



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**ELEKTRONİK SİğARA VE SİğARA KULLANIMININ
KOLON ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ ÜZERİNDE
ETKİSİ: HAYVAN DENEYİ MODELİ**

Dr. Mehmet Ali Pak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**ELEKTRONİK SİğARA VE SİğARA KULLANIMININ
KOLON ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ ÜZERİNDE
ETKİSİ: HAYVAN DENEYİ MODELİ**

Dr. Mehmet Ali Pak

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdiñ etinkaya

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana bu mesleği öğreten, yetişmemde emeği geçen bütün hocalarım ve uzmanlarıma,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi birikimi, desteğini ve anlayışını esirgemeyen değerli tez danışmanım ve hocam Prof. Dr Erdinç Çetinkaya'ya,

Bu çalışmanın oluşmasında yaptığı katkıdan dolayı Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji AD'dan Uzman Dr. Fatma Güzel Altıntaş'a,

Asistanlık sürecimde çok keyif alarak çalışmama vesile olan ve bütün bu süreci harika kılan bütün kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma,

Bütün hayatım boyunca sürekli yanımda olan ve desteklerini hep hissettiğim anneme, babama ve kardeşime,

Her zaman bana güç veren biricik eşim Begüm'e

Çok teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Ali Pak

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. YARA İYİLEŞMESİ	2
2.1.1. Hemostaz Fazı.....	3
2.1.2. İnflamasyon Fazı	3
2.1.3. Proliferasyon Fazı	4
2.1.4. Maturasyon ve Remodelling Fazı.....	5
2.2. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	6
2.3. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ.....	7
2.4. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ	9
2.5. SİGARA KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ	10
2.6. ELEKTRONİK SİGARALAR VE TOKSİK ETKİLERİ	13
2.6.1. Genel Özellikler	13
2.6.2. E-Likitlerin İçerikleri.....	15
2.6.4. E-Sigaranın Toksik Etkileri	16
2.7. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	17
2.7.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri.....	17
2.7.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri	18
2.7.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. DENEY HAYVANLARI VE ORTAM	21
3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	21
3.3. DENEY MODELİNİN OLUŞTURULMASI	22

3.3.1. Sigara Modelinin Oluşturulması	22
3.3.2. Elektronik Sigara Modelinin Oluşturulması	24
3.4. CERRAHİ PROSEDÜR.....	25
3.5. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER.....	28
3.5.1. Plazma Kotinin Düzeyi Ölçümü	28
3.5.2. Doku Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü	29
3.6. KOLON ANASTOMOZUNUN MEKANİK ÖLÇÜMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ	29
3.6.1. Brid Skoru Ölçümü.....	29
3.6.2. Anastomoz Patlama Basıncının Ölçülmesi.....	29
3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	31
3.8. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIşMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8. ÖZGEÇMİş.....	54
9. EKLER	56
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	56
EK-2. TEZ ONAY FORMU	57

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ECM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Epidermal growth factor
E-sigara	: Elektronik sigara
EVALİ	: Elektronik sigara ilişkili akciğer hasarı
FGF	: Fibroblast growth factor
GİS	: Gastrointestinal sistem
İG	: İmmünglobulin
İL	: İnterlökin
L	: Litre
LT	: Lökotrien
Maks	: Maksimum
Mg	: miligram
Min	: Minumum
Ort	: Ortalama
PDGF	: Platelet derivated growth factor
PF	: Platelet faktör
PG	: Propilen glikol
TGF	: Transforming growth factor
TNF	: Tümör nekroz faktör
VG	: Bitkisel gliserin

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yara İyileşmesinde Önemli Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokinler	4
Tablo 2. Yara İyileşmesinde Önemli Büyüme Faktörleri	5
Tablo 3. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler	10
Tablo 4. E-likit İçeriğindeki Toksik ve Kanserojen Maddeler.....	16
Tablo 5. Zühlke Makroskopik Adezyon Skorlaması.....	29
Tablo 6. Philip ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Ehrlich ve Hunt Sayısal Ölçeği	32
Tablo 7. Gruplara Göre Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 8. Gruplara Göre Patlama Basıncı (mmhg) Karşılaştırılması	38
Tablo 9. Gruplara Göre Histopatolojik Skor Değerlerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 10. İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu, Fibroblast, Neovaskülarizasyon, Kolajen Birikimi, Reepitelizasyon, Toplam Skor Değerleri İkili Karşılaştırma Sonuçları	39
Tablo 11. Gruplara Göre Hidroksiprolin Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 12. Hidroksiprolin Değerleri İkili Karşılaştırma Sonuçları	40
Tablo 13. E-Sigara ve Sigara Gruplarında Cotinine Serum Değerlerinin Karşılaştırılması	41

