviyesi :Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Fizyoloji
Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Ufuk DEMİR
Tez Başlığı : Quercetin'in kolon anastomoz yarası iyileşmesine etkisi
Sınav Yeri : Tıp Fakültesi
Sınav Tarihi : 25.01.2017

Yukarıda tanıtımı yapılan tez, Tez Sınav Jürisi tarafından okunmuş, kapsam ve kalite yönünden başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Sınav Jürisi

Danışman (Unvan ve Adı)	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)		
Prof. Dr. Metehan UZUN	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	
Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY	Pamukkale Üniversitesi	

Tez sınav jürisi tarafından başarılı olarak kabul edilen Yüksek Lisans/Doktora Tezi Enstitü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 21./02/2017 tarih ve 912 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

THESIS APPROVAL FORM

Institute Name : Çanakkale Onsekiz Mart University Institute of Health Sciences
Programme Name : Physiology
Programme Level : Master of Science (X) Doctor of Philosophy ()
Department : Physiology
Student Name and Surname: Ufuk DEMİR
Title of the Thesis : Wound Healing Effect of Quercetin on Colon Anastomosis
Examination Place : Faculty of Medicine
Examination Date : 25.01.2017

We have investigated the present thesis in regard to content and quality and have approved as a Master of Science Thesis.

Supervisor (Title and Name)	Institution	Signature
Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	
Members of Examination Jury (Titles and Names)		
Prof. Dr. Metehan UZUN	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	
Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY	Pamukkale Üniversitesi	

The above examination jury decision has been approved by Administrative Board of Health Science Institute, Çanakkale Onsekiz Mart University, with decision dated 21/02/2017... and numbered 912.....

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8'de belirtilen ve ayrıntılı olarak tanımlanan etiğe aykırı eylemleri (intihal, sahtecilik, çarpıtma, tekrar yayım, dilimleme, haksız yazarlık ve diğer etik ihlali türleri) yapmadığımı onurumla beyan ederim.

Tarih: 10.01.2017

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Ufuk DEMİR

İmza:



ÖZET

Kolon anastomozlarında cerrahi tekniklerde ilerlemeye rağmen anastomoz kaçakları ve yara iyileşmesinde gecikmeler görülmektedir. Yara iyileşmesinin iyi bir şekilde olmaması anastomoz kaçağı riskini arttırır ve ölümlle sonuçlanabilen durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılan moleküllerden biri quercetindir. Quercetin antioksidan özelliğe sahip bir moleküldür ve antioksidan aktivite ile yara iyileşmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Amacımız, quercetin barsak anastomozu sonrasında cerrahi yara iyileşmesini nasıl etkileyeceğini ortaya çıkarmaktır. Çalışmada 230-260 gr ağırlığında 80 adet erkek Wistar Albino cinsi ratlar kullanılmıştır. Her birinde 10'ar hayvan bulunan 8 grup oluşturulmuştur. Gruplar;

- 1) Kontrol 3 günlük (K3 grubu),
- 2) Kontrol 7 günlük (K7 grubu),
- 3) Dimetil sülfoksit kontrol 3 günlük (DMSO3 grubu),
- 4) Dimetil sülfoksit kontrol 7 günlük (DMSO7 grubu),
- 5) Quercetin 20 mg/kg 3 günlük (Q3/20 grubu),
- 6) Quercetin 100 mg/kg 3 günlük (Q3/100 grubu),
- 7) Quercetin 20 mg/kg 7 günlük (Q7/20 grubu),
- 8) Quercetin 100 mg/kg 7 günlük (Q7/100 grubu) şeklinde ayrılmıştır.

Quercetin dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözdürülerek, 100 mg/kg ve 20 mg/kg şeklinde 2 farklı dozda intraperitoneal olarak 24 saatte bir verilmiştir. Üçüncü ve 7. günlerdeki yara iyileşmesi patlama basıncı saptanarak değerlendirilmiştir. Daha sonra aldığımız anastomoz bölgesi doku örneklerindeki antioksidan enzim aktiviteleri, oksidan hasarın derecesi ve yara yerinin histopatolojik iyileşmesi belirlenmiştir. Sonuç olarak quercetin anastomoz sonrası yara iyileşmesine katkı sağladığı görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Quercetin, kolon anastomozu, antioksidan, patlama basıncı, yara iyileşmesi.

ABSTRACT

Wound Healing Effect of Quercetin on Colon Anastomosis

Despite the advances in surgical techniques used in colon anastomosis, anastomotic leakage and delays are still seen in wound healing. If wound healing is not fair enough, risk of anastomotic leakage will increase and this may lead to the emergence situations that can result in death. One of the investigated molecules on wound healing effect is quercetin. Quercetin has antioxidant effect and its contribution on wound healing is reported. Our purpose in this research is to find out how quercetin will affect surgical wound healing after colon anastomosis. Eighty male wistar albino rats weighing 230-260 g are used. Eight different groups are created in each of 10 animals:

- 1) Control, 3 days (K3 group),
- 2) Control, 7 days (K7 group),
- 3) Dimethyl sulfoxide control, 3 days (DMSO3 group),
- 4) Dimethyl sulfoxide control, 7 days (DMSO7 group),
- 5) Quercetin 20 mg/kg, 3 days (Q3/20 group),
- 6) Quercetin 100 mg/kg, 3 days (Q3/100 group),
- 7) Quercetin 20 mg/kg, 7 days (Q7/20 group),
- 8) Quercetin 100 mg/kg, 7 days (Q7/100 group)

Quercetin is solved in DMSO and applied in every 24 hours as two different doses 20 and 100 mg/kg. The wound healing on days 3th and 7th are evaluated by determining the burst pressure. Antioxidant enzyme activities, oxidant damage's level and histopathologic healing of the wound site are determined on tissue samples taken from the anastomotic area. As a result, its seen that quercetin has contribution on wound healing after anastomosis.

Key words: Quercetin, colonic anostomosis, antioxidant, burst pressure, wound healing.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikiminden ve deneyimlerinden yararlandığım, tez konumun belirlenmesi, tezimin hazırlanması ve yazım aşamalarında büyük yardım ve katkıları olan, her konuda yardımlarını esirgemeyen, tüm yönleriyle kendime örnek aldığım saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU'na

Yüksek lisans eğitimi süresince bilgi birikimlerinden yararlandığım, verdiği destek ve katkılarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocam Prof. Dr. Metehan UZUN'a

Tezimin histopatolojik değerlendirmesinde ve yorumlanmasında yardımını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı hocalarından Doç. Dr. Nihal KILINÇ'a

Tezimin biyokimyasal değerlendirmelerinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı hocalarından Yard. Doç. Dr. M. Hilal ŞEHİTOĞLU'na

Tez çalışmamın deneysel sürecinde büyük yardımlarını aldığım değerli arkadaşım Emel KANDAŞ'a

Tez çalışmam süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Sait ELMAS ve Arş. Gör. Mehmet Akif OVALI'ya,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, varlıklarıyla ve sevgileriyle bana güç veren, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan canım annem, babam ve kardeşime,

En içten teşekkürlerimle.

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir. Proje no: TSA-2014-187.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	II
THESIS APPROVAL FORM	III
BEYAN FORMU	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	XII
TABLolar LİSTESİ	XIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIV
RESİMLER LİSTESİ	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.1.1. Çekum	4
2.1.2. Çıkan Kolon	4
2.1.3. Transvers Kolon	4
2.1.4. İnen Kolon	4
2.1.5. Sigmoid Kolon	5
2.1.6. Rektum	5
2.1.7. Anal Kanal	5

2.2. Arteriyel Beslenme	5
2.2.1. Süperior Mezenterik Arter (SMA)	5
2.2.2. İnferior Mezenterik Arter (İMA)	6
2.2.3. Drummond'un Marjinal Arteri	6
2.2.4. Rektum ve Anal Kanalın Arterleri	6
2.3. Venöz Drenaj	7
2.4. Lenfatik Drenaj	7
2.5. Sinirsel Yapı	8
2.6. Histoloji	8
2.6.1. Tunika Mukoza	8
2.6.2. Tunika Submukoza	9
2.6.3. Tunika Muskularis	9
2.6.4. Tunika Seroza	9
2.7. Kolonun Fizyolojisi	9
2.8. Anastomoz Tarihçesi	10
2.9. Anastomoz Kaçakları	12
2.9.1. Nedenleri	12
2.9.1.1. Sistemik Etkenler	12
2.9.1.2. Lokal etkenler	13
2.9.2. Kolon Anastomoz Kaçakları	13
2.10. Yara İyileşmesi	14
2.11. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi	17

2.12. Deneysel Çalışmalarda Anastomoz İyileşmesini Değerlendirme Yöntemleri	19
2.12.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri	19
2.12.1.1. Patlama Basıncı	19
2.12.1.2. Kopma Direnci	19
2.12.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri	19
2.12.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri	20
2.12.4. Diğer Değerlendirme Yöntemleri	20
2.13. Quercetin	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Ortamı	23
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	23
3.3. Kolon Anastomozunun Yapılması	24
3.4. Anastomoz Sonrasında Yapılan İşlemler	26
3.5. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü	26
3.6. Biyokimyasal Ölçümler	28
3.6.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü	28
3.6.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü	28
3.6.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü	29
3.6.4. Katalaz Aktivitesi Ölçümü	29
3.7. Histopatolojik İnceleme	29
3.8. İstatistiksel Yöntem	30
4. BULGULAR	31

4.1. Anastomoz Patlama Basınçları	31
4.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları	32
4.2.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü Sonuçları	32
4.2.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü Sonuçları	33
4.2.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü Sonuçları	34
4.2.4. Katalaz Aktivitesi Ölçümü Sonuçları	35
4.3. Histopatolojik Skorlama Sonuçları	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
EK-1 Etik Kurul Onay Formu	55
EK-2 Özgeçmiş	57
EK-3 Spiralli Tez Kontrol Formu	58
EK-4 Spiralli/Ciltli Tez Yazım Listesi	59

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

BHT:	Bütihidroksitoluen
DMSO:	Dimetil sülfoksit
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
H ₂ O ₂ :	Hidrojen Peroksit
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
İMA:	İnferior Mezenterik Arter
İMV:	İnferior Mezenterik Ven
LPH:	Laktoz Florhizin Hidrolaz
O ₂ ⁻ :	Süperoksit Anyonu
PDGF:	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
ROT:	Reaktif Oksijen Türleri
SMA:	Süperior Mezenterik Arter
SMV:	Süperior Mezenterik Ven
TBA:	Tiyobarbiturik asit
TGF- α :	Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa
TNF- α :	Tümör Nekroz Faktör Alfa
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Yara iyileşmesinde rol oynayan sitokinler.	16
Tablo 2. Anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörler.	18
Tablo 3. Patolojik değerlendirme ölçütü.	30



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kolonoskopik olarak kolonun kısımları.	3
Şekil 2. Kolonun arteriyel beslenmesi.	7
Şekil 3. Kolon duvarının histolojik katmanları.	9
Şekil 4. Uç-uca (a), uç-yan (b), yan-yana (c).	12
Şekil 5. Quercetin kimyasal yapısı.	20
Şekil 6. Gruplardaki patlama basınçları.	31
Şekil 7. Gruplardaki hidroksiprolin düzeyleri.	32
Şekil 8. Gruplardaki MDA düzeyleri.	33
Şekil 9. Gruplardaki SOD aktiviteleri.	34
Şekil 10. Gruplardaki katalaz aktiviteleri.	35
Şekil 11. Gruplardaki histopatolojik skorlama.	37

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Çalışma için hazırlanmış sıçan.	25
Resim 2. Anastomoz yapılan kolon.	25
Resim 3. Kolonun veri toplama sistemine bağlanması.	26
Resim 4. İnfüzyon pompası.	27
Resim 5. Patlama basıncı ölçümü.	27
Resim 6. (K7) Yara iyileşmesi başlamış ama uçlar arası kaynaşma henüz olmamış yoğun fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (HEX40).	38
Resim 7. (K7) Sağlam mukoza ve yeni dokunun bileşke alanı (HEX100).	38
Resim 8. (K7) İleri büyütmede sağlam mukoza ve yeni dokunun bileşke alanı (HEX100).	39
Resim 9. (Q3/20) Yara iyileşme granülasyon dokusu ve sağlam kolon mukozası görünümü (HEX100).	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanserleri en sık rastlanan ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (World Health Organization 2009). Tedavi yöntemleri arasında cerrahi girişimin önemli bir yeri vardır. Günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen kolon anastomozu sonrasında anastomoz bölgesinin tam iyileşememesi ve sızıntı olması ölümlü sonuçlanabilen durumları ortaya çıkarabilmektedir (Gomathi ve ark., 2003). Günümüzde kolorektal kanserler, iskemik kolit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, mekanik bağırsak tıkanıklığı, travma ve rekürren divertikülit gibi birçok hastalıkta kolorektal cerrahi sıklıkla uygulanmaktadır (Kirchhoff ve ark., 2010). Anastomoz kaçaklarının olası nedenleri arasında iskemi, anastomoz hattında gerginlik olması, cerrahi teknik, lokalize enfeksiyon ve anastomoz distalinde obstrüksiyon sayılabilir (Bieleck ve Gajda, 1999). Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen halen kolorektal cerrahi sonrasında % 5-15 arasında komplikasyon görülebilmektedir (Soetersa 2002). Bu komplikasyonların azalması için de tam ve hızlı bir şekilde anastomoz yarasının iyileşmesi gerekmektedir.

Yara iyileşmesinde etkisi olan moleküllerden birisi de quercetindir (Gomathi ve ark., 2003). Quercetin 3,5,7,3',4'-penta hidroksi flavonol yapısında olup, polifenolik bir bileşiktir. Elma, soğan, baklagiller, çay, domates ve hububat içerisinde bol miktarda bulunur (Formica ve Regelson, 1995). Quercetin güçlü bir antioksidan etkiye sahip olup, süperoksit, hidroksil, peroksil, alkoksil, lipid peroksil gibi serbest radikalleri temizleme, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe etme ve metal şelatlama gibi etkilere sahiptir (Morel ve ark., 1993). Literatür çalışmalarında quercetin deride yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Gomathi ve ark., 2003). Quercetin bu etkisi onun antioksidan özelliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Nitekim, yara iyileşmesinde antioksidan etkinin önemli olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (Choi ve ark., 2009). Bununla birlikte kolon cerrahisi sonrasında da antioksidan etkininin yara iyileşmesi üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (Çakmak ve ark., 2009). Yara iyileşmesi üzerine antioksidanların olumlu etkileri ve quercetin antioksidan etkisi biraraya geldiğinde, kolon anastomozu yarasının iyileşmesine katkıda bulunabileceği ve sızıntı sonrası meydana gelen sorunları engelleyebileceğini akla getirmektedir. Bu sebeple iki farklı dozda quercetin kullanılarak, quercetin kolon anastomozu sonrasındaki yara iyileşmesini

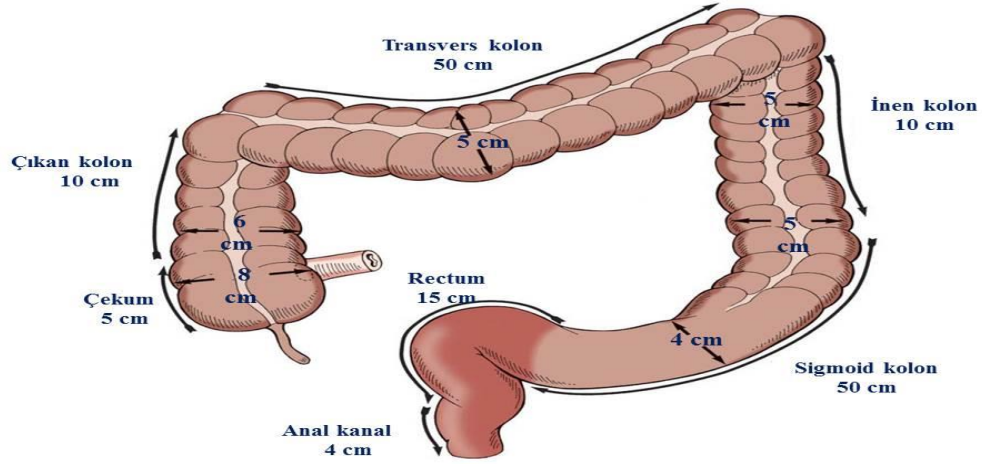
nasıl etkilediğini araştırdık. Bu amaçla kolon anastomozu yapılan sıçanlara anastomoz yapılan günden başlayarak intraperitoneal olarak quercetin uyguladık. Yapılan uygulamanın erken dönem (anastomoz sonrası 3. gün) ve geç dönem (anastomoz sonrası 7. gün) cerrahi yara iyileşmesine ve antioksidan enzim aktiveleri üzerine etkilerini inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum kısımlarından meydana gelmektedir. İleoçekal valvden anüse kadar uzanıp 120-200 cm uzunluğundadır (Şekil 1). Bu da yaklaşık olarak sindirim kanalının 1/5' ine denk gelmektedir. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ kısmı endodermin orta bağırsak bölümünden, transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs, son bağırsak bölümünden gelişmektedir (Romolo 1996). Klinik olarak kolaylık sağlaması bakımından ilk bölüm sağ kolon, son bölüm ise sol kolon olarak ifade edilmektedir (Chang ve ark., 2003).



Şekil 1. Kolonoskopik olarak kolonun kısımları.

Kolon duvarının histolojik katları:

1. Tunica mucosa
2. Tunica submucoza
3. Tunica muscularis
 - a. Sirküler (iç)
 - b. Longitudinal (dış)
4. Tunica seroza

Longitudinal kas tabakasında yer alan lifler birbirlerine eşit mesafelerde üç bölgede yoğunlaşarak tenyaları oluştururlar. Tenyalar ile kolon arasındaki uzunluk farkından dolayı kolon üzerinde haustra adı verilen cepler oluşmaktadır. Kalın bağırsağın ön yüzünde yer alan ve abdomene doğru çıkıntı yapan yağ içerikli periton uzantılarına, apendiks epiploika denilmektedir (Romolo 1996).

2.1.1. Çekum

Kalın bağırsağın başlangıç kısmıdır. Uzunluğu 4-8 cm olup, yaklaşık 7,5-8,5 cm çap'a sahip olması ile kolonun en geniş kısmını oluşturmaktadır. İleoçekal valvin yaklaşık 2,5 cm aşağısında, çekumun alt arka yüzünden apendiks ortaya çıkar. Üst kısmında da tenya mezokolika, tenya libera ve tenya omentalis adlarını alan üç tenya bulunur (Romolo 1996, Ellis 2011).

2.1.2. Çıkan Kolon

Çekumun bitiminden sonra başlayarak karaciğerin alt yüzüne kadar uzanır ve burada hepatic fleksurayı oluşturur. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda olmakla beraber çapı çekuma göre daha dardır. Yan ve ön yüzeyleri periton tabakası ile kaplı olup retroperitoneal yerleşim göstermektedir (Menteş ve ark., 2004).

2.1.3. Transvers Kolon

Sağ kolon köşesinden başlayıp, dalak önünde splenik fleksura oluşumuna kadar olan bölüme denir. Tamamen peritonla kaplanmış olup yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Transvers mezokolon karın boşluğunu iki anatomik bölüme ayırır. Bu anatomik bölünme, enfeksiyonun batın içerisinde yayılımına engel oluşturur. Transvers kolon, üst tarafta karaciğerin sol ve sağ lobları, mide, duodenum, safra kesesi ve safra yollarıyla da yakın komşuluk içerisinde (Romolo 1996).