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Yara İyileşmesinde Etkin Olan Hücre Diagramı	2
Şekil 2. Kolonun Histolojik Katları.....	9
Şekil 3. Sigaranın Yara İyileşmesi Üzerindeki Etki Mekanizması	12
Şekil 4. Elektronik Sigara Çeşitleri	13
Şekil 5. 2017-2018 Yıllarında Ergenler Arasında E-Sigara Kullanımı Trendi	14
Şekil 6. Sigara ve E-Sigara Vermek İçin Kullanılan Hava Pompası.....	23
Şekil 7. Hava Pompası Yardımıyla Sigara Dumanının Kafese Verilmesi.....	23
Şekil 8. Ratların Sigara Dumanına Maruz Bırakıldığı Kafes Modeli.....	23
Şekil 9. Sigara Dumanına Maruz Bırakılmış Ratlar	24
Şekil 10. Hava Pompasıyla Elektronik Sigara Verilmesi	25
Şekil 11. Deneğin Cerrahi İçin Kıl Temizliği ve Asepsi Sonrası Görüntüsü	26
Şekil 12. İnen Kolonun Bulunması.....	26
Şekil 13. İnen Kolon Transeksiyonu	27
Şekil 14. Kolokolik Anastomozun Tamamlanması.....	27
Şekil 15. Batın Katları ve Cildin Kapatılması.....	28
Şekil 16. Transeke Edilen Kolon Segmenti	30
Şekil 17. Distal Ucu Klemplenmesi, Proksimal Ucu Bağlanması.....	30
Şekil 18. Kolonun Şişirilerek Patlama Basıncının Ölçümü	31
Şekil 19. Fiksasyon Öncesi Longitudinal Kesilmiş Kolon Materyali	32
Şekil 20. A-C-E Sırasıyla Kontrol, Sigara, E-Sigara Grupları Hematoksilen Eozin *40 Büyütme. B-D-F Kontrol, Sigara ve e-Sigara Grupları Masson Trichrome Boyama *40 Büyütme	32
Şekil 21. Kontrol Grubu Hematoksilen Eozin *40 Büyütme.....	33
Şekil 22. Kontrol Grubu Masson trikrom *100 Büyütme	33
Şekil 23. Elektronik Sigara Grubu Hematoksilen Eozin *40 Büyütme.....	34
Şekil 24. Elektronik Sigara Grubu Masson Trikrom *40 Büyütme	34
Şekil 25. Gruplara Göre Ağırlık Değerlerinin Dağılımı	37
Şekil 26. E-Sigara ve Sigara Gruplarında Cotinine Serum Dağılımı	41

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sigara kullanımının yara iyileşmesini bozduğu ve özellikle kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçaklarında önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Günümüzde elektronik sigara özellikle genç popülasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son 15 yıldır hayatımızda olan elektronik sigaranın vücut üzerinde oluşturduğu etkiler hakkında bilginiz kısıtlıdır. Literatürde elektronik sigaranın yara iyileşmesi üzerine olan etkisini inceleyen oldukça az klinik ve deneysel çalışma bulunmaktadır. Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, elektronik sigaranın anastomoz iyileşmesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 30 adet 200-250 gram ağırlığındaki Wistar Albino rat kullanıldı. Her grup 10'ar rat olacak şekilde rastgele 3 farklı gruba ayrıldı. Bir grup kontrol grubu olarak belirlendi, öbür gruba 30 gün boyunca günde 2 defa elektronik sigara verildi, diğer bir gruba ise 30 gün boyunca günde 2 defa normal sigara verildi. Sigara ve e-sigara gruplarında 15. ve 30. gün plazma kotinin düzeyleri bakıldı. 30. günde bütün gruplara kolon anastomozu yapıldı. Postoperatif 7. günde ratlar kurban edilerek histopatolojik inceleme yapıldı, patlama basıncı ve doku hidroksiprolin düzeyi bakıldı.

Bulgular: Plazma kotinin düzeyi incelendiğinde her iki grupta da ortalama sigara içicileriyle benzer kotinin düzeyleri bulundu. Doku hidroksiprolin düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diğer iki grupta istatistiksel olarak düşük bulundu($p<0,05$). Histopatolojik incelemede kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diğer iki grupta skorlama sonucu istatistiksel olarak düşük bulundu($p<0,001$). Anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde gruplar arası anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Elektronik sigaranın kolon anastomoz iyileşmesi üzerinde sigara kadar olumsuz etkileri olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Elektronik sigara, sigara, kolon anastomozu

ABSTRACT

Introduction: It is well known that smoking impairs wound healing and is a significant risk factor, particularly for anastomotic leaks following colorectal surgery. Nowadays, electronic cigarettes are widely used, especially among the younger population. Our knowledge about the effects of electronic cigarettes, which have been in our lives for the past 15 years, on the human body is limited. There are very few clinical and experimental studies in the literature that examine the effects of electronic cigarettes on wound healing. In this study, we aimed to investigate the impact of electronic cigarettes on anastomotic healing in experimental animals.

Materials and Methods: In the study, 30 Wistar Albino rats weighing 200-250 grams were used. The rats were randomly divided into three different groups, each consisting of 10 rats. One group was designated as the control group, one group was given electronic cigarettes twice daily for 30 days, and the other group was given regular cigarettes twice daily for 30 days. Plasma cotinine levels were measured on the 15th and 30th days in the cigarette and e-cigarette groups. On the 30th day, colon anastomosis was performed on all groups. On the 7th postoperative day, the rats were sacrificed, and histopathological examination, burst pressure, and tissue hydroxyproline levels were assessed.

Results: When examining plasma cotinine levels, both groups showed similar cotinine levels to those of average smokers. The tissue hydroxyproline level was found to be statistically lower in the other two groups compared to the control group ($p < 0.05$). In histopathological examination, scoring results were statistically lower in the other two groups compared to the control group ($p < 0.001$). There was no significant difference observed between the groups in anastomotic burst pressure measurements.

Conclusion: It was concluded that electronic cigarettes have negative effects on colon anastomosis healing comparable to those of regular cigarettes.

Keywords: Electronic cigarette, smoking, colon anastomosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal hastalıklar genel cerrahi pratiğinde geniş ve önemli bir yer kaplamaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, travmalar, mekanik bağırsak tıkanıklıkları, akut/kronik divertikülitler, pelvik taban hastalıkları ve kolorektal maligniteler gibi birçok hastalık sebebiyle cerrahi girişimler yapılmaktadır. Kolorektal cerrahi sonrası sık görülen komplikasyonlar kanama, stenoz, sepsis, postoperatif ileus, yara yeri enfeksiyonları ve kolostomi sorunlarıdır; ancak en önemli komplikasyonlardan biri anastomoz kaçaklarıdır(1). Anastomoz kaçakları kolorektal cerrahi sonrası görülen morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir(2). Anastomoz kaçağının olası sebepleri incelendiğinde literatürde sistemik ve lokal faktörler olarak sınıflanan pek çok alt başlık gösterilmiştir. Sigara kullanımı anastomoz kaçaklarında önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Sigaranın sebep olduğu vazokonstriksiyon ve hipoksinin yanı sıra içerdiği toksik maddeler aracılığı ile yara iyileşmesini bozduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir(3).

2003 yılında patenti alınan elektronik sigara (e-sigara) son 15 senede ülkemizde ve bütün dünyada yaygınlaşan, özellikle de genç nüfusta kullanımı büyük bir hızla artan önemli bir halk sağlığı problemidir(4). E-sigaralar, televizyon, internet ve ünlülerin de yer aldığı basılı reklamlarda, konvansiyonel sigaraya göre daha sağlıklı bir alternatif gibi yansıtılan, sigarayı bırakma ve sigara tüketimini azaltma aracı olarak ve sigara içmenin yasak olduğu yerlerde kullanıcıların “her yerde sigara içebilmesini” sağlayan bir yöntem olarak pazarlanmaktadır(5). Yapılan çalışmalarla e-sigaranın pazarlandığı gibi zararsız bir ürün olmadığı, lokal ve sistemik zararlarının olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(6). Mevcut trendde kullanımı artarak devam edeceği öngörülen e-sigaranın gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri hakkında literatürde çok az çalışma bulunmaktadır. Pubmed ve Google Scholar üzerinden yapılan aramalar sonucunda kolon anastomozlarında e-sigaranın etkisi üzerine klinik veya deneysel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma e-sigaranın kolon anastomozunda yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve anastomoz iyileşmesini bozduğu bilinen sigara ile karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YARA İYİLEŞMESİ

Yara doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi tıbbi literatürde en çok araştırılan konulardan biri olmakla birlikte yara iyileşmesinin altında yatan mekanizmalar hala kesin olarak anlaşılabilmiş değildir(7).