2.1.4. İnen Kolon

Ortalama boyutları 25-30 cm olup, splenik fleksuradan başlayarak pelvis girişinde sigmoid kolona kadar devam eder. Ön ve arka kısmı peritonla kaplıdır (Romolo 1996). İnen kolon arkada iliolumbar ligament, iliak kas, transversus abdominus kasının başlangıcı, kuadratus lumborum kası, sol böbrek fasyası, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirler ve uyluğun lateral kutanöz siniri ile komşuluk

içerisindedir. Ön bölümde ise omentum majus, ince bağırsaklar ve karın duvarı ile biraradadır (Skandalakis 1995).

2.1.5. Sigmoid Kolon

Sigmoid kolon, inen kolonun bitiminden sonra başlar. Değişik aralıklarda boyutlara sahip olmakla beraber ortalama 40 cm uzunluğa sahiptir. Rektosigmoid köşeden itibaren rektum olarak devam etmektedir. Periton ile tüm yüzeyleri örtülü olup, intraperitoneal yerleşim göstermektedir. İçeride ince bağırsaklarla, aşağıda mesane ve kadınlarda da uterus ile komşulukları bulunmaktadır (Romolo 1996).

2.1.6. Rektum

Rektum, sigmoid kolonun devamında yer alır ve anal kanal ile sonlanır. Uzunluğu değişiklik göstermekle beraber yaklaşık olarak 15 cm'dir. Rektum, apendiks epiploikaları içermemesi bakımından sigmoid kolon ile farklılık göstermektedir. Rektum üç lateral kıvrım içermektedir (Standring 2008). Bu kıvrımlar sol üst, sağ orta ve sol alt da bulunan Houston valvlerine karşılık gelir (Romolo 1996).

2.1.7. Anal Kanal

Anal kanal, pelvik diyafram ile anal sınır arasında yer alır ve yaklaşık olarak 4 cm boyutunda olup internal anal sfinkter uzunluğundadır. Etrafı eksternal ve internal sfinkterler ile çevrilidir. Anatomik olarak anal kanal, anorektal bağlantının sonunda başlar ve anal sınırdan dentat çizgisine kadar uzanmaktadır. Dentat çizgisi ise anal sınırın 1,5-2 cm üzerinde yer alan bir mukokutanöz bileşkedir. Pratikte kullanılan cerrahi anal kanal, rektal tuşe ile palpe edilebilen anal sınırdan anorektal halkaya kadar uzanan bir yapı olarak tanımlanır (Romolo 1996).

2.2. Arteriyel Beslenme

2.2.1. Süperior Mezenterik Arter (SMA)

Sağ kolon, çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolonun 2/3'ü veya proksimalinin yarısının beslenmesi SMA'nın dalları ile sağlanır (Sagar ve Pemberton, 1997). A.ileocolica, A.colica media ve A.colica dextra, olmak üzere üç ana dala ayrılır. A.ileocolica çekumu ve apendiksi beslemektedir. A.colica media

transvers kolonu, A.colica dextra da hepatic fleksura ve çıkan kolonu besler. A.colica media'nın sağ ve sol kolik arterleri ile yan dalları arasında anastomozlar bulunmaktadır (Romolo 1996).

2.2.2. İnferior Mezenterik Arter (İMA)

Sol kolik ve sigmoid dallanmalar ile İMA, sol kolonun arteriyel beslenmesini sağlamaktadır. SMA' nın yaklaşık olarak 6-7 cm altında yer alır (Goligher 1967). İMA dallanmaları, A. colica sinistra, A. sigmoideae, A. rectalis superior olmak üzere üç dala ayrılır (Goh 1997). A. colica sinistra yukarı ve aşağıya doğru iki dala ayrılır. Üst dalı transvers mezokolonda bulunur ve A.colica media ile birleşir. Alt dalı ise sigmoid mezokolon içerisinde olup, inen kolonu besler ve sigmoid arterle birleşimler oluşturur. A. rectalis superior rektosigmoid bölgeyi besler (Skandalakis 1995).

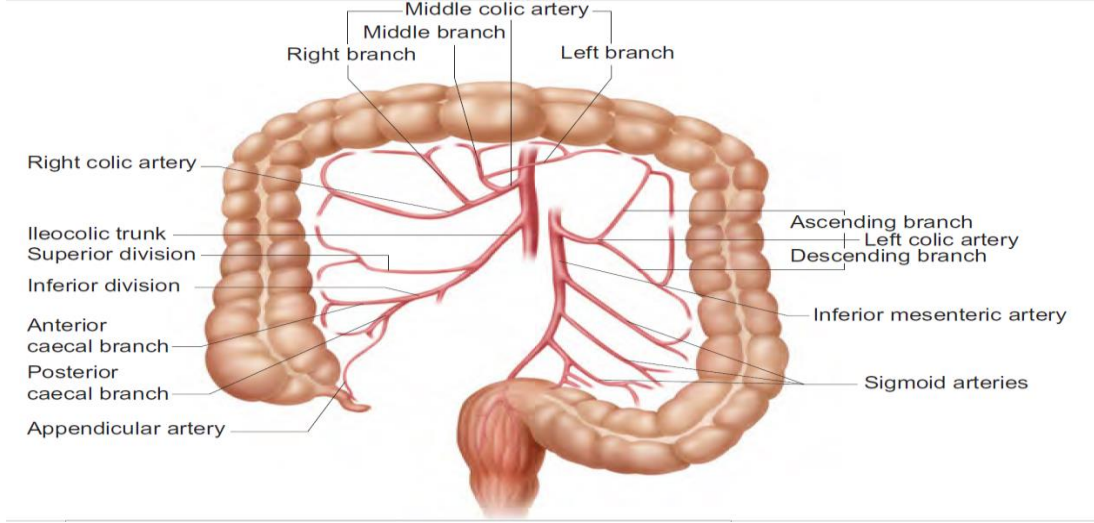
2.2.3. Drummond'un Marjinal Arteri

Bu ana kollateral kemer, iki mezenterik damarın arasında bulunur. Bağırsağın mezenterik sınırından yaklaşık 2-3 cm mesafede ve kolonun mezenterinin içinde yer alır (Lin ve Chaikof 2000, Goligher 1967). Kolonu besleyen dalları vasa rektiler şeklinde dallanmalar meydana getirir. Bu kollateral bağlantılar sağ, sol ve orta kolik arter, sigmoid arterler ve ileokolik dallanmalardan oluşmaktadır (Kornblith ve ark., 1992). Marjinal arterler genellikle kolona paralel şekilde devam ederler (Krupski ve ark., 1997).

Riolan kavsi; anatomik olarak SMA ve İMA arasında yer alan arteriyel kemerlerden oluşan yapıdır (Romolo 1996).

2.2.4. Rektum ve Anal Kanalın Arterleri

Bu arterler, superior, medial, inferior ve median sakral arterleri şeklindedir. Süperior rektal arter İMA'in terminal dalını oluşturur. A.iliaca, communis sinistra'yı çaprazladıktan sonra oluşarak orta ve üst rektumu besler. Orta rektal arter, A.iliaca internadan çıkarak, erkeklerde rektum kaslarını ve prostat bezinin kanlanmasını sağlar. Kadınlarda ise olmadığına yerini uterin arter almaktadır. İnferior rektal arter, anal kanalın pektinat çizgisinin distalinde kalan kısmını besler (Romolo 1996). Median sakral arter, aort bifurkasyonun hemen altında bulunur (Skandalakis 1995). Kolonun arteriyel beslenmesi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Kolonun arteriyel beslenmesi (Standring 2008).

2.3. Venöz Drenaj

Kolonun venöz drenajı süperior mezenterik ven (SMV) ve inferior mezenterik venler (İMV) aracılığıyla hepatik portal ven içerisine gerçekleşir. Rektumdan kaynaklanan az miktardaki drenaj ise middle rektal venler ile internal iliak venlere, inferior mezenterik venler ile de pudental vene olur. Kolonun orta bağırsak (midgut) bölümünden köken alan çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3'ü SMV'in kolik dallarına drene olurken, arka bağırsak bölümünden köken alan transvers kolonun 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve üst anal kanal İMV'lere drene olur (Standring 2008).

2.4. Lenfatik Drenaj

Kolonunun lenfatik drenajı submukoza ve muskularis mukoza tabakalarında yer alan lenfatik kanallar ile gerçekleştirilir. Lenfatik damarlar, kolonun arteriyel dolaşımı ile ilerler. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimalinin lenfatik drenajı SMA ile birlikte ilerleyen lenf nodlarına doğru olur. Transvers kolonun distali, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum ise İMA ile ilerleyen lenf nodları içerisine drene olmaktadır. Bu durumda transvers kolonun distali veya splenik fleksura ağırlıklı olarak middle kolik arter ile beslenmektedir. Bu bölgelerin lenfatik drenajı büyük oranda süperior mezenterik nodlara olabilir. Bağırsakta bulunan lenf nodları epikolik, parakolik, intermediate ve preterminal lenf nodları şeklindedir.

Epikolik lenf nodları: Kolonun, bazende apendiks epiploikaların serozal yüzeyinde bulunan küçük nodlardır.

Parakolik lenf nodları: Transvers ve sigmoid kolonun mezenterik sınırları boyunca ve çıkan kolon ve inen kolonun medial sınırları boyunca uzanan nodlardır.

Intermediate lenf nodları: Kolik damarlar boyunca uzanırlar.

Preterminal lenf nodları: SMA ve İMA'in ana gövdeleri boyunca uzanır ve paraaortik nodlara drene olurlar (Skandalakis 1995, Standring 2008).

2.5. Sinirsel Yapı

Kolon ve rektum, sempatik ve parasempatik sistem ile uyarılır. Çekum, apendiks, çıkan kolon, transvers kolonun 2/3'ü beşinci torasik spinal segmentten köken almıştır. Transvers kolonun 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve üst anal kanal L1 ve L2 spinal segmentinden sempatik uyarıyı alır. Çölyak ve superior mezenterik pleksus aracılığıyla vagus sinirinden parasempatik uyarı gönderilir. Parasempatik uyarılar pelvik splanknik (nervi erigentes) aracılığıyla taşınır. Kolik sempatik sinirler ileoçekal valv kasında motor aktiviteyi uyarırken, kolon ve rektumda kas duvarının inhibisyonunu sağlar. Bazı liflerinin kolik damarlarda vazokonstriktör etkisi vardır. Parasempatik sinirlerin kolorektal bezlerde sekretomotor, kolik ve rektal kaslarda motor, internal anal sfinkterde de inhibitör etkisi vardır. Afferent impulslar distansiyon uyarısına aracılık ederler (Standring 2008).

2.6. Histoloji

2.6.1 Tunika Mukoza

Yüzey epiteli, kripta, lamina propria ve lamina muskularisten oluşur ve villus bulunmaz. Basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. İntestinal bezlerin çok miktarda goblet hücresi, absorbtif hücre ve az oranda enteroendokrin hücre bulundurması karakteristik özelliğidir. Epitel hücrelerinde, T lenfositler de bulunur (Rosia 1996). Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücreleri içermektedir. Muskularis mukoza ise ince bir kas tabakasıdır ve mukozayı submukozadan ayırmaktadır (Rosia 1996).

2.6.2. Tunika Submukoza

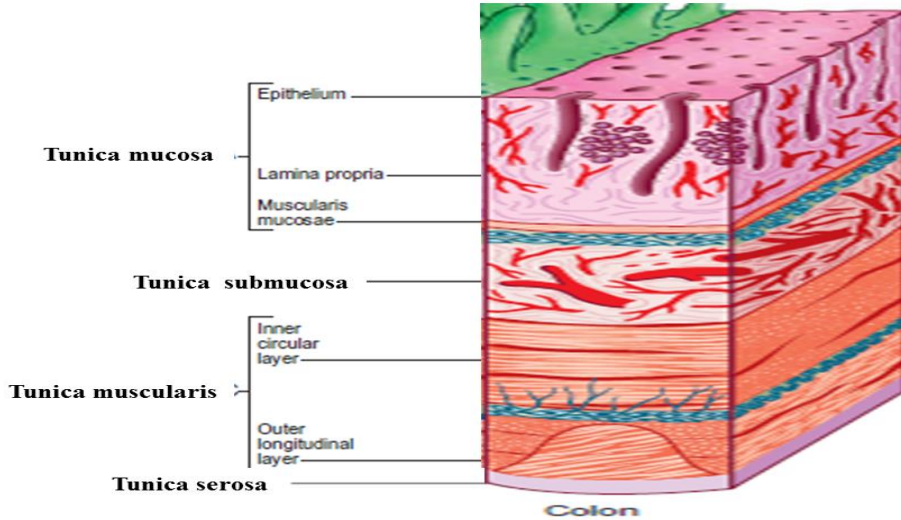
Lamina propria ile aynı hücresel içeriğe sahiptir. Venülleri, lenfatikleri ve submukozal arteriyolleri içerir. İçerisinde dağınık şekilde parasempatik ganglionlar bulunmaktadır (Rosia 1996).

2.6.3. Tunika Muskularis

Yapı olarak iç kısımda sirküler, dış kısımda ise longitudinal kaslardan meydana gelir. Bu kas tabakaları arasında Auerbach pleksusu bulunur. Longitudinal tabaka lifleri, tenya koli denilen üç kalın longitudinal bant şeklinde bulunurlar (Rosia 1996).

2.6.4. Tunika Seroza

Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak kaplar. Kan damarları ve lenfatikleri içermektedir. Çıkan kolon, inen kolon, rektumun bir bölümü ve anal kanal peritonun arkasındadır (Rosia 1996).



Şekil 3. Kolon duvarının histolojik katmanları (Standring 2008).

2.7. Kolonun Fizyolojisi

Kolon, sindirim artıklarının depolonması, taşınması, iletilmesi ve kimustan su ve elektrolitlerin emilmesi gibi başlıca işlevlere sahiptir. Kolonun üst yarısı emilim, alt yarısı ise depolama ile ilgilidir. Sodyum ve klorun emilimini, potasyum, bikarbonat ve mukusun salgılanmasını gerçekleştirir.

Kolonun ana işlevi su ve elektrolit dengesini düzenlemektir. Kolon, enterik içeriğin su ve elektrolitlerini %90'a yakın oranda emilimini sağlar. Yaklaşık olarak günde 1500 ml kimüs kalın bağırsağa geçer. Kimusun içerdiği elektrolitler ve su büyük oranda kolon tarafından emilir. Emilemeyen kısmı ise feçes ile dışarı atılır. Kolon günlük olarak 5-6 litre absorpsiyon kapasitesine sahiptir. Kolon, yüksek konsantrasyon gradiyenti olmasına karşın sodyumu iyi bir şekilde absorbe eder. Günlük 400 mEq sodyum emebilme kapasitesine sahip olup, feçesle sadece 1 mEq'den daha az bir oranda sodyumu dışarı atar.

Klorun emilimi de sodyum gibi gradiyente karşı yönde olmasına karşın aktif olarak emilimi gerçekleştirilir. Klor ve bikarbonat lümeninde değişime uğrarlar. Lümen asidik ise bu klorun absorpsiyonunu arttırmaktadır.

Kolonda besinlerin emilimi minimal düzeydedir. Ancak emilimi gerçekleşmemiş karbonhidratlar, bakteriyel fermentasyon ile kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülerek pasif olarak emilimi gerçekleştirilebilir. Emilmiş olarak bulunan bütirat, asetat, propionat, kolon epitelinin enerji kaynağıdır. Burada oluşan enerji sodyumun taşınmasında kullanılır. Kolondaki absorpsiyon işlemi çoğunlukla proksimal kısımda gerçekleşip, bu bölüme absorpsiyon yapan kolon denilmektedir. Kolonun distal bölümü de depolama fonksiyonunu gerçekleştirir ve depo kolon adını almaktadır (Guyton 1998).

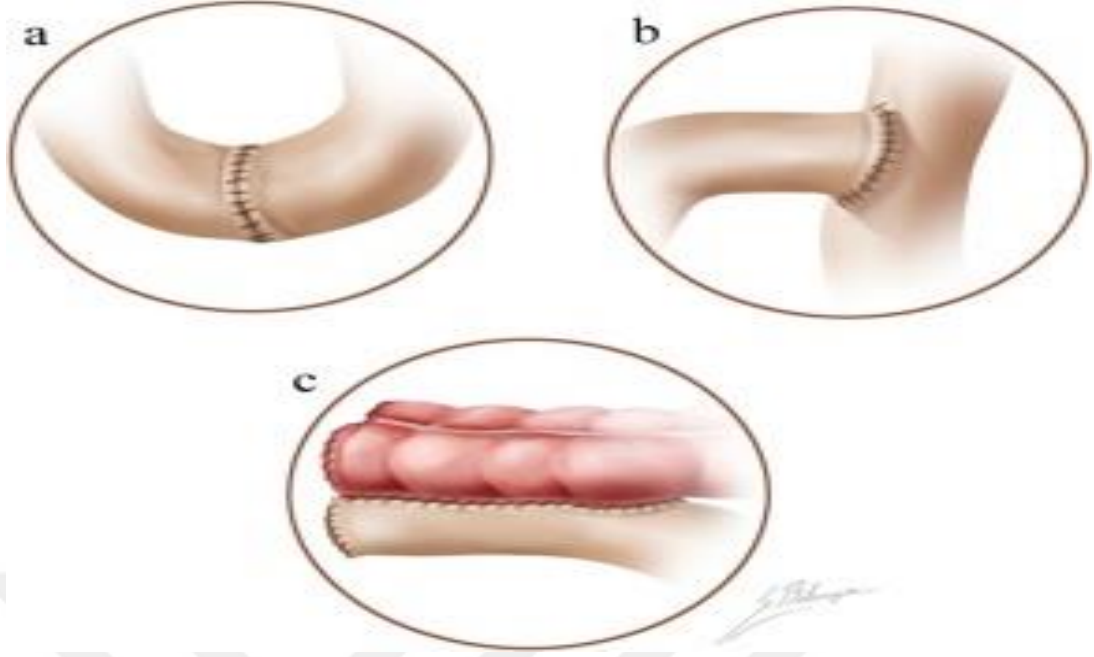
2.8. Anastomoz Tarihçesi

Gastrointestinal yol üzerinde bir bölüm benign ve malign endikasyonlar sebebiyle rezeke edildiğinde ve gastrointestinal devamlılığın sağlanması gerektiğinde bağırsak anastomozuna ihtiyaç duyulur. Bağırsak anastomozunun tarihi 19. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Nicholas Senn'in 1893 yılında yaptığı araştırmada yaklaşık 60 farklı intestinal dikiş tekniği tespit edilmiştir (Senn 1893). Son 200 yıl içerisinde, gastrointestinal anastomozlar hayatı tehdit eden bir girişimden, rutin ve güven içinde uygulanan bir işleme dönüşmüştür. Bu gelişmeler sırasında bilime dayalı tıpta, 1826 yılında Antoine Lembert tarafından seroza apozisyonunun önemi ve 1867 yılında Lord Joseph Lister tarafından önerilen asepsi kavramı ortaya çıkmıştır (Lembert 1826, Lister 1867).