Yaralanan dokular bir takım hücresel ve lokal faktörlerle fonksiyon kaybını geri kazanmaya çalışır. Mekanik bütünlüğün korunması, sıvı kaybı ve enfeksiyona karşı geçirgenliğin düzenlenmesi, normal kan ve lenfatik akımın sağlanması için gelişen süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır(8). Yara iyileşmesi temelde hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon/remodelling olmak üzere 4 fazda gerçekleşir (9).



Şekil 1. Yara İyileşmesinde Etkin Olan Hücre Diagramı

2.1.1. Hemostaz Fazı

Hemostaz, kanamayı durdurmak için vücudun verdiği ilk tepkidir ve yaralanma meydana geldikten hemen sonra başlar. Öncelikle vazokonstriksiyon ve pıhtı oluşur. Fibrin tıkaç ve yara dokusundan transforming growth factor (TGF)- β , platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) ve epidermal growth factor (EGF) gibi pro-inflamatuar sitokinler ve büyüme faktörleri salınır(10). Kanama kontrolünün sağlanmasıyla beraber kemotaksis sonucu inflammatuar hücreler ekstraselüler matrikse geçerek inflamasyon fazını başlatır(11).

2.1.2. İnflamasyon Fazı

Erken ve geç inflamasyon fazı olarak iki bölümde incelenir.

Erken inflamasyon fazı: İlk 24 saatte özellik nötrofiller baskın rol oynar. Proteolitik enzimleri ile ölü hücre ve bakterilerin dokudan temizlenmesini sağlarlar. Nötrofiller tarafından salgılanan IL-1 alfa, IL-1 beta ve TNF alfa sayesinde makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan salgılanacak olan büyüme faktörleri aktive edilir. Süreç ilerledikçe nötrofillerin dokudaki sayıları apoptoz ve fagositozla azalır(12).

Geç inflamasyon fazı: Bu fazda monositler PDGF, TGF beta, Lökotrien B₄(LT) ve PF₄ ile uyarılarak makrofaj halini alır. Makrofajların esas görevi yara dokusundaki debrisin temizlenmesi ve patojenlerin yok edilmesidir. Bunun için özellikle nitrik oksit gibi serbest radikalleri kullanır. Makrofajların aynı zamanda antijen sunma özelliği bulunur; bu sayede keratinosit göçü ve çoğalmasında önemli rol oynarlar(13). IL-1, kompleman ve immünglobulin G yıkım ürünleri ile lenfositler yara bölgesine çekilir. Tabloda yara iyileşmesinde önemli proinflammatuar ve antiinflammatuar sitokinler gösterilmiştir (14) (Tablo 1).

Tablo 1. Yara İyileşmesinde Önemli Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokinler

Sitokin	Hücre kaynağı	İşlevi	Yara tipi	
			Akut	Kronik
Proinflamatuvar sitokinler				
TNF-α	Polimorfonükleer hücre (PMNH), Makrofaj	Inflamasyon, reepitelializasyon, PMNH göçü ve sitotoksik kollajen sentezi,	Artmış seviye	Artmış seviye
IL-1	PMNH, monosit, makrofaj, keratinosit	Inflamasyon, reepitelializasyon, fibroblast ve keratinosit kemotaksisi, kollajen sentezi	Artmış seviye	Artmış seviye
IL-2	T lenfosit	Artmış fibroblast infiltrasyonu ve metabolizması		
IL-6	PMNH, makrofaj, fibroblast	Inflamasyon, reepitelializasyon, fibroblast proliferasyonu, hepatik akut faz protein sentezi	Artmış seviye	Artmış seviye
IL-8	Makrofaj, fibroblast	Inflamasyon, makrofaj ve PMNH kemotaksisi; reepitelializasyon, keratinosit maturasyon ve proliferasyonu	Artmış seviye	Artmış seviye
IFN-γ	T lenfosit, makrofaj	Makrofaj ve PMNHleri aktive eder, kollajen sentezi ve çapraz bağlanmayı geciktirir, kollajenaz aktivitesini artırır.		
Antiinflamatuvar Sitokinler				
IL-4	T lenfosit, bazofil, mast hücreleri	TNF-α, IL-1, IL-6 üretimi, fibroblast çoğalması ve kollajen sentezi inhibisyonu		
IL-10	T lenfosit, makrofaj,keratinosit	TNF-α, IL-1, IL-6 üretimi, makrofaj ve PMNH aktivasyon inhibisyonu		

2.1.3. Proliferasyon Fazı

Proliferasyon fazı fibroblastların dokuya migrasyonu ve çoğalmasıyla karakterizedir. Yaralanan bölgedeki komşu fibroblastlar aktive olarak kolajen sentezine başlar. Büyüme faktörleri ile fibroblastların dokuya migrasyonu gerçekleşir ve burada kolajen lifleri ve ara madde salgılanır. Bu hadiseye anjiyogenez eşlik eder ve granülasyon dokusu meydana gelir(15). Tablo2 de yara iyileşmesinde önemli büyüme faktörleri gösterilmiştir(14).

Tablo 2. Yara İyileşmesinde Önemli Büyüme Faktörleri

Büyüme Faktörü	Hücre kaynağı	İşlevi	Yara tipi	
			Akut	Kronik
PDGF	Platelet, makrofaj, endothelial cells, keratinosit, fibroblast	Inflamasyon; granülasyon dokusu oluşumu; reepitelizasyon; matriks formasyonu ve remodelleme; PMNH, makrofaj, fibroblastlar ve düz kas hücreleri için kemotaksis; PMNH, makrofaj, ve fibroblastlar için aktivator; fibroblast ve endotelial hücreler için mitojenik; Matriks metalloproteinazları, fibronektin, ve Hyaluronik asit üretimini artırır; anjiogenez ve yara kontraksiyonu stimule eder.	Artmış seviye	Azalmış seviye
TGF- β (β_1 , β_2 , and β_3 isoformları dahil)	Platelet, T lenfosit, makrofaj, endotelial hücre, keratinosit, fibroblast	Inflamasyon; granülasyon doku oluşumu; reepitelizasyon; matriks oluşumu ve remodelleme; PMNH, makrofaj, lenfosit ve fibroblast için kemotaktik; TIMP sentezi, keratinosit migrasyonu, anjiogenez, ve fibroplazi stimülasyonu; MMP ve keratinosit proliferasyon inhibisyonu; TGF- β üretim indüksiyonu	Artmış seviye	Azalmış seviye
EGF	Platelet, makrofaj, fibroblast	Keratinosit ve fibroblastlar için mitojenik; keratinosit migrasyon stimülasyonu	Artmış seviye	Azalmış seviye
FGF-1 ve FGF-2 ailesi	Makrofaj, mast hücreleri, T lenfosit, endotelial hücre, fibroblast, keratinosit, düz kas hücresi, kondrosit	Granülasyon dokusu oluşumu; reepitelizasyon; matriks oluşumu ve remodelleme; fibroblastlar için kemotaktik; fibroblast ve keratinositler için mitojenik; keratinosit migrasyon stimülasyonu; anjiogenez; yara kontraksiyonu ve matriks depolanması	Artmış seviye	Azalmış seviye
KGF (FGF-7 olarak da isimlendirilir)	Fibroblast, keratinosit, düz kas hücresi, kondrosit, endotelial hücre, mast hücresi	Keratinosit proliferasyon ve migrasyonunu stimule eder, ROS temizlenmesi için transkripsiyon faktörlerini artırır; vasküler endotelial hücreler için potent bir mitojen, VEGFyi artırır; endotelial hücrelerin UPA yapımını artırır	Artmış seviye	Azalmış seviye
VEGF	Keratinosit, platelet, PMNH, makrofaj, endotelial hücre, düz kas hücresi, fibroblast	Granülasyon dokusu oluşumu; increases vazopermeabilite artışı; endotelial hücreler için mitojenik	Artmış seviye	Azalmış seviye
TGF- α	Makrofaj, T lenfosit, keratinosit, platelet, fibroblast,	Reepitelizasyon; keratinosit migrasyon artışı ve proliferasyon		
IGF-1	Makrofaj, fibroblast	Elastin üretim ve kollajen sentezinde artış, fibroblast proliferasyonu		