Zamanla cerrahide yaşanan gelişmelere bağlı olarak kalın iplik ve büyük iğne ile yapılan el anastomozlarıyla beraber mekanik dikiş teknikleride kullanılmaya başlanmıştır (Steichen ve Ravitch, 1984). Zımbalama aracının (stapler) ortaya çıkması bağırsak anastomozlarında çağdaş gelişmelere sebep olmuştur. İlk zımba prototipini 1892 yılında Murph Button tanımlamasına rağmen, 1960 yılına kadar olan sürede belirgin bir şekilde gelişmeler görülmemiştir (Lister 1867). Ancak daha sonra gastrointestinal sistemde anastomoz yapabilmek için yeni araçlar geliştirilmiştir (Forde ve ark., 1993).

Geliştirilen bu araçlar büyük ve her kullanımdan önce zımba takılmasını gerektirmektedir. Çeşitli ileri çalışmalarla 1985 yılında biofragmentable anastomoz halkalarının gelişmesiyle ve zımbalama cihazlarının değiştirilmiş formlarının geliştirilmesi, dünyada dikişsiz anastomozu daha fazla öne çıkarmıştır (Forde ve ark. 1993, Ravitch ve ark., 1959).

Günümüzde ise rezeksiyon işleminden sonra bağırsak devamlılığı, el ile veya zımba aletleri aracılığıyla, uç-uca, uç-yan ya da yan-yana şeklinde yapılmaktadır. El ile yapılan anastomozlarda dikiş materyalleri ve teknik, cerraha göre değişiklik göstermektedir. Dokuları içe döndüren (inverting) dikiş tekniğinin kullanılması da son derece önemlidir. Kolon cerrahisinde zımba kullanımının, standart cerrahi teknikler kadar güvenli olduğu ve bazı durumlarda cerrah için daha iyi olabildiği görülmüştür (Corman 2005).



Şekil 4: Uç-uca (a), uç-yan (b), yan-yana (c) (Terrone ve ark., 2011).

2.9. Anastomoz Kaçakları

2.9.1. Nedenleri

Anastomoz kaçakları kolorektal cerrahide en sık karşılaşılan komplikasyondur. Bu durumun oluşumunda anastomoz yerinin yeterli iyileşmesi son derece önemlidir. Anastomoz iyileşmesini etkileyen birçok etken olup, sistemik ve lokal etkenler olarak iki ana başlıkta incelenmektedir (Muller ve ark., 1994).

2.9.1.1. Sistemik Etkenler

İlerlemiş yaş, anemi, beslenme bozukluğu, hipovolemi, şok, sepsis, asidoz, yüksek doz alınan steroidler, antiinflamatuvar ilaçlar, obezite, sarılık, hipoksi ve diyabet gibi etkenler sistemik olarak yara iyileşmesine engel oluşturmaktadır (Schilling 1976, Thornton ve Barbul 1997, Kahya 2001). Özellikle yaş faktörü önemli olup, yaş arttıkça anastomoz kaçağı riskide artmaktadır (Stoop ve ark., 1996). Hipovolemi durumunda yara yerine giden kan miktarının az olmasında dolayı, yara iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir. Yetersiz beslenme durumunda da kollajen sentezi etkileneceğinden yara iyileşmesi daha uzun sürmektedir (Peker ve ark., 1991). Peritonit, sepsis gibi durumların oluşması anastomoz yerinde kollajen

yıkımını arttırarak yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Thornton ve Barbul, 1997).

2.9.1.2. Lokal Etkenler

Lokal etkenler yetersiz kan akımı, bakteriyel kontaminasyon, gergin anastomoz bölgesi, distal obstrüksiyon, cerrahi teknik ve dikiş materyali, sağlıklı doku uçları, aşırı mobilizasyon, hematoma, hipertermi, radyasyon gibi etkenleri kapsamaktadır (Schilling 1976, Thornton ve Barbul 1997, Kahya 2001).

Yara iyileşmesi için lokal kan akımı ve doku oksijenasyonunun iyi bir şekilde sağlanması gerekir (Carrico ve ark., 1984). Kolonun kolorektal dolaşımı, büyük arterlerin seviyesinde yer alır ve büyük arterlerde meydana gelen kan akımındaki zayıflama, beslenme bozukluğuna neden olur (Romeo ve ark., 1986). Anastomoz işlemi sırasında aşırı devaskularizasyon ve eksik mobilizasyon sonucunda gergin bir anastomoz veya hemostaz oluşur. Bu nedenle aşırı koter kullanımı da anastomoz bölgesinde iskemiye neden olur. İskemiye bağlı olarak oluşan nekroza göre anastomoz bölgesinde açılmalar meydana gelmektedir (Ravitch ve ark., 1981).

Kolon anastomozlarında kaçak oluşumu en aza indirmek için çeşitli anastomoz teknikleri geliştirilmiştir. Bu tekniklerdeki gelişmeler kaçak oluşumunu en aza indirip, iyileşmeyi belirgin bir şekilde arttırmaktadır (Jiborn ve ark. 1980, Yesilkaya ve ark., 1985). Ayrıca cerrahın kullandığı teknik bağırsak uçlarını doğru şekilde mobilize etmeli, dikiş hattında da beslenme bozukluğu ve gerilim oluşturmamalıdır (Waclawiczek ve Boeckl, 1986). Anastomozda kullanılan sütürün yapısı da yara iyileşmesinde önemli bir etkidir. Uygun sütür kullanılmadığında doku uçlarında dönmeye, beslenmesini engellemeye, dolayısıyla anastomoz kaçağına neden olabilir. (Irvin ve Edwards 1973, Högström ve ark., 1985). Kolon içeriğinin septik olması da anastomoz yaralarının iyileşmesini etkilemekte ve kolonun temiz olmadığı durumlarda daha rahat kontaminasyon gelişmektedir (Saner 1976).

2.9.2. Kolon Anastomoz Kaçakları

Anastomoz kaçaklarının oluşumunda, anastomoz hattında gerginlik, kanlanmasında yetersizlik, diyabet, kortizon kullanılması ve genel sağlık durumunun bozukluğu gibi sistemik ve lokal faktörler etkilidir. Anastomoz kaçağının küçük

olduğu durumlarda anastomoz çevresindeki enfeksiyon sınırlı olup, ateş, karın ağrısı, lökositoz ve bulantı gibi klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu tür anastomoz kaçaklarının tespitinde ise oral olarak emilemeyen işaretleyiciler (Kongo kırmızısı) veya rektal açıklıktan uygulanan suda çözünebilen radyoopak bir madde kullanılır. Bu maddelerin uygulanmasından sonra ultrason veya bilgisayarlı tomografi kullanılarak kaçak bulunur. Anastomoz kaçağının tespit edildiği hastalarda, cerrahi işlemlere ihtiyaç olmadan antibiyotik ve destek tedavileri uygulanarak bir hafta içinde iyileşme sağlanır (Tassiopoulos ve ark., 1996).

Anastomoz kaçağının büyük olduğu durumlarda bölgeye en yakın yerden kolostomi yapılır. Anastomoz yapılan dokuların birbirinden tamamen ayrılması durumunda da drenaj ve Hartmann prosedürü uygulanır (Tassiopoulos ve ark., 1996, Lavery 1996).

2.10. Yara İyileşmesi

Yara, cilt veya mukozayı oluşturan yapıların farklı sebepler ile bütünlüğünün bozulması ile fizyolojik faaliyetlerinin tamamen veya geçici kaybına verilen addır. Yara iyileşmesi ise yaralı dokunun fizyolojik ve yapısal olarak onarılmasıdır (Marks ve ark., 1993). Yara oluşumundan sonra kompleks ve organize biyokimyasal olaylar ve hücreyel olaylar meydana gelir (Witt ve Barbul, 1997). Bu olaylar art arda gerçekleşen 3 farklı fazda incelenir (Broughton ve ark. 2006, Witt ve Barbul 1997).

Yaralanmadan hemen sonra inflamasyon fazı başlar. Bu fazda hemostaz sağlanır ve inflamatuvar materyaller birikir. Yara yerinde meydana gelen kanama, hemostatik süreci uyarır. Ortamda bulunan trombosit, trombin ve fibronektin, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur (Tablo 1) (Broughton ve ark. 2006, Kurt 2003, Kalaycı 2002, Pohlman ve ark., 1986).

İnflamasyon fazında yara bölgesine kemotaktik faktörlerin etkisiyle ilk gelen hücreler nötrofillerdir. Nötrofiller yaralanmayı takiben 6 saat sonra bu bölgede görülüp, 1-2 günde en yüksek düzeye ulaşır ve yara bölgesinde baskın hale gelir (Marks ve ark. 1993, Kurt 2003). Nötrofiller, yara bölgesinde yabancı cisim ve bakterilerin fagositozunu ve proteaz enzimi salgılayarak hasarlı dokularının temizlenmesini sağlar. Nötrofillerden sonra lenfositler yara bölgesine gelir ve

lenfokin salgılayarak fibroblast göçünü uyarırlar. Daha sonra makrofajlar ve monositler bu bölgeye gelerek yaralanmanın 2-3. gününde baskın hücre haline gelirler (48-72 saat). Makrofajlar yara iyileşmesinde antimikrobiyal ve fagositoz işlevlerinin yanı sıra, büyüme faktörleri ve anjiyogenetik faktörlerin de ana kaynağını oluşturmaktadır (Broughton ve ark., 2006).

Proliferasyon fazında hücrel aktivite hâkimdir. Bu süreçte yarı geçirgen bir bariyer ile epitel oluşumu, anjiyogenez ve dokunun güçlenmesi için granülasyon ve kollajen birikimi gibi aşamalar yer almaktadır (Hell ve Lawrence 1979). Yeniden epitel oluşumunda, yara ve çevresi arasında bir bariyer oluşturmak için epitel hücrelerin göçü ile yeni doku oluşumu başlar (Midwood ve ark., 2004).

Anjiyogenez, yara bölgesine endotelial hücreler göç ettiğinde, fibroblast proliferasyonu ile eş zamanlı olarak ortaya çıkar (Kurt 2003). Yeni damar oluşumu sürecinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) önemli sitokinlerdir (Kurt 2003). Anjiyogenez ile oluşan yeni kapillerler ile besleyici maddeler bu bölgeye gelerek granülasyon fazı ve kollajen oluşumu için zemin hazırlarlar. Trombositlerden salınan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- α ve epidermal büyüme faktörü (EGF), epitelyal proliferasyon ve kemotaksis için önemli uyaranlardır (Lawrence ve Diegelmann 1994, Grotendorst ve ark., 1989).

Granülasyon aşamasında fibroblastlar hücrelerin çevresine doğru göç ederek, kollajen sentezlemeye başlarlar. Trombositler ve makrofajlardan sentezlenen trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve EGF fibroblast proliferasyonundan sorumlu başlıca büyüme faktörleridir. Cerrahi işlem sonrası ilk 24 saat içinde anastomoz çevresinde fibroblastlar görülür ve 3-5. günde en yüksek düzeye ulaşırlar (Christensen ve ark., 1995).

Maturasyon fazı proliferasyon ve neovaskularizasyonun sona ermesiyle başlar. Kollajen birikimi ve organizasyonu bu fazın temel özelliğidir. Aynı zamanda kollajen üretimi ve yıkımı dengeye ulaşır. Proliferasyon evresindeki yüksek vaskularizasyon ve yoğun hücrel aktivite bu evrede yerini daha az hücre ve düşük vaskularizasyondan oluşan yara dokusuna bırakır. İnflamasyon ve proliferasyon fazında bulunan fibroblast ve makrofajlar bu evrede önemli derecede azalır (Kurt 2003, Diegelmann 2003, Madden ve Smith 1970, Greenhalgh 1998).

Yara iyileşmesinde gerilme kuvveti kollajen fibrillerinin yerine yüksek oranda moleküller arası bağlara sahip fibrillerin gelmesiyle artar. Yara dokusunun gerilme kuvveti 1 hafta sonra sağlıklı dokunun %3'üne, 3 hafta sonra % 20'sine, 3 ay sonra da %80'ine ulaşır ve bu nokta en yüksek seviye olup, daha fazlasına ulaşamaz (Sabiston 1997, Kurt 2003). Yara iyileşmesinde bütün evrelerin sonunda, yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanır (Pohlman ve ark., 1986).

Tablo 1. Yara iyileşmesinde rol oynayan sitokinler (Broughton ve ark., 2006).

Sitokinler	Salgıladığı Hücre	Fonksiyonu
EGF	Trombositler, Makrofajlar	Fibroblastlar için mitojenik
FGF	Makrofajlar, T Lenfositler, Endotelial hücreler	Anjiyogenetik, fibroblastlar için kemotaktik ve mitojenik
IFN'lar (α , β ve γ)	Lenfositler, Fibroblastlar	Makrofaj aktivasyonu, fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu
IL'ler (1,2,6 ve 8)	Makrofajlar, Lenfositler ve Mast Hücreleri	IL-1: ateş oluşumu, ACTH salınım indüksiyonu, TNF- α ve IFN- γ salınımı, granülosit ve endotelial hücre aktivasyonu, hematopoetik etki IL-2: Makrofaj, doğal öldürücü hücre ve T hücre aktivasyonu, aktive B ve T hücre proliferasyon stimülasyonu, ateş indüksiyonu IL-6: Ateş indüksiyonu ve karaciğerden akut faz reaktanlarının salınmasının uyarılması IL-8: Nötrofillerin kemotaksis, yapışma ve granül salınımı fonksiyonlarını artırır
PDGF	Trombositler, Makrofajlar, Endotelial Hücreler	Kemotaktik etki, fibroblastlar için mitojenik etki, anjiyogenez stimülasyonu, yara kontraksiyonu artışı
TGF- α	Makrofajlar, T lenfositler	Fibroblastlar için mitojenik
TGF- β	Trombositler, T lenfositler, makrofajlar, endotelial hücreler	Kemotaktik etki, anjiyogenez ve fibroplazi stimülasyonu
Tromboksan A2	Hasarlı doku	Potent vazokonstriktör etki
TNF	Makrofajlar, Mast Hücreleri, T Lenfositler	Makrofaj aktivasyonu, fibroblastlar için mitojenik etki, anjiyogenez stimülasyonu

EGF: Epidermal büyüme faktörü, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, IFN: İnterferon, IL: İnterlökin, PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü, TGF: Transforme edici büyüme faktörü, TNF: Tümör nekrozis faktör.

2.11. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi temelde tüm dokularda birbirine benzemekle beraber gastrointestinal sistemde bazı farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar lümenin içerdiği mikroorganizmalar, sütür hattı kapatılırken serozanın etkisi, hipovolemi sırasında perfüzyonun azalması, mide bağırsak kanalının kendine özel damarsal beslenme gibi durumların etkisi altındadır. Gastrointestinal sistemde sağlam dokuda gerilim gücü submukoza tarafından sağlanır. Bu tabaka gastrointestinal sistemde en yüksek oranda kollajeni barındıran tabakadır. Aynı zamanda kolon anastomozu yapılan bağırsakta sütürleri de bu tabaka tutmaktadır (Thornton ve Barbul 1997, Graham ve ark. 1987, Kılıçoğlu ve ark., 2005). Cilt yaralarının aksine bağırsak yaralanmalarında fibroblastlara ek olarak düz kaslarda kollajen üretirler (Graham ve ark., 1987). Normal şartlarda gastrointestinal sistemde iyileşme süresi cilt yaralarına göre çok daha hızlıdır (Cronin ve ark., 1968). Gastrointestinal sistemde yara iyileşmeleri 3 evrede incelenebilir (Thornton ve Barbul, 1997).

1. Evre: 0-4 gün, inflamasyon ve ödem evresi
2. Evre: 3-14 gün, proliferasyon ve onarım evresi
3. Evre: 10-180 gün, remodeling ve matürasyon evresi

Yaralanma sonrası süreçte ilk olay, anastomoz dudaklarında vazokonstriksiyon oluşmasıdır. Bu şekilde kanama durdurularak hemostaz sağlanır. Daha sonra vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlikte artış görülmeye başlanır. Yaralanmadan 3 saat sonra nötrofiller bu bölgeye gelir ve 12-24 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Makrofajlar ve fibroblastlar bölgeye gelerek birçok büyüme faktörünün salınması ve antimikrobiyal etki sağlanır. Makrofajlar sitokinler salarak, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde kollajen sentezini ve neovaskülarizasyonu uyarır. Üç-dört gün süren bu evrenin temel özelliği inflamasyon ve ödem gözlenmesidir. Yarada kollajen sentezi ile beraber proliferasyon evresine geçiş başlar (Thornton ve Barbul 1997, Koruda ve Rolandelli 1990, Braskén 1991, Graham ve ark., 1992). Kolon anastomozundan sonra 4. günden itibaren yara bölgesindeki kollajen miktarı artarak anastomozun kuvvetini artırır (Mast 1997). Ayrıca proliferasyon evresinde kollajen sentezi ile beraber yeni kapiller damarların oluştuğu ve laktik asitin de damar oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (Braskén 1991).

Submukozada sentezlenen kollajen fibrilleri ile yara uçları arasında bağlantılar oluşmaya başlar. Yara iyileşmesinin başlangıç dönemlerinde sütürler yaraları birarada tutan asıl kuvvet olup, daha sonra 7-14. günlerde kollajen sentezinin artmasıyla işlevini yitirmektedir. Matürasyon evresinde granülasyon dokusunun azalmasıyla düz kas, normal hücreler ve düzenli hücre grupları ortaya çıkmaktadır. Bu süreç 10-180 gün arasında seyredebilir (Braskén 1991).

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmeleri bölümler arasında da değişiklik göstermektedir. Mide ve ince bağırsak gibi kanlanması iyi olan ve bakteri miktarı az olan bölümlerde iyileşme çok daha hızlı gerçekleşmektedir. Nadir olarak anastomoz bölgesinden kaçak oluşumu görülür. Kolona bakıldığında ise kanlanmanın daha az ve bakteri kontaminasyonun daha yüksek olmasından dolayı kollajen sentezi gecikir. Ayrıca kollajenaz enzimi de etkisini artırarak kollajenin lizisine neden olur (Hesp ve ark. 1984, Martens ve Hendriks 1991). Anastomoz iyileşme süreci çok sayıda lokal ve sistemik faktörden etkilenir (Tablo 2) (Thornton ve Barbul 1997, Koruda ve Rolandelli 1990).

Tablo 2. Anastomoz iyileşmesini etkileyen faktörler.

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Yeterli kan akımı ➤ Cerrahi teknik ve dikiş materyali ➤ Sağlıklı doku uçları ➤ Anastomozda gerginlik olmaması ➤ Enfeksiyon ➤ Yabancı cisim ➤ Mekanik barsak temizliği ➤ Antibiyotik kullanımı ➤ Hematom ➤ Mekanik travma ➤ Dren ➤ Radyasyon hasarı ➤ Denervasyon ➤ Doku tipi 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Yaş ➤ Hormonal faktörler ➤ Hipovolemi ve anemi ➤ Şok, sepsis, asidoz ➤ Malign hastalıklar ➤ Malnutrisyon ➤ Vitamin ve mineral eksikliği ➤ İmmün yetmezlik ➤ Kan tranfüzyonları ➤ Hipoksi ➤ İlaç tedavisi (Kortikosteroidler) ➤ Diyabet ➤ Alkolizm ➤ Obesite ➤ Karaciğer hastalığı ve yetmezlik ➤ Enfeksiyon

2.12. Deneysel Çalışmalarda Anastomoz İyileşmesini Değerlendirme Yöntemleri

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde mekanik, biyokimyasal ve histolojik yöntemler kullanılır.

2.12.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

2.12.1.1. Patlama Basıncı

Anastomoz sağlamlığını değerlendirmede en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Lümen içerisindeki basıncın artmasına karşı bağırsak duvarının oluşturduğu dirençtir. Lümen içerisine gaz veya sıvı verilerek bağırsağın şişirilmesi ve anastomoz bölgesinden sızıntı veya patlama anında manometre veya bir basınç sensörü ile ölçülen değer patlama basıncı olarak adlandırılır. Patlama basıncı anastomozun ardından 2-3. günlerde en az değerlerde iken 7. günde sağlıklı bir bağırsağın düzeyine kadar çıkar. Yedinci gün sonrasında patlama olursa eğer bu daha çok anastomoz yapılan kısımdan değil bağırsağın başka bir yerinde meydana gelir. Bu sebeple erken dönem iyileşmenin değerlendirilmesinde daha uygundur (Yarımkaya 2000).

2.12.1.2. Kopma Direnci

Anastomoz yapılan bölgeyi de içeren bağırsağın, uzun eksenine paralel olan bir şerit halinde kesilerek, iki ucuna zıt yönlerde kopmayı sağlamak için uygulanması gereken kuvvetin ölçümüdür. Bu yöntemin kullanımı daha çok ikinci haftaya kadar olan değerlendirmeler için uygundur (Kahya 2001).

2.12.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri

Biyokimyasal değerlendirme anastomoz bölgesinde kollajen miktarının tespit edilmesiyle yapılır. Kollajen miktarının göstergesi olarak hidroksiprolin düzeyi kullanılır (Thornton ve Barbul, 1997). Submukozal dokuda bulunan kollajen bağırsak duvarının devamlılığını ve mekanik kuvvetini oluşturmaktadır. Bağırsakta anastomoz işleminden sonra 12. saatte kollajen sentezi başlar ve yapım ve yıkım dengeye ulaşır. Hidroksiprolin seviyelerinin düşük olması kötü bir yara iyileşmesini ifade etmektedir (Kahya 2001).

2.12.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

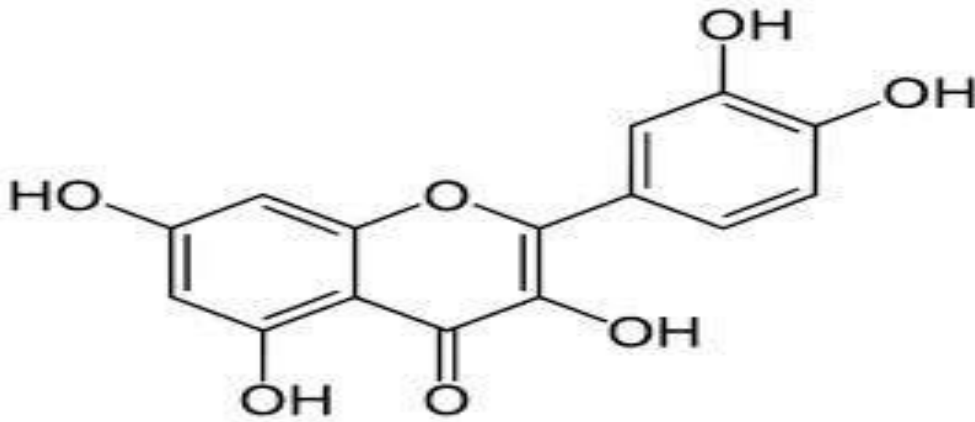
Anastomoz bölgesinde bulunan inflamatuvar hücrelerin miktarları ve tipleri, nekrozun ve neovaskülarizasyonun derecesi ve kollajen liflerinin yoğunluğu çeşitli skorlama yöntemleriyle semikantitatif olarak belirlenir. Anastomoz bölgesinde nekrozun ve inflamasyonun fazla olması iyileşmenin zayıf olduğunu göstermektedir (Gantwerker ve Hom 2011, Hesp ve ark., 1984).

2.12.4. Diğer Değerlendirme Yöntemleri

Bu yöntemler işaretli moleküller ile fibroblast aktivitelerinin incelenmesi (sintigrafi), mikroanjyografi, lokal ısı ölçümü ve doppler ultrasonografi gibi yöntemler olup nadir olarak kullanılmaktadır (Yarımkaya 2000).

2.13. Quercetin

Quercetin 3,5,7,3',4'-pentahidroksiflavonol yapısında olup, flavonoidler grubunda yer alan lipofilik bir polifenolik bileşiktir. Polifenoller arasında en güçlü antioksidanlardan biridir. Flavonoidler bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan bileşiklerdir. Bitkilerde ikincil metabolit olarak karbonhidratlar, aminoasitler gibi birincil metabolitlerden türerler. Sarı renkli olmalarından dolayı Latince sarı anlamına gelen "flavus" sözcüğünden türetilerek flavon adını alan bu bileşikler 15 karbon atomlu 2-fenil benzopiron yapısı gösterirler. Flavonoidleri P vitamini olarak kabul eden görüşler de vardır. Elma, soğan, baklagiller, çay, domates ve hububat içerisinde bol miktarda bulunur (Formica ve Regelson, 1995).



Şekil 5. Quercetin'in kimyasal yapısı (Oyenihi ve ark., 2014).

Quercetin yapısında 5 hidroksil grubu içermesine rağmen lipofilik özelliğe sahiptir. Meyve ve sebzelerin yüzeylerinden sentezlenir ve salgılanır. Aseton içerisine bitkinin daldırılmasıyla hidrofilik bileşiklerden kolaylıkla izole edilebilir (Williams ve Grayer, 2004).

Fenolik bileşiklerin antioksidan özelliği çok yaygın bir şekilde araştırılmıştır. Antioksidanlar hem gıdalarda hem de insan hücrelerinde serbest radikalleri nötralize edebilir (Bartosz 1995). Fenolik bileşiklerin antioksidan özelliği bir hidrojen veya bir elektron bağlama yeteneği ile ilişkili olup, oksidazların aktivitesinin inhibisyonu ve metal iyonlarının şelatlanması ile de ilgilidir (Bartosz 1995, Rice-Evans ve ark., 1997). Şeker ve alkoksil grubu eklenmesi, quercetin hidroksil grubunu bloke ederek antioksidan aktivitesinin düşmesine neden olabilmektedir (Burda ve Oleszek, 2001).

Besin kaynaklarından alınan toplam flavon alımının günlük bir kaç yüz miligram olduğu tahmin edilmektedir (Formica ve Regelson 1995, Hertog ve ark., 1993). Quercetin besinlerde aglikon yapısından oluşan glikozit türevleri şeklinde bulunur (Materska 2008). Quercetin türevleri, özellikle glikozit yapısında olanlar besinlerde daha yüksek oranda bulunmaktadır (Day ve ark., 1998).

Lipofilik bir quercetin molekülü mideden kolaylıkla emilebilir (Crespy ve ark., 2002). Quercetin glikozitleri midede pH şartlarından etkilenmeden doğrudan ince bağırsağa geçebilmektedir. Kısmen deglikozile olarak emilimi gerçekleştirilir (Gee ve ark., 1998). Quercetin glikozitlerinin bağırsaktan emilimini sağlayan iki mekanizma vardır. Bunlardan ilki fırça kenar zarında laktoz florhizin hidrolaz (LPH)'ın aracılığıyla olur ve quercetin molekülü substrat olarak kullanılır (Day ve ark., 2000). β -glikozidaz enzimide flavonol glikozitlerine karşı kısmen yüksek afiniteye sahiptir (Day ve ark., 1998, 2000). Quercetin-3-glikozit'in ana emilim yolağına bakıldığında LPH kaynaklı hidroliz olduğu görülmüştür. İkinci mekanizmada quercetin glikozitlerinin bağırsaktan emiliminde sodyum bağımlı glukoz taşıyıcısı (SGLT1) ile etkileşimi sayesinde gerçekleşmektedir (Wolfram ve ark., 2002). Absorbsiyondan sonra, glikozitler, β -glikozidaz aracılığıyla ince bağırsak mukoza hücrelerinin sitozolünde hidrolizlenir (Day ve ark., 1998). Quercetin emilimi

ve hidrolizi sonrası, ilaçlar ve diğer dışarıdan alınan bileşikler gibi metabolize olur (Scalbert ve Williamson, 2000).

Quercetin güçlü bir antioksidan etkiye sahip olup, süperoksit, hidroksil, peroksil, alkoksil, lipid peroksil gibi serbest radikalleri temizleme, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe etme ve metal şelatlama gibi etkilere sahiptir. Özellikle Fe⁺² ve Cu⁺² iyonlarının şelatlanmasında etkilidir (Morel ve ark., 1993).

Yapılan çalışmalarda quercetin'in askorbik asit ve α -tokoferolden daha güçlü bir antioksidan olduğu ileri sürülmektedir (Takahama 1985).

Aynı zamanda enzim işlevlerine bağımlı kalsiyum modülasyonu ile hücrel regülasyonda önemli bir rol oynayan kalmodulini inhibe ettiği ve protein kinaz ile laktat transportunu da engellediği bildirilmiştir.

Quercetin'in antioksidan etkisinin yanı sıra başka özelliklerinin de olduğu bildirilmiştir. Bu özellikler anti tümör, antiviral, antiinflamatuvar, antitrombotik, vazodilatör, antialerjik, hücrel immünitenin uyarılması, diyabet, obezite, aterosklerosis ve koroner kalp hastalıklarından koruma şeklinde bildirilmiştir (Formica ve Regelson 1995, Yang ve ark. 2008, Aguirre ve ark., 2011).

Daha önceki yapılan çalışmalarda ultraviyole A ışığı ile oluşturulan oksidatif stresin artmış bir malondialdehid (MDA) ve azalmış bir antioksidan aktiviteye sebep olduğu ve quercetin uygulaması ile MDA seviyelerini azaltarak ve antioksidan aktiviteyi arttırarak oksidatif stresi engellediği görülmüştür (İnal ve Kahraman, 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Deney Ortamı

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde, Tıp Fakültesi Fizyoloji laboratuvarı ve Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji laboratuvarında yapıldı. Proje Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik kurul yönergelerine uygun görülerek onaylandı (Etik Kurul Karar No: 2013/09-09, 2015/08-26).

Çalışmada 80 adet, 230-260 gr ağırlığında Wistar-Albino soyuna ait erkek sıçan kullanıldı. Tamamen rastlantısal olarak seçilen her biri 10'ar adet hayvan içeren 8 grup oluşturuldu. Deney sürecinde hayvanlar 20 ± 2 °C sabit oda ısısında, nem oranı % 50 olan ve 12 saatlik gece-gündüz döngüsüne sahip laboratuvarında takip edildi. Deney hayvanlarının beslenmesi için standart yem ve musluk suyu kullanıldı.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar her bir grupta 10 sıçan olacak şekilde sekiz gruba ayrıldı. Grupların oluşturulması esnasında sıçanlar rastgele seçildi.

- 1) Kontrol 3 günlük (K3 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 3 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik injeksiyonu yapıldı ve 3 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.
- 2) Kontrol 7 günlük (K7 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 7 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik injeksiyonu yapıldı ve 7 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.
- 3) DMSO kontrol 3 günlük (DMSO3 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 3 gün boyunca intraperitoneal DMSO injeksiyonu yapıldı ve 3 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.
- 4) DMSO kontrol 7 günlük (DMSO7 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 7 gün boyunca intraperitoneal DMSO injeksiyonu yapıldı ve 7 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.

- 5) Quercetin 20 mg/kg 3 günlük (Q3/20 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 3 gün boyunca 20 mg/kg intraperitoneal quercetin injeksiyonu yapıldı ve 3 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.
- 6) Quercetin 100 mg/kg 3 günlük (Q3/100 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 3 gün boyunca 100 mg/kg intraperitoneal quercetin injeksiyonu yapıldı ve 3 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.
- 7) Quercetin 20 mg/kg 7 günlük (Q7/20 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 7 gün boyunca 20 mg/kg intraperitoneal quercetin injeksiyonu yapıldı ve 7 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.
- 8) Quercetin 100 mg/kg 7 günlük (Q7/100 grubu): Sıçanlara kolon anastomozu yapılarak 7 gün boyunca 100 mg/kg intraperitoneal quercetin injeksiyonu yapıldı ve 7 gün sonra yara iyileşmesine bakıldı.

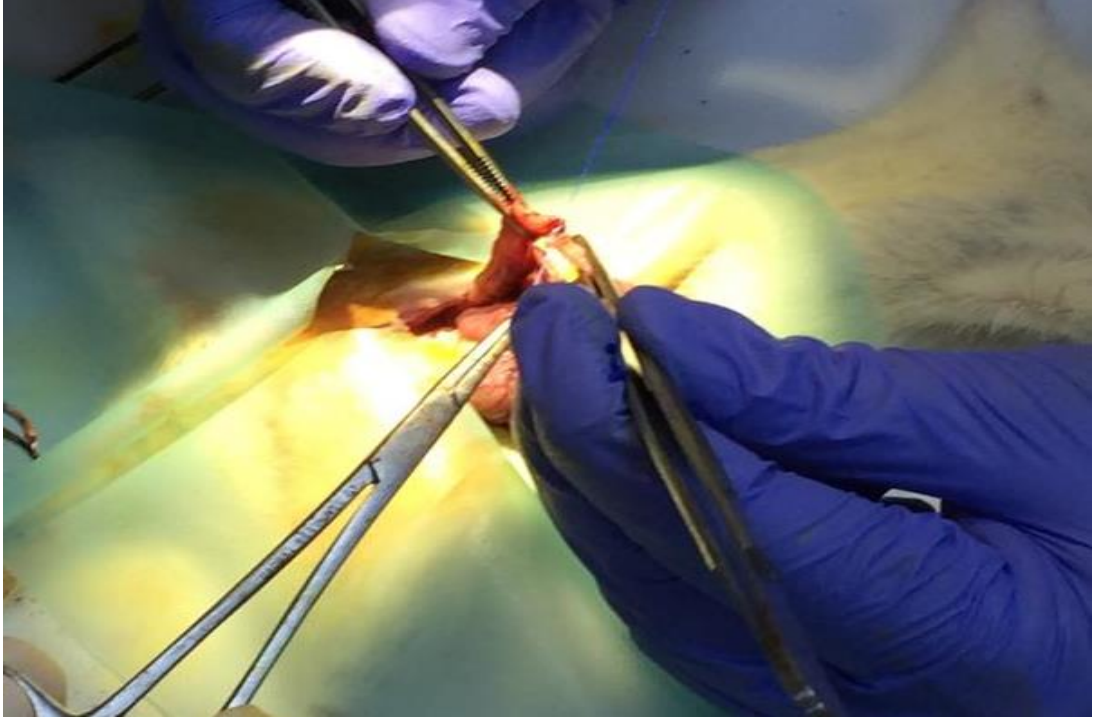
3.3. Kolon Anastomozunun Yapılması

Çalışmada kullanılan hayvanlar 12 saat açlığı takiben, Xylazine (5 mg/kg Rompun ®) ve Ketamine (50 mg/kg-Ketalar®) karışımının intramüsküler injeksiyonuyla uyutuldu.

Anestezi altındaki hayvanlar deney masasına karın bölgesi yukarıda kalacak şekilde ön ve arka ayaklarından tespit edilerek yatırıldı. Hayvanların cilt temizliğini sağlamak için karın bölgesinin derisi traş edildi ve %10'luk povidone iodine ile cilt temizliği yapıldı (Resim 1). Aseptik şartlar sağlandıktan sonra orta hat kesisiyle batınları açıldı. Çekum ve kalın bağırsaklar dışarı alındı. Sol kolonun 1 cm'lik parçası kolorektal birleşkeden kesilerek çıkartıldı. Daha sonra 6/0 polypropylen sütür ile ucuca tek sıra kolon anastomozu yapıldı (Resim 2). İşlem sonrası sıçanların fascia ve ciltleri 3/0 ipek dikişle devamlı olarak kapatıldı. Operasyon sonrası dehidratasyonu önlemek için 5 ml ringer laktat solüsyonu subkutan olarak verildi.



Resim 1. Çalışma için hazırlanmış sıçan.



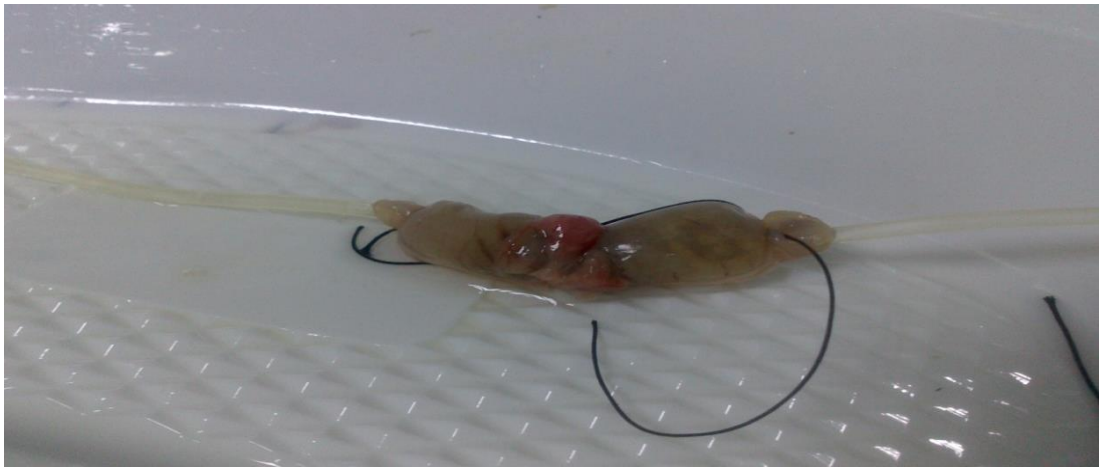
Resim 2. Anastomoz yapılan kolon.

3.4. Anastomoz Sonrasında Yapılan İşlemler

Üçüncü ve yedinci günlerde denekler eter anestezisi ile uyutuldu. Kardiyak ponksiyon ile kan örnekleri alınarak hayvanlar feda edildi. Deneklerin batinları açılarak, yapılan anastomozun 2 cm distali, 2 cm proksimali ve anastomoz hattını içine alacak şekilde bağırsak rezeke edildi ve anastomoz hattında anastomoz patlama basıncı ölçümü yapıldı. Bu ölçümü takiben anastomozun 0,5 cm distal ve 0,5 cm proksimalini içine alacak şekilde kolon rezeke edildi. Daha sonra sıçanların anastomoz hattının yarısı MDA düzeyi, superoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, katalaz aktivitesi ve hidrokspirolin düzeyi ölçümü için -80 °C derin dondurucuya diğer yarısı ise patolojik inceleme için formol solüsyonu içerisine konularak saklandı.