2.1.4. Matürasyon ve Remodelling Fazı

Matürasyon ve remodelling 1 yıla kadar devam eden uzun bir süreçtir(16). Çoğunlukla diğer fazlarla içiçe geçmiş durumdadır. Bu fazda artık inflamatuvar süreç azalmış, kolajen sentezi ve çapraz bağ oluşumu artmıştır. Fibrin, fibronektin ve tip 3 kolajenden zengin geçici matriks, yerini büyük oranda tip 1 kolajenden oluşan sekonder matrikse bırakır(17). Miyofibroblastlar sayesinde yara dokusu kontrakte olarak yara küçülür ve epitelizasyon için uygun zemin oluşturulur(18). Epitelizasyon oluştuğunda yara dokusundaki nekrotik debris krut olarak kendiliğinden düşer. Birinci haftadan sonra matürasyon fazında inflamatuvar hücreler artık yara ortamından neredeyse kaybolmuştur. Granülasyon dokusu zamanla olgun kolajen ile yer değiştirir. Skar dokusu oluşur ve yara iyileşmesi tamamlanır(19).

2.2. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesi evrelerinin tam olarak anlaşılması, bu süreçleri bozabilecek veya karmaşık hale getirebilecek faktörleri tanımak için gereklidir. Bu faktörleri tanımak yara iyileşmesinin değerlendirilmesi ve yönetilmesi açısından önemli bir rol oynar. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler lokal ve sistemik faktörler olmak üzere iki grupta incelenir.(20)

Lokal Faktörler

1- Kuruluk: Nemli bir ortam yara iyileşmesinin daha hızlı ve ağrısız olmasını sağlar. Kuru bir ortamda hücrelerin dehidratasyonuna bağlı nekroz hızlanır, krutlanma artar ve bu durum yara iyileşmesini geciktirir.

2- Enfeksiyon: Enfeksiyon varlığı yara iyileşme sürecini bozar. Kontrol altına alınamazsa sistemik etkilere de sebep olabilir. Enfeksiyöz süreçlerden şüpheleniliyorsa uygun kültür alınıp takibi yapılmalı ve tedavi buna göre devam etmelidir.

3- Maserasyon: Yaranın idrar veya feçes ile kontaminasyonu ve yaranın çok nemli bir ortamda kalması doku bütünlüğünü tehdit eder. Uygun bakımla maserasyonu önlemek yara iyileşmesi açısından önemlidir.

4- Nekroz: Yaralı doku üzerinde meydana gelen skar ve ölü dokular yara iyileşmesini geciktirir. Bu dokuların uygun debridmanla temizlenmesi önerilmektedir.

5- Basınç: Dokunun uzun süre basınç altında kalması kapiller akımı bozar. Doku oksijenizasyonunun bozulması iskemiye tetikler ve yara iyileşmesini geciktirir.

6- Travma ve Ödem: Sık travmaya maruz kalan dokular çok geç iyileşmektedir. Ödem ise dokunun dolaşımının bozulmasına ve yara iyileşmesinin olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır. (20)

Sistemik Faktörler

1- Yaş: Yaşlı hastalarda yara iyileşmesi gençlere göre daha yavaştır.

2- Vücut Tipi: Vücut tipi yara iyileşmesini etkileyen faktörlerden biridir. Örneğin obez hastalarda yara iyileşmesi, fakir vaskülariteye sahip adipoz dokunun fazlalığı sebebiyle gecikebilir. Kaşektik hastalarda ise nütrisyon durumunun bozuk olması sebebiyle yara iyileşmesi bozulabilir.

3- Kronik Hastalıklar: Koroner arter hastalıkları, periferik vasküler hastalıklar, diyabetes mellitus ve kanser gibi hastalıklar yara iyileşmesini bozabilir. Bu hastalarda altta yatan hastalığın yönetimi yara iyileşmesinin sağlanması açısından oldukça büyük önem arz etmektedir.

4- İmmünosüpresyon ve Radyoterapi: Steroid kullanımı ve immünsüpresan ilaçlar inflamatuvar cevabı bozar ve yara iyileşmesini geciktirirler. Radyoterapi alan hastalarda dokudaki fibroblast miktarı önemli ölçüde azalmaktadır.

5- Laboratuvar Değerleri: Beslenme durumu belirteçleri haricinde hastanın biyokimyasal parametreleri de yara iyileşme sürecini etkilemektedir. Doku kanlanmasının devamlılığı için uygun hemoglobin düzeyleri sağlanmalıdır. İyileşme kapasitesini değerlendirmek için hastanın renal, hepatik ve tiroid fonksiyonları incelenmelidir.