3.5. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü

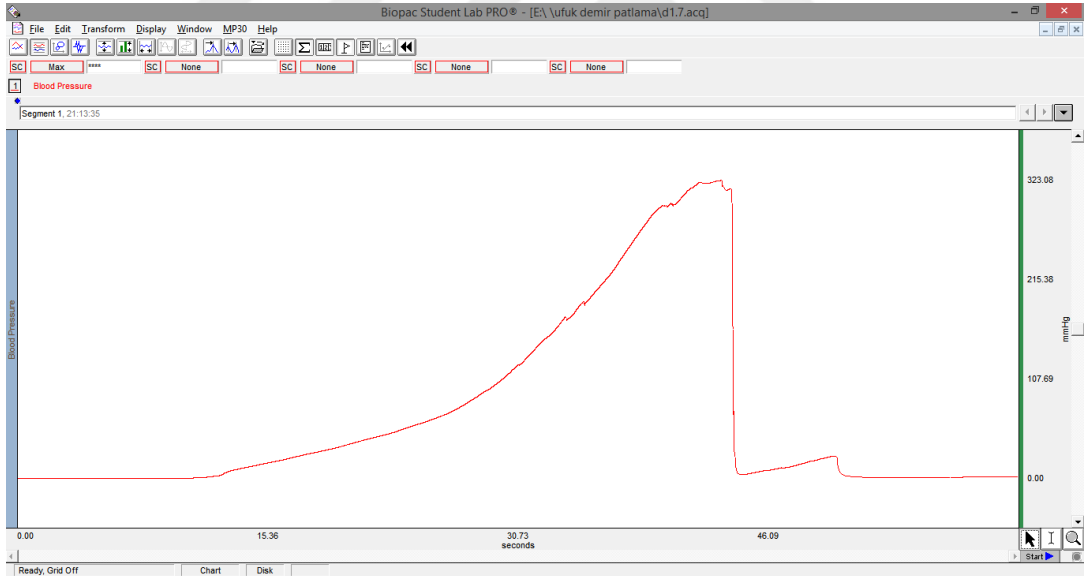
Yapılan anastomozun 2 cm distali, 2 cm proksimali ve anastomoz hattını içine alacak şekilde bağırsak rezeke edildi. Mevcut fekal içerik serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra kolonun bir ucu infüzyon pompasına bir ucu da basınç transdüserine (Biopac MP 35 Data Acquisition System) 2/0 ipek dikişlerle bağlandı (Resim 3). Distal kateter veri toplama sistemindeki basınç transdüserine (Biopac MP 35 Data Acquisition System) bağlandıktan sonra infüzyon pompası aracılığı ile proksimal kateterden 4 ml/dk hızda sürekli serum fizyolojik infüzyonu yapıldı (Resim 4). Bu sırada, barsak segmentindeki basınç değişiklikleri sürekli olarak kaydedilerek, anastomoz yerinin patlaması sırasında ulaşılan basınç değeri saptandı (Resim 5).



Resim 3. Kolonun veri toplama sistemine bağlanması.



Resim 4. İnfüzyon pompası.



Resim 5. Patlama basıncı ölçümü.

3.6. Biyokimyasal Ölçümler

3.6.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü

Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C’de dondurularak saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözülen parçalar daha sonra hidroksiprolin kiti (SIGMA-ALDRICH® Hydroxyproline Assay Kit MAK008) prosedürüne göre hassas terazide tartıldı. Daha sonra dokular 10 mg olacak şekilde tartılarak eppendorf tüplere alındı ve 100 µl distile su eklendi. Üzerlerine 100 µl, 12M konsantre hidroklorik asit ilave edilerek 120 °C’de 3 saat boyunca laboratuvar fırınında (Thermo Scientific Heratherm oven OGS60) bekletildi. Soğutulan numuneler 4000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar aktivite ölçümü için önceden hazırlanmış eppendorf tüplere aktararak, kit prospektüsünde belirtilen şekilde 560 nm’de spektrofotometrik olarak hidroksiprolin ölçümü yapıldı.

3.6.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü

Doku MDA düzeyleri, Okhawa tarafından tarif edilen spektrofotometrik metoda göre tayin edildi (Okhawa 1984). Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C’de dondurularak saklandı. Çalışma günü oda ısısında çözünen parçalar hassas terazide tartıldıktan sonra homojenatları yapıldı. Homojenizasyon işleminde dokular yaklaşık 100 mg olacak şekilde tartılarak eppendorf tüplere konuldu. Üzerine 1/10 (m/v) oranında dilüsyon olacak şekilde 50 mM (pH=7) fosfat tamponu ilave edildi. Kontaminasyonu engellemek amacıyla her 10 mg numune için 1 mg bütil hidroksitoluen (BHT) eklendi. Daha sonra bilyalı homojenizatörde (Retsch MM400) 30 Hz frekansında 10 dakika homojenize edildi. Homojenizatörden alınan tüpler 4000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar aktivite ölçümü için önceden hazırlanmış eppendorf tüplere aktarıldı. Doku MDA tayini; doku homojenatının sıcak su banyosunda bir saat inkübasyonu sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın, tiyobarbiturik asit (TBA) ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm de spektrofotometrik olarak ölçümü ile yapıldı.

3.6.3. Superoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü

Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C’de dondurularak saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözülen parçalar daha sonra SOD Kiti (Cayman Chemical Company Superoxide Dismutase Assay Kit 706002) prosedürüne göre hassas terazide tartıldıktan sonra homojenatları yapıldı. Homojenizasyon işleminde dokular yaklaşık 100 mg olacak şekilde tartılarak eppendorf tüplere konuldu. Üzerine 1/10 (m/v) oranında dilüsyon olacak şekilde Tris-HCl tamponu (pH=7.4) ilave edildikten sonra soğuklukları muhafaza edilerek bilyalı homojenizatörde (Retsch MM400) 30 Hz frekansında 10 dakika homojenize edildi. Homojenizatörden alınan tüpler 4000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar aktivite ölçümü için önceden hazırlanmış eppendorf tüplere aktarıldı. Homojenat sonrası, kit prospektüsünde belirtilen şekilde 440-460 nm’de spektrofotometrik olarak SOD aktivitesi ölçümü yapıldı.

3.6.4. Katalaz Aktivitesi Ölçümü

Alınan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C’de dondurularak saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözülen parçaların daha sonra katalaz kiti (Cayman Chemical Company Catalase) prosedürüne göre hassas terazide tartıldıktan sonra homojenatları yapıldı. Homojenizasyon işleminde dokular yaklaşık 100 mg olacak şekilde tartılarak eppendorf tüplere konuldu. Üzerine 1/10 (m/v) oranında dilüsyon olacak şekilde 50 mM (pH=7) fosfat tamponu ilave edildikten sonra bilyalı homojenizatörde (Retsch MM400) 30 Hz frekansında 10 dakika homojenize edildi. Homojenizatörden alınan tüpler 4000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar aktivite ölçümü için önceden hazırlanmış eppendorf tüplere aktarıldı. Homojenat sonrası, kit prospektüsünde belirtilen şekilde 540 nm’de spektrofotometrik olarak katalaz aktivitesi ölçümü yapıldı.

3.7. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik değerlendirme, dokuların hangi deney grubuna ait olduğunu bilmeyen bir patoloji uzmanı tarafından yapıldı. Histopatolojik inceleme için alınan dokular %10’luk formaldehitde tespit edildi. Elde edilen dokular çeşme suyunda bir gece yıkandıktan sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek parafine

gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler lamalar üzerine alındı. Hazırlanan doku örnekleri hematoksilin-eosin ile boyandı ve ışık mikroskobu altında tablo 3’de belirtildiği gibi değerlendirildi.

Tablo 3. Patolojik değerlendirme ölçütü.

(0)	Hiç yara iyileşmesi/kaynaşma yok
(+)	Anastomoz hattı bir ya da birkaç yerden açık ya da zayıf iyileşme
(++)	Anastomozda kaçak yok, iyileşme dokusu var ve anastomoz uçları aktif (Doku içi ödem, konjesyon, hipertsellüler iyileşme doku reaksiyonu, mononükleer hücreli infiltrasyon)
(+++)	Anastomoz uçları aktif arada granülasyon dokusu var ve daha sağlıklı görünüm
(++++)	Tam yara iyileşmesi olmuş epitelizasyon ile sağlıklı görünüm

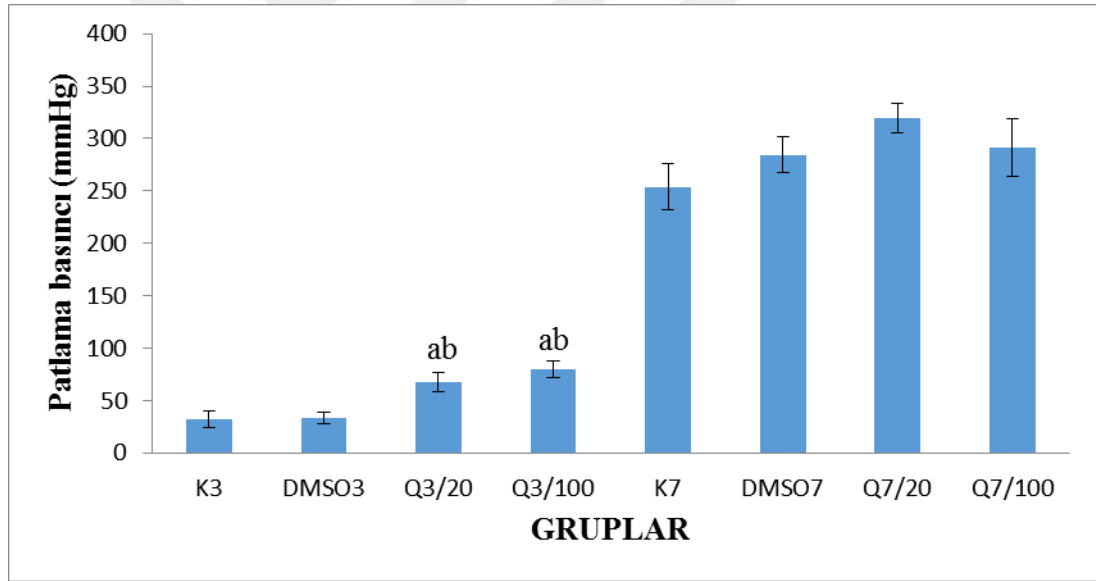
3.8. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata (SH) olarak belirtildi. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri “SPSS for Windows version 16” (Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak belirlendi. Çoklu grup karşılaştırması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmada ise Mann Whitney U-testi kullanıldı. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Anastomoz Patlama Basınçları

Deneyde kullanılan tüm gruptaki deneklerin patlama basıncı ölçümü esnasında anastomoz bölgelerinde patlama olup, ortalama patlama basınçları ve standart hataları sırasıyla K3 grubu için 32,1±8,40 mmHg, DMSO3 grubu için 33,5±5,1 mmHg, Q3/20 grubu için 67,6±9,5 mmHg, Q3/100 grubu için 79,4±8 mmHg, K7 grubu için 253,8±21,7 mmHg, DMSO7 grubu için 284,27±17,2 mmHg, Q7/20 grubu için 319,8±14 mmHg, Q7/100 grubu için ise 291,4±27 mmHg olarak ölçülmüştür. Q3/20 ve Q3/100 gruplarındaki patlama basıncı değerlerinin K3 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Q3/20 ve Q3/100 grubu ile DMSO3 grupları arasında da anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna karşın, 7 günlük gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

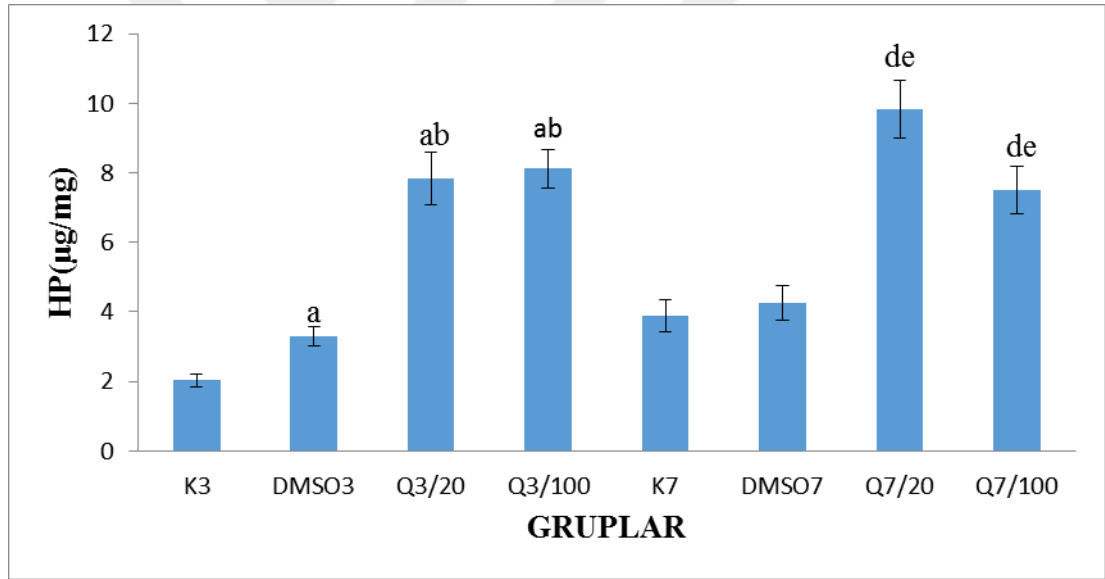


Şekil 6. Gruplardaki patlama basınçları. (K3 grubu kontrol 3 günlük anastomoz, DMSO3 grubu DMSO kontrol 3 günlük anastomoz, Q3/20 grubu quercetin 20 mg/kg 3 günlük anastomoz, Q3/100 grubu quercetin 100 mg/kg 3 günlük anastomoz, K7 grubu kontrol 7 günlük anastomoz, DMSO7 grubu DMSO kontrol 7 günlük anastomoz, Q7/20 grubu quercetin 20 mg/kg 7 günlük anastomoz, Q7/100 grubu quercetin 100 mg/kg 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. a: K3 grubuna göre $p<0,05$, b: DMSO3 grubuna göre $p<0,05$.)

4.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

4.2.1. Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü Sonuçları

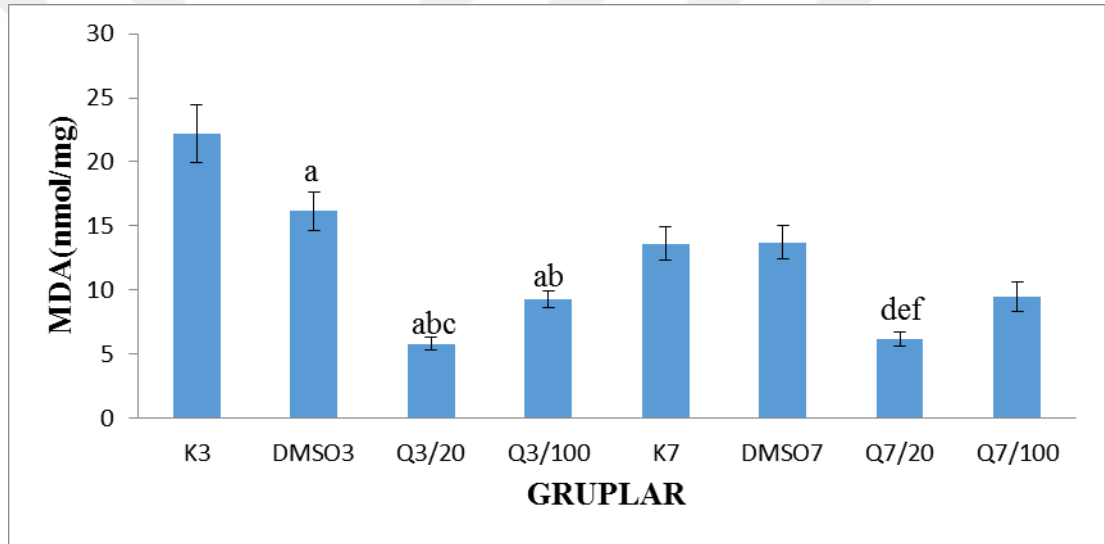
Deneklerden alınan doku örneklerinin hidroksiprolin düzeylerinin ortalamaları ve standart hataları K3 grubu için $2 \pm 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, DMSO3 grubu için $3,6 \pm 0,3$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, Q3/20 grubu için $7,8 \pm 0,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, Q3/100 grubu için $8,1 \pm 0,6$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, K7 grubu için $3,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, DMSO7 grubu için $4,3 \pm 0,5$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, Q7/20 grubu için $9,8 \pm 0,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, Q7/100 grubu için ise $7,5 \pm 0,7$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ olarak belirlenmiştir. Q3/20, Q3/100 ve DMSO3 gruplarındaki hidroksiprolin değerlerinin K3 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Ayrıca, Q3/20 ve Q3/100 gruplarındaki değerler DMSO3 grubundan da belirgin olarak yüksek olarak saptanmıştır. Q7/20 ve Q7/100 gruplarındaki hidroksiprolin düzeylerinin hem K7 hem de DMSO7 gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).



Şekil 7. Gruplardaki hidroksiprolin düzeyleri. (K3 grubu kontrol 3 günlük anastomoz, DMSO3 grubu DMSO kontrol 3 günlük anastomoz, Q3/20 grubu quercetin 20 mg/kg 3 günlük anastomoz, Q3/100 grubu quercetin 100 mg/kg 3 günlük anastomoz, K7 grubu kontrol 7 günlük anastomoz, DMSO7 grubu DMSO kontrol 7 günlük anastomoz, Q7/20 grubu quercetin 20 mg/kg 7 günlük anastomoz, Q7/100 grubu quercetin 100 mg/kg 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. a: K3 grubuna göre $p < 0,05$, b: DMSO3 grubuna göre $p < 0,05$, d: K7 grubuna göre $p < 0,05$, e: DMSO7 grubuna göre $p < 0,05$.)

4.2.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyi Ölçümü Sonuçları

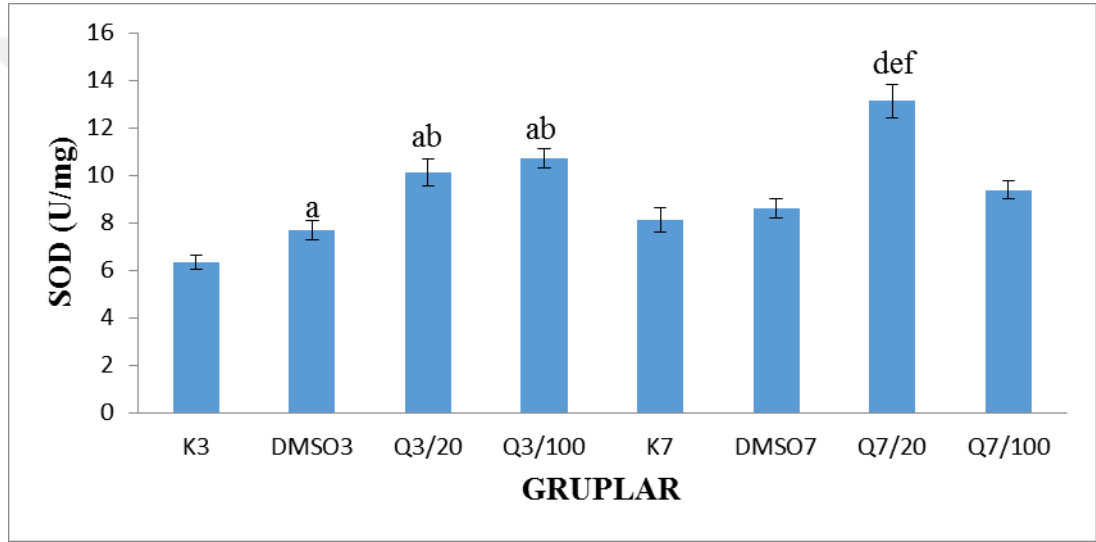
Deneklerden alınan doku örneklerinin MDA düzeylerinin ortalamaları ve standart hataları K3 grubu için $22,2 \pm 2,2$ nmol/mg, DMSO3 grubu için $16,2 \pm 1,5$ nmol/mg, Q3/20 grubu için $5,8 \pm 0,5$ nmol/mg, Q3/100 grubu için $9,2 \pm 0,7$ nmol/mg, K7 grubu için $13,6 \pm 1,3$ nmol/mg, DMSO7 grubu için $13,7 \pm 1,4$ nmol/mg, Q7/20 grubu için $6,2 \pm 0,6$ nmol/mg, Q7/100 grubu için $9,5 \pm 1,1$ nmol/mg şeklindedir. Tüm 3 günlük grupların MDA düzeyleri K3 grubundan anlamlı olarak düşük olarak saptandı. Ayrıca O3/20 ve Q3/100 gruplarının MDA seviyeleri DMSO3 grubundan da anlamlı olarak düşüktü. Yedi günlük gruplarda ise sadece Q7/20 grubunun MDA düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu.



Şekil 8. Gruplardaki MDA düzeyleri. (K3 grubu kontrol 3 günlük anastomoz, DMSO3 grubu DMSO kontrol 3 günlük anastomoz, Q3/20 grubu quercetin 20 mg/kg 3 günlük anastomoz, Q3/100 grubu quercetin 100 mg/kg 3 günlük anastomoz, K7 grubu kontrol 7 günlük anastomoz, DMSO7 grubu DMSO kontrol 7 günlük anastomoz, Q7/20 grubu quercetin 20 mg/kg 7 günlük anastomoz, Q7/100 grubu quercetin 100 mg/kg 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. a: K3 grubuna göre $p < 0,05$, b: DMSO3 grubuna göre $p < 0,05$, c: Q3/100 grubuna göre $p < 0,05$, d: K7 grubuna göre $p < 0,05$, e: DMSO7 grubuna göre $p < 0,05$, f: Q7/20 grubuna göre $p < 0,05$.)

4.2.3. Superoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü Sonuçları

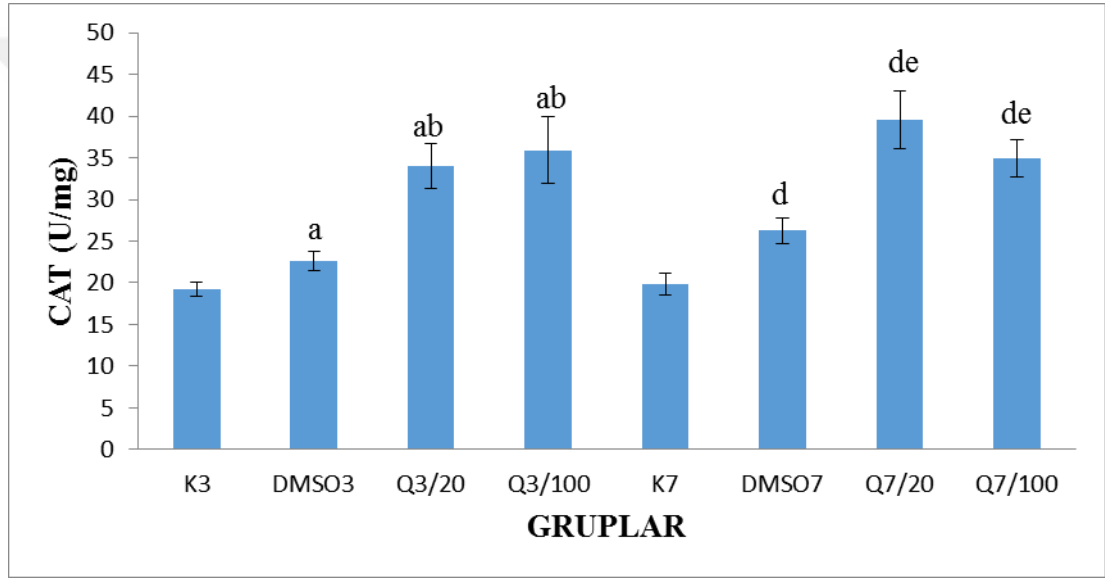
Deneklerden alınan doku örneklerinin SOD aktivitesi ortalamaları ve standart hataları K3 grubu için $6,3 \pm 0,3$ U/mg, DMSO3 grubu için $7,7 \pm 0,4$ U/mg, Q3/20 grubu için $10,1 \pm 0,6$ U/mg, Q3/100 grubu için $10,7 \pm 0,4$ U/mg, K7 grubu için $8,1 \pm 0,5$ U/mg, DMSO7 grubu için $8,6 \pm 0,4$ U/mg, Q7/20 grubu için $13,1 \pm 0,7$ U/mg, Q7/100 grubu için $9,4 \pm 0,4$ U/mg şeklindedir. Quercetin verilen 3 günlük grupların SOD aktiviteleri K3 ve DMSO3 gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın, 7 günlük gruplarda sadece 20 mg quercetin verilen grubun SOD düzeyi diğerlerinden daha yüksek olarak saptandı.



Şekil 9. Gruplardaki SOD aktiviteleri. (K3 grubu kontrol 3 günlük anastomoz, DMSO3 grubu DMSO kontrol 3 günlük anastomoz, Q3/20 grubu quercetin 20 mg/kg 3 günlük anastomoz, Q3/100 grubu quercetin 100 mg/kg 3 günlük anastomoz, K7 grubu kontrol 7 günlük anastomoz, DMSO7 grubu DMSO kontrol 7 günlük anastomoz, Q7/20 grubu quercetin 20 mg/kg 7 günlük anastomoz, Q7/100 grubu quercetin 100 mg/kg 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. a: K3 grubuna göre $p < 0,05$, b: DMSO3 grubuna göre $p < 0,05$, c: Q3/100 grubuna göre $p < 0,05$, d: K7 grubuna göre $p < 0,05$, e: DMSO7 grubuna göre $p < 0,05$, f: Q7/100 grubuna göre $p < 0,05$.)

4.2.4. Katalaz Aktivitesi Ölçümü Sonuçları

Deneklerden alınan doku örneklerinin katalaz aktivitesi ortalamaları ve standart hataları K3 grubu için $19,2 \pm 0,8$ U/mg, DMSO3 grubu için $22,6 \pm 1,1$ U/mg, Q3/20 grubu için $34,1 \pm 2,7$ U/mg, Q3/100 grubu için $35,9 \pm 4$ U/mg, K7 grubu için $19,9 \pm 1,3$ U/mg, DMSO7 grubu için $26,3 \pm 1,5$ U/mg, Q7/20 grubu için $39,6 \pm 3,5$ U/mg, Q7/100 grubu için $34,9 \pm 2,2$ U/mg şeklindedir. Q3/20 ve Q3/100 gruplarındaki katalaz değerlerinin K3 grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Benzer şekilde 7 gün quercetin verilen grupların katalaz aktivitesi de K7 grubundan belirgin olarak yüksek olarak saptanmıştır.



Şekil 10. Gruplardaki katalaz aktiviteleri. (K3 grubu kontrol 3 günlük anastomoz, DMSO3 grubu DMSO kontrol 3 günlük anastomoz, Q3/20 grubu quercetin 20 mg/kg 3 günlük anastomoz, Q3/100 grubu quercetin 100 mg/kg 3 günlük anastomoz, K7 grubu kontrol 7 günlük anastomoz, DMSO7 grubu DMSO kontrol 7 günlük anastomoz, Q7/20 grubu quercetin 20 mg/kg 7 günlük anastomoz, Q7/100 grubu quercetin 100 mg/kg 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. a: K3 grubuna göre $p < 0,05$, b: DMSO3 grubuna göre $p < 0,05$, d: K7 grubuna göre $p < 0,05$, e: DMSO7 grubuna göre $p < 0,05$.)

4.3. Histopatolojik Skorlama Sonuçları

K3 grubu

Genel olarak bakıldığında diğer 3 günlük gruplar arasında DMSO3 grubuyla beraber en az skora sahip gruptur. Alınan 2 deneğinde (++) değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

DMSO3 grubu

K3 grubu ile aynı değerlere sahiptir. Toplam 2 denekten ikisi de (++) değere sahiptir.

Q3/20 grubu

Durum olarak K3 ve DMSO3 gruplarından daha iyi ve toplamda alınan 3 denekten 2 tanesinde (+++), diğerinde ise (++++) değerlendirmesi görülmüştür.

Q3/100 grubu

Diğer K3 grubu ve DMSO3 grubuna göre daha iyi skora sahiptir. Toplamda alınan 3 deneğin tamamında aynı değer (+++) görülmüştür. Yara iyileşmesine anlamlı olarak katkı sağladığı görülmüştür.

K7 grubu

Diğer 7 günlük gruplar arasında en kötü skora sahip gruptur. Toplamda alınan 2 denekte de (++) skoru tespit edilmiştir.

DMSO7 grubu

K7 grubuna göre daha iyi bir skoru olup alınan 2 deneğinde (+++) değerine sahip olduğu görülmüştür.

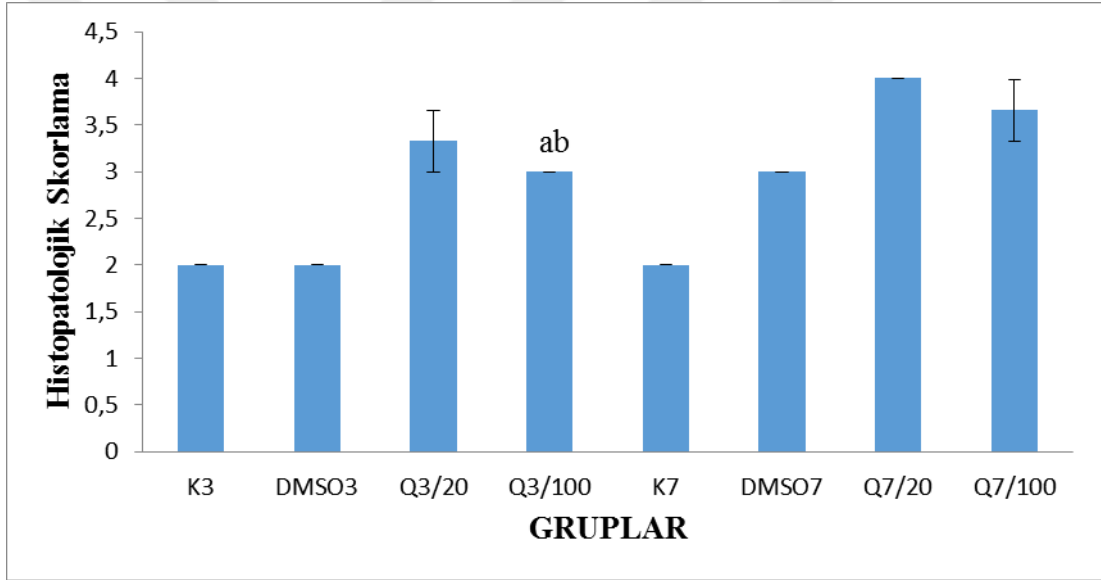
Q7/20 grubu

Diğer gruplara göre en iyi skoru elde eden gruptur. Toplamda alınan 3 denekten tamamı (++++) değerini almıştır. En çok iyileşme skoruna sahip gruptur.

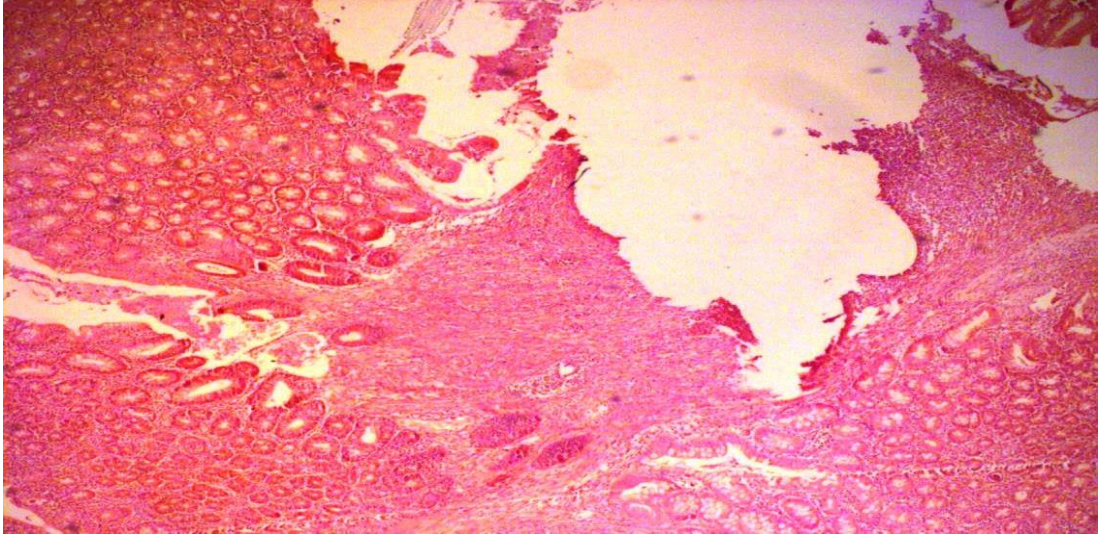
Q7/100 grubu

Q7/20 grubuna yakın değerlere sahip olup toplamda alınan 3 denekten 2 tanesi (++++) diğerinin ise (+++) değerine sahip olduğu görülmüştür.

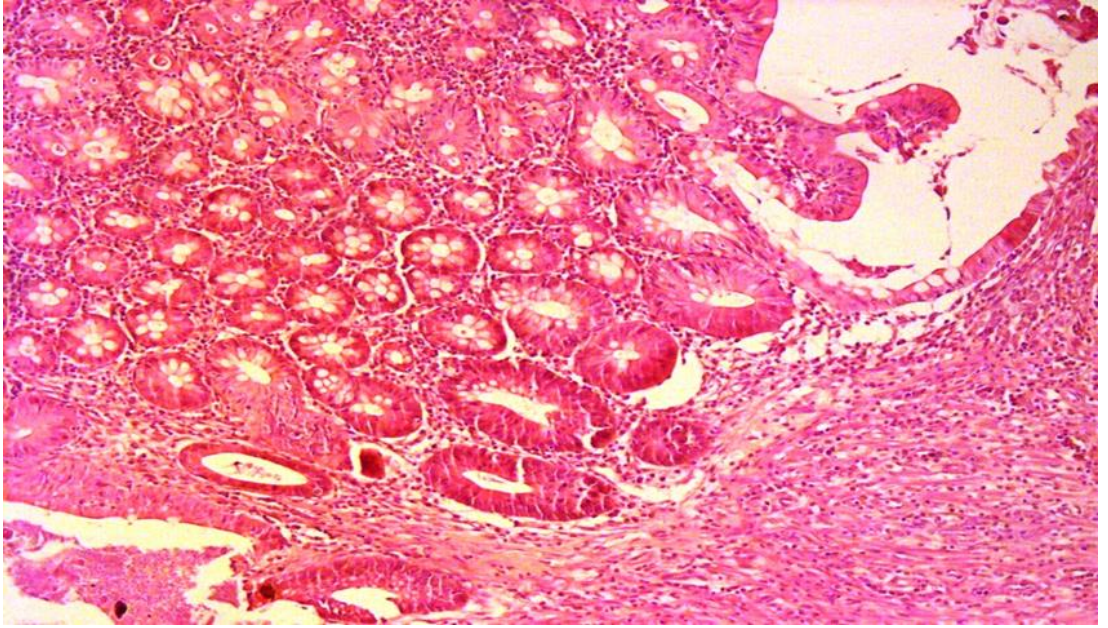
Sonuç olarak histopatolojik skorlamalara baktığımızda elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart hataları K3 grubu için 2 ± 0 , DMSO3 grubu için 2 ± 0 , Q3/20 grubu için $3,33\pm 0,33$, Q3/100 grubu için 3 ± 0 , K7 grubu için 2 ± 0 , DMSO7 grubu için 3 ± 0 , Q7/20 grubu için 4 ± 0 , Q7/100 grubu için de $3,66\pm 0,33$ idi. Q3/100 grubu ile K3 grubu quercetin kullanımı açısından karşılaştırıldığında, Q3/100 grubunda K3 grubuna anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Diğer şekilde Q3/100 grubu ile DMSO karşılaştırıldığında, Q3/100 grubunda anlamlı derecede bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Ancak Q3/20 grubu ile K3 ve DMSO3 grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Yedi günlük gruplara bakıldığında ise çoklu grup karşılaştırmasında $p>0,05$ olduğundan dolayı gruplar arasında karşılaştırma yapılmamıştır.



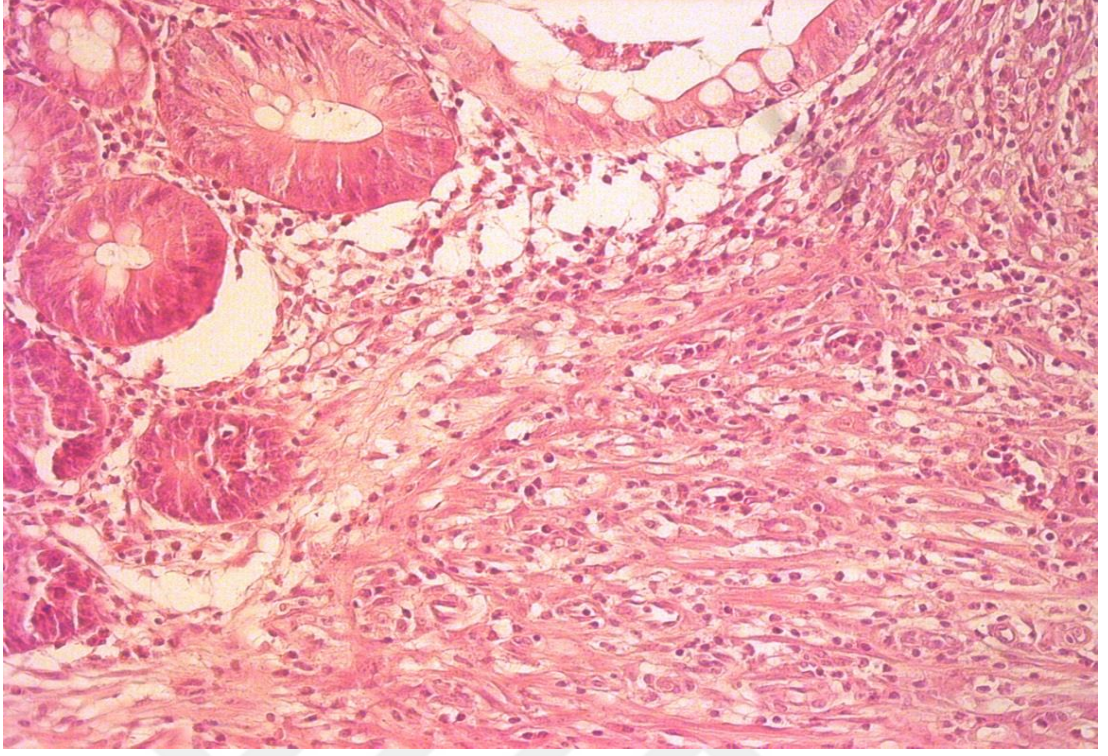
Şekil 11. Gruplardaki histopatolojik skorlama. (K3 grubu kontrol 3 günlük anastomoz, DMSO3 grubu DMSO kontrol 3 günlük anastomoz, Q3/20 grubu quercetin 20 mg/kg 3 günlük anastomoz, Q3/100 grubu quercetin 100 mg/kg 3 günlük anastomoz, K7 grubu kontrol 7 günlük anastomoz, DMSO7 grubu DMSO kontrol 7 günlük anastomoz, Q7/20 grubu quercetin 20 mg/kg 7 günlük anastomoz, Q7/100 grubu quercetin 100 mg/kg 7 günlük anastomoz. Sütunlar ortalama ve standart hatayı göstermektedir. a: K3 grubuna göre $p<0,05$, b: DMSO3 grubuna göre $p<0,05$.)