6- Nutrisyonel Durum: Albumin ve prealbumin seviyeleri kontrol edilmelidir. Uygun yara iyileşmesinin devamı için protein alımı oldukça önemlidir.

7- Ağrı: Yaralanma sonrası gelişen ağrı adrenalin ve nöradrenalin deşarjı yaparak vazokonstrüksiyonu tetikler. Bu durum doku oksijenizasyonunu azalttığı için ağrı palyasyonu yara iyileşmesi için önemli bir faktördür.(20)

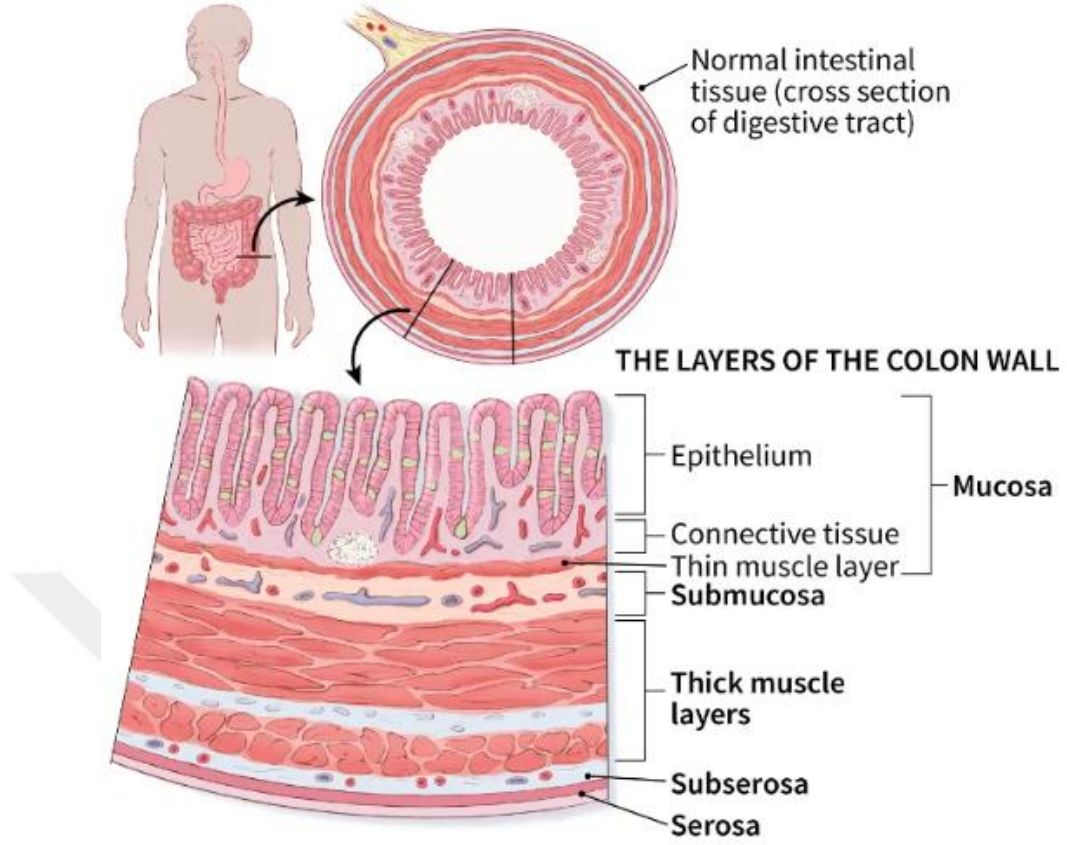
2.3. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi insan vücudunda çoğu dokuda benzer yollar üzerinden ilerlese de anatomik ve histolojik olarak bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir.

Cilt iyileşmesinden farklı olarak, GİS’de gerilme kuvveti çok daha erken oluşmaktadır(21). Fibroblastların yanı sıra düz kas hücreleri de kolajen sentezine katılır(22). Gastrointestinal kanalda; lümenin içerdiği yoğun mikrobiota, sütur hattının kapatılmasında serozanın etkisi, şok durumunda perfüzyonu tercihen azalan özel damarsal beslenme gibi bir çok farklı özellik mevcuttur(23).