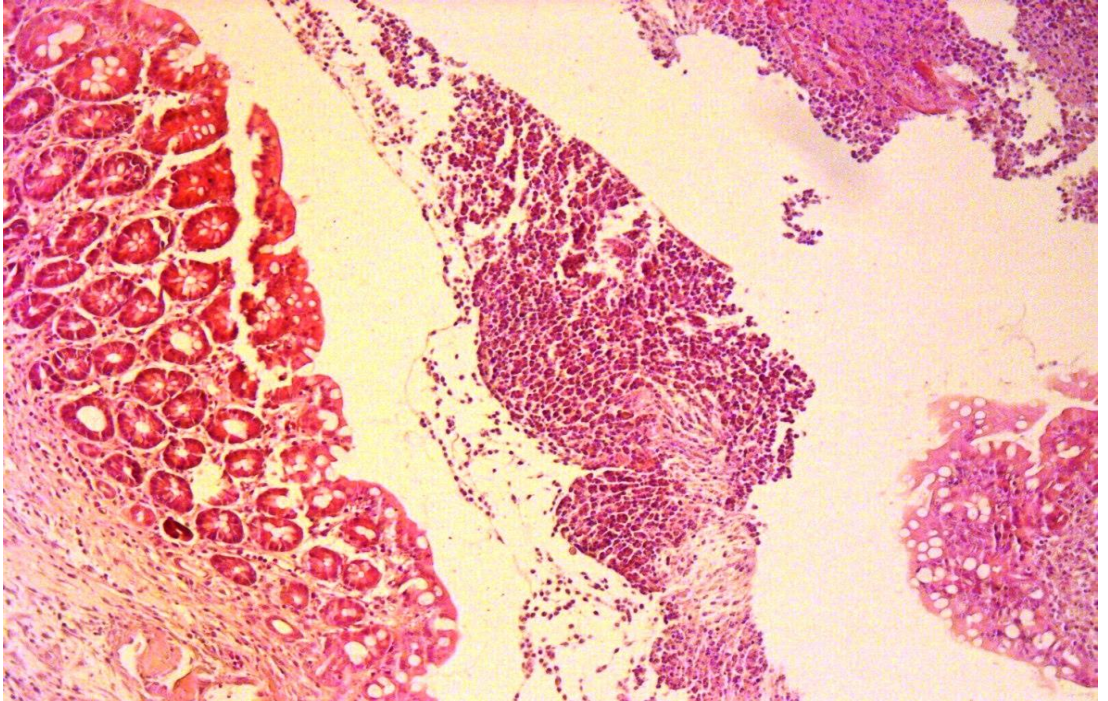
Resim 6: (K7) Yara iyileşmesi başlamış ama uçlar arası kaynaşma henüz olmamış yoğun fibroblastik aktivite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve damar proliferasyonu (HEX40).



Resim 7: (K7) Sağlam mukoza ve yeni dokunun bileşke alanı (HEX100).



Resim 8: (K7) İleri büyütmeye sağlam mukoza ve yeni dokunun bileşke alanı (HEX100).



Resim 9: (Q3/20) Yara iyileşme granülasyon dokusu ve sağlam kolon mukozası görünümü (HEX100).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın önemli sonuçları, quercetinin erken dönemde yara iyileşmesini belirgin olarak olumlu yönde etkilediği, erken ve geç dönemde de antioksidan kapasiteyi artırdığı ve yara iyileşmesine katkıda bulunduğudur.

Cerrahi girişim, kolon kanserinin tedavileri arasında önemli bir yere sahiptir. Gastrointestinal sistem ameliyatlarından biri olan kolon ameliyatlarında en sık karşılaşılan sorun anastomoz kaçaklarıdır (Poon ve ark., 1998). Kolon anastomozunda diğer anastomoz kaçaklarına göre daha fazla mortalite ve morbidite görülür (Thornton ve Barbul, 1997). Günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen kolon anastomozu sonrasında anastomoz bölgesinin tam iyileşmemesi ve sızıntı olması ölümlü sonuçlanabilen durumları ortaya çıkarabilmektedir (Gomathi ve ark., 2003). Bu nedenle anastomoz yarasının kısa sürede ve iyi bir şekilde iyileşmesi önem teşkil etmektedir.

Quercetin antioksidan etkiye sahip bir moleküldür (Formica ve Regelson, 1995). Bu sayede yara iyileşmesinde oksidan hasarı azaltarak doku hasarını en aza indirebilir. Quercetin kolon anastomozu üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğu bilinmemektedir. Ancak quercetin antioksidan etkisi düşünüldüğünde kolon anastomozu yarasının iyileşmesinde faydalı olabileceği akla gelmektedir.

Deneysel anastomoz çalışmalarında yara dayanıklılığının ölçüm yöntemlerinden biri de patlama basıncıdır. Biz de çalışmamızda yara dayanıklılığının ölçümü için patlama basıncını kullandık. Çalışmamızda quercetin uygulanan gruplarda anastomozdan 3 gün sonra patlama basınçlarının yüksek olması, quercetin bu dönemde yara iyileşmesini bariz olarak hızlandırdığını göstermektedir. Q3/20 ve Q3/100 gruplarındaki histopatolojik verilerimiz de bu bulguyu desteklemektedir. Yedinci günde quercetin patlama basıncı üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmaması yara iyileşmesini hızlandırıcı etkinin erken dönemde daha belirgin olduğunu düşündürmektedir.

Yara iyileşmesinde önemli faktörlerden biri de reaktif oksijen türleridir (ROT). ROT, normal metabolik olaylar sırasında nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz tarafından üretilir. Hidrojen peroksit (H_2O_2) bunlardan biri olup

bir radikal değildir. Ancak hücrelerde önemli hasarlara sebep olabilmektedir (Hensley ve ark., 2000). Ortamda demir ve bakır iyonlarının bulunması H_2O_2 'in hidroksil radikallerini oluşturmasına neden olur. Bu hidroksil radikalleri de hücre hasarına yol açabilmektedir. Yara bölgesinin patojen mikroorganizmalara karşı korunmasında ROT önemli bir yol oluşturmaktadır. ROT oluşumunun büyük bir kısmı nötrofil ve makrofajların oksidasyonu ile gerçekleştirilir. ROT ortamdaki mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasının yanı sıra çevre dokularda da yara oluşumuna sebep olabilmektedir (Bayır 2005). Yara bölgesinde endotelial hücrelerin inflamasyonuna bağlı olarak oluşan süperoksit anyonu (O_2^-) ve H_2O_2 , mikrodolaşımı düzenleyerek neovaskularizasyonu uyarır. Bu sayede yara bölgesinin besin ve oksijen ihtiyacı sağlanır. Düşük seviyelerde ROT'nin hücre içerisinde sinyal iletiminde rol aldığı da bildirilmiştir (Blokhina ve ark., 2003). Yara bölgesinde ki oksidanlar ve serbest radikaller doku hasarına neden olarak iyileşmeyi bozabilirler. Bu bozulmanın başlıca etkenleri olarak O_2^- anyonu ve hidroksil radikalleridir. Bunlar kollajeni oluşturan prolin ve hidroksiprolini parçalar ve fibroblastların yapışmasını, çoğalmasını ve canlılığını değiştirebilir. Bununla beraber H_2O_2 keratinositlerin göçünü ve epidermal büyüme faktörünün (EGF) sinyal iletişimini inhibe ederek fibroblastlarda büyük hasarlara neden olur (Yager ve ark., 2007). Yara bölgesindeki ROT seviyesinin yüksekliği ve artmış inflamatuvar infiltrasyon oksidatif stresin varlığını işaret etmektedir. ROT seviyesinin yükselmesi sitotoksositeye yol açarak yara iyileşmesini geciktirir. Bu nedenle ROT'un etkilerinin azaltılması yara iyileşmesi için son derece önemlidir. Bu da antioksidan maddeleri ön plana çıkarmaktadır. Günümüzde de yara tedavileri için antioksidanlar kullanılmaktadır (Moradi ve ark., 2010). Antioksidanlar kullanılarak yara iyileşmelerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Bu çalışmalardan biri olan Kabali ve ark. (2009) sıçanlarda yaptıkları kolon anastomuzunda yara bölgesine asetilsistein uygulayarak yara iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Asetilsistein uygulaması yapılan hayvanlarda yara iyileşmesinde anlamlı bir hızlanma görülmüştür. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada da asetilsisteinin korneada meydana gelen yaraların iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Aldavood ve ark., 2003). Asetilsisteinin bu olumlu etkilerinin genellikle antioksidan sistem aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmüştür. Asetilsistein

ile yapılan başka bir çalışmada da asetilsisteinin fibroblast sayısını arttırdığı tespit edilmiştir (Kunnavatana ve ark., 2005). Fibroblastlar yara iyileşmesinde kollajen ve glikozaminoglikan sentezi yapar. Fibroblastların sayısının artması yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleşmesini sağlar (Broughton ve ark., 2006).

Zeytin ve ark. (2014) bir çalışmada resveratrol'ün diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Resveratrol anti-diyabetik, antienflamatuvar, antikarsinojenik ve nöroprotektif etkilere sahip, bitkilerden elde edilen güçlü bir antioksidandır. Resveratrolun diyabetik sıçanlarda ilk 14 günde tendon iyileşmesini olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Bu çalışmaya bakıldığında antioksidan etkinliğin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği söylenebilir.

Çakmak ve ark. (2009a) kolon anastomozu sonrasında yara iyileşmesini hızlandırmak için antioksidan etkili bir molekül olan resveratrol'ün etkilerini araştırmıştır. Resveratrol ile yapılan çalışmada, bir hafta öncesinden başlayarak günlük 10 mg/kg dozunda resveratrol verilen sıçanlarda kolon anastomozu yapılmış ve ilaç uygulamasına operasyon sonrasında da devam edilmiştir. Üçüncü ve yedinci günün sonunda anastomoz bölgesindeki patlama basıncı ölçülmüştür. Sonuç olarak, resveratrol'ün yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği, patlama basıncı değerlerinin arttığı ve histopatolojik değerlendirme sonucunda da olumlu değişiklikler olduğu ileri sürülmüştür.

Çakmak ve ark. (2009b) başka bir çalışmada da kolon anastomozu sonrasında yara iyileşmesini hızlandırmak için simvastatin'in etkilerini araştırmıştır. Simvastatin'in patlama basıncını ve epitelizasyonu arttırdığı, dolayısıyla yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Oksidan hasarında simvastatin uygulanan gruplarda diğerlerine göre azaldığı tespit edilmiştir.

Gopalakrishnan ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada yara iyileşmesi üzerine quercetin'in etkilerini araştırmışlardır. Quercetin'in yara iyileşmesinde önemli olan VEGF ve TGF- β 1 ekspresyonlarını anlamlı olarak arttırdığı, TNF- α 'nın ekspresyonunu ise azalttığı görülmüştür. Bununla beraber inflamatuvar hücreleri azalttığı, fibroblast proliferasyonunu, mikrodamar yoğunluğunu arttırdığını, reepitelizasyonu ve kollajen birikiminide düzenlediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da quercetin'in kısa ve uzun dönemde, 20 mg/kg ve 100 mg/kg

dozlarında hidroksiprolin seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olduğu ve yara iyileşmesine katkıda bulunduğu görülmüştür.

Gomathi ve ark. (2003) yaptığı bir çalışmada deride oluşturulan yara üzerinde quercetin ve kollajen matriks birleşimi bir biyomalzemenin etkileri araştırılmıştır. Quercetin hücre proliferasyonunu, hidroksiprolin seviyelerini, yara iyileşmesini ve antioksidan etki göstererek serbest radikallerin seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre quercetin yara iyileşmesinde bir materyal olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Biz de çalışmamızda quercetin uygulamasının, SOD ve katalaz aktivitelerini arttırdığını gözlemledik. Üç günlük quercetin uygulaması bağırsak dokusundaki SOD aktivitesini anlamlı olarak arttırdı. Benzer sonuçları CAT aktivitesinde de elde ettik. Bu sonuçlara bakılarak 3 günlük quercetin uygulamasının düşük dozlarda dahi antioksidan kapasiteyi arttırdığı söylenebilir. Bu sonuçlara uygun olarak oksidan hasarın bir göstergesi olan MDA seviyesinin Q3/20 ve Q3/100 gruplarında daha düşük olduğunu saptadık. Üç günlük quercetin uygulaması yara iyileşmesini hızlandırırken, antioksidan kapasiteyi artırarak oksidan hasarın sınırlanmasına neden olmuştur. Oksidan hasarın yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar dikkate alındığında, quercetin antioksidan kapasiteyi güçlendirerek anastomoz sonrası yara yeri dayanıklılığını arttırdığını söylemek mümkündür.

Her ne kadar 7 gün quercetin uygulanan gruplarda da antioksidan kapasitenin arttığı görülmekte ise de yara iyileşmesini etkileyen diğer faktörlerin de devreye girmesiyle, geç dönemde quercetin erken döneme göre daha az etki ettiği düşünülebilir. Anastomoz kaçaklarının özellikle erken dönemde ortaya çıkardığı önemli sorunlar göz önüne alındığında, quercetin erken dönemdeki iyileştirici etkisinin çok değerli olduğu açıktır.

Ekingen ve ark. (2009) yaptıkları bir iskemi reperfüzyon hasarı çalışmasında, reperfüzyonun erken ve geç dönemlerinde ortaya çıkan biyokimyasal değişikliklerin anastomoz iyileşmesini nasıl etkilediğini araştırmışlardır. Yapılan iskemi reperfüzyonun bağırsak duvarında oluşturduğu etkinin değerlendirilmesi için bakılan SOD enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre reperfüzyonun erken döneminde anlamlı olarak arttırdığını bulmuşlardır. Ancak reperfüzyonun 24. saatinde SOD enzim

aktivitesinin kontrol grubuna göre daha düşük seviyelere indiğini görmüşlerdir. Geç dönemde SOD seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olması ve histopatolojik olarak hasar bulunmaması antioksidan etkinin erken dönemde tamamlandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz histolojik bulgulara baktığımızda erken dönemde quercetin'in kontrol gruplarına göre yara iyileşmesini daha iyi bir şekilde arttırdığı ve Q3/100 grubunun, Q3/20 grubuna göre daha etkili olduğu söylenebilir. Ancak histolojik verilere göre, uzun döneme bakıldığında quercetin'in erken dönem kadar yara iyileşmesini etkilemediği belirlenmiştir. Bu konuda belki belirleyicilerden önemli olarak cerrahi teknik sorgulansa da işlemlerin tek kişi tarafından yapılması bu etkenin olumsuz etkisini en aza indirmektedir. Buna ek olarak histolojik değerlendirmenin hangi deney grubuna ait olduğunu bilmeyen tek bir kişi tarafından yapılması ve deney gruplarının birbirleriyle karşılaştırılarak ulaşılan sonuçların sonradan değerlendirilmesi bulguların güvenilirliğini pekiştirmektedir.

Çalışmamızda erken dönem yara iyileşmesine quercetin'in etkisini tespit etmek için oluşturulan Q3/20 ve Q3/100 gruplarımızda patlama basıncı seviyelerinin K3 ve DMSO3 grubuna göre yüksek olması yara dayanıklılığının iyi olmasının belirteçlerinden biridir. Bu iki grubun hidroksprolin seviyelerine bakıldığında, bu değerlerin K3 ve DMSO3 grubuna göre daha yüksek olması patlama basıncı değerleriyle örtüşmekte ve desteklemektedir. Uzun dönemde patlama basınçlarına bakıldığında quercetin'in anlamlı bir etkisi görülmemiştir ama hidroksprolin seviyelerine bakıldığında Q7/20 ve Q7/100 gruplarında K7 grubuna göre anlamlı bir artış görülmektedir. Yara yerinin iyileşmesinde hidroksprolin dışında başka unsurlar da rol oynamaktadır. Madden ve Smith (1970), kollajenin yara yeri iyileşmesindeki önemini belirtmek için sadece kollajen miktarının bilinmesinin yeterli olmadığını, bunun yerine kollajen yapım ve yıkım oranlarının bilinmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bu oranın belirlenmesinde, yara yerine işaretli prolin uygulanarak hidroksprolin seviyesinin ölçümü ile gerçekleştirildiğini belirtmişlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anastomoz yaralarının iyileşmesi üzerine quercetin etkilerine baktığımızda erken dönemde yara iyileşmesine katkı sağladığı görülmektedir. Ayrıca, hem kısa hem de uzun dönemde oksidan ve antioksidan parametreleri düzeltmiştir. Bu sonuçlara göre quercetin antioksidan kapasiteyi güçlendirerek yara iyileşmesini hızlandırdığı söylenebilir.

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre bağırsak cerrahisinde morbidite ve mortaliteye sebep olan anastomoz kaçaklarının iyileşmesinde quercetin yararlı olabileceğini söylemek mümkündür. Bu etkinin ortaya çıkmasında quercetin antioksidan etkisinin son derece önemli olduğu söylenebilir. Bununla birlikte quercetin bu iyileşme sürecinde moleküler mekanizmaları nasıl etkilediği ve hangi yolaklar aracılığıyla bunu gerçekleştirdiğine dair ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Aguirre L, Arias N, Macarulla MT, Gracia A, Portillo MP. Beneficial Effects of Quercetin on Obesity and Diabetes. *The Open Nutraceuticals Journal*. 2011; 4:189-198.
- Aldavood SJ, Behyar R, Sarchahi AA, Rad MA, Noroozian I, Ghamsari SM, Sadeghi Hashjin G. Effect of acetylcysteine on experimental corneal wounds in dogs. *Ophthalmic Res*. 2003; 35:319-323.
- Bartosz G. *Druga twarz tlenu (The Second Face of Oxygen)*. PWN. 1995; p. 179–203.
- Bayır H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med*. 2005; 33(12 Suppl):498-501.
- Bielecki K, Gajda A. The Causes and Prevention of Anastomotic Leak After Colorectal Surgery. *Klinicka Onkologie Zvladni Cislo*. 1999: 25-30.
- Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress. *Ann Bot*. 2003; 91:179-94.
- Braskén P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl*. 1991; 566:1-51.
- Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117(7 Suppl):12-34.
- Burda S, Oleszek W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *J Agric Food Chem*. 2001; 49(6):2774–2779.
- Cakmak GK, Irkorucu O, Ucan BH, Tascilar O, Emre AU, Karakaya K, Bahadır B, Acikgoz S, Pasaoglu H, Ankarali H, Ugurbas E, Demirtas C, Comert M. The effects of resveratrol on the healing of left colonic anastomosis. *J Invest Surg*. 2009a; 22(5):353-61.
- Cakmak GK, Irkorucu O, Ucan BH, Emre AU, Bahadır B, Demirtas C, Tascilar O, Karakaya K, Acikgoz S, Kertis G, Ankarali H, Pasaoglu H, Comert M. Simvastatin Improves Wound Strength after Intestinal Anastomosis in the Rat. *J Gastrointest Surg*. 2009b;13-1707-1716.
- Carrico TJ, Mehrhof Al Jr, Cohen IK. Biology of wound healing. *Surg Clin North Am*. 1984; 64:721-733.
- Chang GJ, Shelton A, Schrock TR, et al. Large intestine. Ed: LW Way, GM Doherty. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*, 11 th edition. McGraw-Hill Companies, New York, 2003; p.705-755.

- Choi BS, Song HS, Kim HR, Park TW, Kim TD, Cho BJ, Kim CJ, Sim SS. Effect of coenzyme Q10 on cutaneous healing in skin-incised mice. *Arch Pharm Res.* 2009; 32(6):907-13.
- Christensen H, Chemnitz J, Christensen BC, Oxlund H. Collagen structural organization of healing colonic anastomosis and the effect of growth hormone treatment. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38(11):1200-5.
- Corman ML. Carcinoma of the Colon. In: Corman ML (Ed.) *Colon & Rectal Surgery.* Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 5: p.767-903.
- Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C. Quercetin, but not its glycosides is absorbed from the rat stomach. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(3):618–21.
- Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Chaging bursting strength and collagen content of the healling colon. *Surg Gynecol obstet.* 1968; 126(4):747-53.
- Day AJ, DuPont MS, Ridley S, Rhodes M, Rhodes MJ, Morgan MR, Williamson G. Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver β -glucosidase activity. *FEBS Lett.* 1998; 436:71–75.
- Day AJ, Canada FJ, Diaz JC, Kroon PA, Mclauchlan R, Faulds CB, Plumb GW, Morgan MR, Williamson G. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Lett.* 2000; 468: 166–170.
- Diegelmann RF. Analysis of collagen synthesis. *Methods Mol Med.* 2003; 78:349-55.
- Ekingen G, Ceran C, Demirtola A, Demiroğulları B, Sancak B, Poyraz A, Sönmez K, Basaklar AC, Kale N. İnce Barsak İskemi Reperfüzyonunda Reperfüzyon Süresinin Biyokimyasal Değişiklikler ve Anastomoz İyileşmesine Etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2006; 13(1):7-12.
- Forde KA, McLarty AJ, Tsai J, Ghalili K, Delany HM. Murphy's button revisited: Clinical experience with the biofragmentable anastomotic ring. *Ann Surg.* 1993; 217(1):78–81.
- Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bio flavonoids. *Food Chem Toxicol.* 1995; 33(12):1061-1080.
- Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011; 19(3):441-53.

- Gee JM, DuPont MS, Rhodes MJ, Johnson IT. Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25(1):19–25.
- Goh HS. Intestinal ischemia. In: Nicholls RJ, Dozois RR (editors). *Surgery of the colon and rectum.* New York: Churchill Livingstone Eds, 1997: p.1–18.
- Goligher JC. Surgical anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. In: Goligher JC (editor). *Surgery of the anus, rectum, and colon.* 2nd ed. London: Bailliere, Tindall & Cassell; 1967:p.1–54.
- Gomathi K, Gopinath D, Rafiuddin Ahmed M, Jayakumar R. Quercetin incorporated collagen matrices for dermal wound healing processes in rat. *Biomaterials.* 2003; 24(16):2767-72.
- Gopalakrishnan A, Ram M, Kumawat S, Tandan S, Kumar D. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF- β 1. *Indian J Exp Biol.* 2016; 54(3):187-95.
- Graham MF, Drucker DE, Diegelmann RF, Elson CO. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology.* 1987; 92(2):400-405.
- Graham MF, Blomquist P, Zederfeldt B. The alimentary canal. In: *Wound healing: Biochemical and clinical Aspects.* Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (editors). WB Saunders Company, Philadelphia. 1992; p.433-449.
- Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 1998; 30(9):1019-1030.
- Grotendorst GR, Soma Y, Takehara K, Charette M. EGF and TGF- α are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. *J Cell Physiol.* 1989; 139(3):617-23.
- Guyton AC, 1991, *Textbook of medical physiology.* Tibbi Fizyoloji 8. Baskı, Cilt 2, Çavuşoğlu HA, Nobel Yayınevi, İstanbul, 1998; s.981-1108.
- Ellis H. *Anatomy of the caecum, appendix and colon.* Surgery (Oxford). 2011; 29(1):1-4.
- Hell E, Lawrence JC. The initiation of epidermal wound healing in cuts and burns. *Br J Exp Pathol.* 1979; 60(2):171-9.
- Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28(10):1456-62.

- Hertog MG, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Estimation of daily intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr Cancer*. 1993; 20(1):21–29.
- Hesp FL, Hendriks T, Lubbers EJ, de-Boer HH. Wound healing in the intestinal Wall. A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis colon Rectum*. 1984; 27(2):99-104.
- Högström H, Hanglund U, Zederfeldt B. Suture technique and early breaking strength of intestinal anastomoses and laparotomy wounds. *Acta Chir Scand*. 1985; 151(5):441-443.
- Irvin TT, Edwards JP. Comparison of single layer inverting two layer inverting and everting anastomoses in the rabbit colon. *Br J Surg*. 1973; 60(6):453-457.
- İnal ME, Kahraman A. The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats. *Toxicology*. 2000; 154(1-3):21-29.
- Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses: III. Collogen metabolism in the colon after left colon resection. *Am J Sug*. 1980; 139(3): 398-405.
- Kabali B, Girgin S, Gedik E, Ozturk H, Kale E, Buyukbayram H. N-Acetylcysteine prevents deleterious effects of ischemia/reperfusion injury on healing of colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res*. 2009; 43(1):8–12.
- Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeniyle uygulanan rezeksiyon sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. 2001, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Kalaycı G. Genel Cerrahi I. Cilt. Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2002: s.53-60.
- Kılıçoğlu B, Serin Kılıçoğlu S, Çağatay Göçen V. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005; 12(1):67-76.
- Kirchhoff P, Clavien PA, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Safety in Surgery*. 2010; 4(1):5-18.
- Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). *Principles of Surgery*. New York, Mc Graw Hill Co. 1999: 1265-382.

- Kornblith PL, Boley SJ, Whitehouse BS. Anatomy of the splanchnic circulation. *Surgical Clinics of North America*. 1992; 72(1):1–30.
- Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic Anastomoses. *J Surg Res*. 1990; 48(5):504-15.
- Krupski WC, Selzman CH, Whitehill TA. Unusual causes of mesenteric ischemia. *Surgical Clinics of North America*. 1997; 77(2):471–502.
- Kunnavatana SS, Quan SY, Koch RJ. Combined effect of hyperbaric oxygen and N-acetylcysteine on fibroblast proliferation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131(9):809-814.
- Kurt N, (editör) Akut ve kronik yara bakımı. 1. Baskı, Ankara, Nobel tıp kitapçevleri, 2003: s. 17-33.
- Lavery I. Colonic Fistulas. *Surg Clin North Am*. 1996; 76(5):1183-90.
- Lawrence W, Diegelmann R. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol*. 1994; 12(1):157-69.
- Lembert A. Memoire sur l'enterorrhaphie avec description d'unprecede nouveau pour pratiquer cette operation chirurgicale. *Rep Gen D'Anat Physiol Pathol Clin Chir*. 1826;2:100–107.
- Lin PH, Chaikof EL. Embryology, anatomy, and surgical exposure of the great abdominal vessels. *Surgical Clinics of North America*. 2000; 80(1):417–33.
- Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Br Med J*. 1867; 2:246–248.
- Madden JW, Smith HC. The rate of collagen synthesis and deposition in dehisced and resutured wounds. *Surg Gynecol Obstet*. 1970; 130:487-93.
- Materska M. Quercetin and its derivatives: chemical structure and bioactivity a review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 2008; 58(4):407-413
- Marks R, Dykes P, Mootley R. *Clinical Signs and Producedures in Dermatology*. 1.st ed. London, 1993;5(2):s.35.
- Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in cologens synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut*. 1991;32:1482-1487.

- Mast BA. Healing in other tissues. *Surg Clin North Am. Review* 1997; 77(3):529-47.
- Menteş B, İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi Bölüm 2. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (eds). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul, 2004:s.31-37.
- Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004; 36(6):1031-1037.
- Moradi M, Moradi A, Alemi M, Ahmadnia H, Abdi H, Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urol J.* 2010; 7(3):188-193.
- Morel I, Lescoat G, Cogrel P, Sergent O, Padeloup N, Brissot P, Cillard P, Cillard J. Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin, and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem Pharmacol.* 1993; 45(1):13-9.
- Muller FP, Schmidt WU, Hesterberg R, Roher HD. Treatment of anastomotic leakage after colon and rectum resection. *Br J Surg.* 1994; 8(suppl.):p.33.
- Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol.* 2001; 12(6):303–13.
- Okhawa H, Ohshi N, Yagi K. Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95(2):351–358.
- Oyenihi AB, Brooks NL, Oguntibeju OO, Aboua G. Antioxidant-Rich Natural Products and Diabetes Mellitus. In book: *Antioxidant Antidiabetic Agents and Human Health*, Oluwafemi Oguntibeju (Ed), Chapter: 14, InTech, 2014; p.317-345.
- Peker Y, Kaya M, Küçükali İ. Kolon rezeksiyonu sonrası anastomoz kaçağı sorunu (162 olgunun retrospektif incelenmesi). *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi.* 1991; 1:149-153.
- Pohlman T, Stanness K, Beatty P. An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence, a CDw18-dependent mechanism. *J Immunol.* 1986; 136(12):4548-53.
- Poon P, Law WL, Chu KW, Wong J. Emergency resection and primary anastomosis for leftsided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. *Br J Surg.* 1998; 85(11):1539-42.

- Ravitch MM, Brown IW, Daviglius GF. Experimental and clinical use of the Soviet Bronchus Stapling Instruments. *Surgery*. 1959; 46(1):1,97.
- Ravitch M, Brolin R, Kolter J, Yap S. Studies in the healing of intestinal anastomoses. *World J Surg*. 1981; 5(4): 627-633.
- Rice-Evans CA, Miller N, Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant Sci*. 1997; 2 (4):152–159.
- Romeo G, Basilie F, Giannone G, Luppa A, Sandonato L, Chiarenza OE. Use of fibrin sealent (Tissucol/Tisseel) in manuel and stapled anastomoses. *Am J Surg*. 1986; 6:152-4.
- Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon. In: George D. Zuideman (ed), *Shackelford's Surgery of the alimentary Tract*. 1996; 4:p.3-16.
- Rosai J. Large Bowel, Chapter 11. In: Rosai J. (eds) *Ackerman's Surgical Pathology*, St. Louis, Mosby New York. 1996; 1:p.729-799.
- Sabiston D. *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, 15th Ed. St. Louis, Saunders 1997; 5:p.209-21.
- Sagar PM, Pemberton JH. Topographic anatomy. In: Nicholls RJ, Dozois RR. (eds) *Surgery of the colon and rectum*. New York, Churchill Livingstone. 1997:1–18.
- Saner H. Kolon ve rektum anstomoz kaçaklarında kollajenmetabolizmasının rolü ve kaçakların önlenmesinde kollejenaz enzim inhibisyonunun etkisi. 1976, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*. 2000; 130:2073–2085.
- Schilling JA. Wound Healing. *Surg Clin North Am*. 1976; 56(4): 859-874.
- Senn N. Enterorrhaphy; its history, technique and present status. *JAMA*. 1893;21:215–235.
- Skandalakis EJ. Colon and rectum, surgical anatomy and tecnique. Skandalakis E.J (ed), *Hamilton printing*, New York, 1995; 13:p.401-70.
- Soetersa PB, Zoeteta J, Dejonga CH, Williamsb N. S, Baetena C. Colorectal Surgery and Anastomotic Leakage. *Dig Surg*. 2002; 19:150–155.

- Stranding S (eds). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 40th ed. Churchill Livingstone, Elsevier, Spain; 2008:p.1137-51.
- Steichen FM, Ravitch MM. Contemporary stapling instruments and basic mechanical suture techniques. *Surg Clin N Am*. 1984; 64(3):425-40.
- Stoop MJ, Dirksen R, Hendriks T. Advanced age alone does not suppress anastomotic healing in intestine. *Surgery*. 1996; 119: 15-19.
- Takahama U. Inhibition of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation by quercetin: Mechanism of antioxidative function. *Phytochemistry*. 1985; 24(7):1443-1446.
- Tassiopoulos A, Baum G, Halverson JD. Small bowel fistulas. *Clin North Am*. 1996; 76:1175- 81.
- Terrone DG, Lepanto L, Billiard JS, Olivie D, Lavallée JM, Vandenbroucke F, Tang A. A primer to common major gastrointestinal post-surgical anatomy on CT—a pictorial review. *Insights Imaging*. 2011; 2:631-638.
- Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am*. 1997; 77(3):549-73.
- Waclawiczek HW, Boeckl O. Clinical experience with fibrin gluing in General and Thoracic surgery. *Zentralbl Chir*. 1986; 111(1):16-24.
- Williams CA, Grayer RJ. Anthocyanins and other flavonoids. *Nat Prod Rep*. 2004; 21(4):539–573.
- Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*. 1997; 77(3):509-528.
- Wolfram S, Blöck M, Ader P. Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine. *J. Nutr*. 2002; 132(4):630–635.
- World Health Organization. *Cancer. Fact sheet no:297 (2009)*.
- Yager DR, Kulina RA, Gilman LA. Wound fluids: a window into the wound environment? *Int J Low Extrem Wounds*. 2007; 6(4):262-72.
- Yang JY, Della-Fera MA, Rayalam S, et al. Enhanced inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis in 3T3-L1 adipocytes with combinations of resveratrol and quercetin. *Life Sci*. 2008; 82 (19-20):1032-1039.

Yarımkaya A. İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine büyüme hormonu ve anabolik steroidlerin etkileri. 2000, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Yesilkaya Y, Soyhan N, Bengisu N, Sen M, Aritas Y. The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomoses. *Br J Surg.* 1985; 72:987-989.

Zeytin K, Çiloğlu NS, Ateş F, Aker VF, Ercan F. Resveratrolün diyabetik sıçanlarda tendon iyileşmesi üzerine etkileri. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014; 48(3):355-362.





T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.ÇAÜ.0.05.06- 050.04 - 94
Konu : Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı

11/10/2013

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 11.10.2013
TOPLANTI SAYISI : 2013/ 09
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2013/ 99
KARAR NUMARASI : 2013/ 09-09
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : Yük. Lis. Öğr. Emel KANDAŞ, Yük. Lis. Öğr. Pınar YÜKSEL
: Yük. Lis. Öğr. Ufuk DEMİR
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Wistar – Albino Cinsi Sıçan, 80 Adet

Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU, tarafından Etik Kurulumuza sunulan “Quercetin’in Kolon Anastomoz Yarası İyileşmesine Etkisi” başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatın emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ
Başkan

Doç. Dr. Akın PALA
Üye
(Mazeretli)

Doç. Dr. Mustafa SAÇAR
Üye

Doç. Dr. Mustafa DEMİR
Üye

Doç. Dr. Sebahattin ERGUN
Üye

Doç. Dr. Emine COŞAR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ahmet UZATICI
Üye
(Mazeretli)

Yrd. Doç. Dr. Neslihan DEMİR
Üye

Vet. Hek. Süleyman ALTIN
Üye
(Mazeretli)

Ecz. Zerrin GÜMÜŞ
Sivil Üye

Erdoğan GÜRSEL
Sivil Üye
(Mazeretli)



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KURULU

Sayı : B.30.2.ÇAÜ.0.05.06- 050.04-64


02/10/2015


Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI


TOPLANTI TARİHİ :02.10.2015
TOPLANTI SAYISI :2015/08
DOSYA KAYIT NUMARASI :2015/93
KARAR NUMARASI :2015/08-26
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR :Yük. Lis. Öğr. Emel KANDAŞ, Yük. Lis. Öğr. Pınar YÜKSEL,
:Yük. Lis. Öğr. Ufuk DEMİR,
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI :Wistar- Albino cinsi sıçan, 20 adet

Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU, tarafından Etik Kurulumuza sunulan "Quercetin'in Kolon Anastomoz Yarası İyileşmesine Etkisi" başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatın emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir.


Prof. Dr. Sebahattin ERGÜN
Üye
(Başkan)


Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Eyüp Burak SANCAK
Üye


Yrd. Doç. Dr. Cemil TÖLÜ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Yavuz Emre ARSLAN
Üye


Vet. Hek. Saif ELMAS
Üye

Tayfun TAŞBİLEK
Sivil Üye

Erdoğan GÜRSEL
Sivil Üye

EK-2**ÖZGEÇMİŞ****Kişisel Bilgiler**

Adı	Ufuk	Soyadı	Demir
Doğum Yeri	Büyükçekmece	Doğum Tarihi	27.09.1990
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	42424770640
E-mail	uufukdemirr@gmail.com	Tel	05544397209

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2013-...
Lisans	Giresun Üniversitesi	2008-2012

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	V.H.K.İ	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2016-...
2.			

Yabancı Dil Sınav Notu[#]

KPDS	ÜDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE

[#] Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır [#] KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

EK-3**SPİRALLİ TEZ KONTROL FORMU**

	Evet	Hayır
1) Amblem renkli ve 2x2 cm boyutunda olmalıdır.	✓	
2) Kapakta sadece başlık bold ve 14 punto, diğer yazılar normal renkte ve 12 punto yazılmalıdır.	✓	
3) Tez savunma sınavında kabul edilmiş tezler için, tezin sırtı tez yazım kılavuzuna uygun olarak düzenlenmiş olmalıdır.	✓	
4) Kabul edilmiş tez konusu ile tezin baş sayfasındaki tez konusu aynı olmalıdır.	✓	
5) Beyan eksiksiz ve imzalı olarak Tez Yazım Kılavuzundaki gibi konmalıdır.	✓	
6) Özet ve Summary 250'şer kelimeyi aşmamalıdır. (1 sayfa)	✓	
7) Anahtar kelimeler (en fazla) 5 adet olmalıdır.	✓	
8) İngilizce özetin başında konu başlığı yazılmalıdır.	✓	
9) Metin ve kaynakların tümü 1,5 aralıklı olmalıdır.	✓	
10) Tezde yazım karakteri olarak "Times New Roman" kullanılmalıdır.	✓	
11) Web sayfa kaynakları metin içinde de geçmelidir (parantez içinde güncelleme tarihi ile birlikte). Kaynaklar bölümünde de cümlenin en sonunda Erişim adresi ve Erişim tarihi sırasıyla verilmelidir.	✓	
12) Çalışmanın Etik Kurul onayı, varsa kurum onayı tezin en arkasına konmalıdır.	✓	

Tarih: 11.01/2017 Öğrenci Ufuk DEMİR İmza	Tarih: 11.01/2017 Danışman Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOĞLU İmza
----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

EK-4

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ SİRALLI/CİTLİ TEZ YAZIM KONTROL LİSTESİ

KONTROL BAŞLIĞI	ÖĞRENCİ	DANIŞMAN
Tez yazımında kullanılan yazı tipi	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfa kenar boşlukları	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kapak sayfası düzeni	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İç kapak sayfası düzeni	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Onay sayfası düzeni	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Beyan sayfası içeriği ve düzeni	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İçindekiler sayfası düzeni	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Teşekkür sayfası	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Türkçe özet	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İngilizce özet	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Simgeler ve kısaltmalar dizini	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekiller dizini	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tablolar dizini	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin ön sayfalarının sıralaması	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ön sayfaların numaralandırılması	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfalarının numaralandırılması	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Başlıklarının numaralandırılması	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekil, resim ve tablo numaralandırması	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Yöntem ve Gereç	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Bulgular	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tartışma	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sonuç ve Öneriler	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Atıflar (alıntı ve göndermeler)	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ekler (etik kurul onayı, vs)	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tez planı	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Dil (anlatım, yazım –imla)	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kâğıt ve baskı özelliği	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin son şeklinin elektronik kopyası	<input checked="" type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tarih: 11 / 01 / 2017 Öğrenci Ufuk DEMİR İmza	Tarih: 11 / 01 / 2017 Danışmanın Prof. Dr. Mustafa EDREMLİOĞLU İmza	