GİS anatomik olarak çok katlı duvar yapısına sahip lümenli organlardan oluşur. Bu katmanlar içten dışa mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozadan oluşmaktadır (24).Mukoza bağırsağın iç yüzeyini kaplar ve tek katlı prizmatik epitelden oluşur(24). Goblet hücreleri de bu katmanda bulunmaktadır. GİS salgıları mukozadan salgılanmaktadır. Submukoza vasküler ve konnektif dokular açısından oldukça zengindir. Bağırsak duvar bütünlüğünü ve asıl gücünü oluşturan tabaka burasıdır (25). Kolajenin büyük bir kısmını bu tabaka içerir ve yara iyileşmesinin sağlandığı en etkin tabakadır. Muskularis propria sirküler ve longitudinal kas liflerinden oluşur ve peristaltizmi sağlar. En dış katmanda da seroza bulunmaktadır (26).

GİS’de yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma fazlarını içerir. Yaralanmayı takiben vazokonstriksiyon, ardından vazodilatasyon gerçekleşir. Nötrofiller 3 saat sonra inflamasyon bölgesine gelir ve 12-24 saatte sayıları maksimuma ulaşır. Sonrasında fibroblastlar ve makrofajlar dokuya migre olur. Makrofajlar inflamasyonu kontrol ederken düz kas hücreleri de fibroblast proliferasyonu ve kolajen sentezini sağlar(27). Kolajen sentezi ile beraber proliferasyon fazına geçiş başlar. Submukozada sentezlenen kolajen fibriller iki yara dudağı arasında köprü kurar ve bu kolajen köprülerinin artması ile doku iyileşmesi olgunlaşmaya başlar. Kolon anastomozlarında mekanik dayanıklılık, normal dokunun %45’ine 14. günde ulaşırken 4. Ayda %75 mukavemete ulaşır(28). Anastomoz kaçakları en sık 5-7. günde meydana gelir(29).



Şekil 2. Kolonun Histolojik Katları (24)

2.4. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ

Kolorektal cerrahi sonrası gelişen anastomoz kaçakları ve batin içi yapışıklıklar morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (30). Yapılan anastomoz distale doğru ilerledikçe kaçak ihtimali artmaktadır (31). Literatüre bakıldığında kaçak oranları %1-30 arasında değişmektedir (32). Deneyimli kolorektal cerrahların yaptığı ameliyatlarda bu oran %3-6 arasında değişmektedir(3).

Anastomoz kaçaklarının sebebinin açıklanması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu durumu önlemek için alınacak önlemler literatürün önemli bir konusudur(33). Anastomoz kaçaklarını önlemek için yeni cerrahi teknikler, ilaç denemeleri ve farklı bağırsak temizleme yöntemleri kullanılmıştır.

Yara iyileşmesinin basamaklarında görüldüğü gibi kolon anastomozlarında da kan akımının yeterli ve oksijenizasyonun iyi olması anastomozun en önemli koruyucu

faktörüdür (34). Kolon anastomoz iyileşmesinde lokal ve sistemik olarak birçok faktör etkilidir (31)(tablo3).

Tablo 3. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Yeterli kanlanma	Malnütrisyon
Anastomozda gerginlik olmaması	Şok, sepsis, asidoz
Sağlıklı doku uçları	Hipovolemi
Bakteriyel kontaminasyon	Kemoterapi
Distal obstrüksiyon	İmmün yetmezlik
Radyasyon hasarı	Kan transfüzyonları
Bağırsak hazırlığı ve antibiyotik kullanımı	Üremi
Hipertermi	Karaciğer hastalığı
Hematom	Sarılık
Cerrahi teknik ve dikiş materyali	Yaş
Lokal enfeksiyon	Ağır anemi
Mekanik travmalar	Vitamin ve mineral eksiklikleri
Yabancı cisimler	Hipoksi
Drenler	Hormonal faktörler
Denervasyon	Diyabet
Aşırı mobilizasyon	Malign hastalıklar
	Enfeksiyon
	Obezite
	Alkolizm
	Sigara

2.5. SİGARA KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Uzun yıllardır süregelen çalışmalar sayesinde sigara tüketiminin yara iyileşmesi ve doku tamiri üzerinde olumsuz etkileri olduğu kanıtlanmıştır(35). Sigara kullanımının bütün cerrahi alanlarda yara iyileşmesini geciktirdiği ve bozduğu bilinmektedir. Sigara kullanımı, özellikle doku fleplerinde beslenme bozukluğu, doku ayrışması, cerrahi alan enfeksiyonu ve anastomoz kaçaklarında önemli bir predispozan faktördür(36).

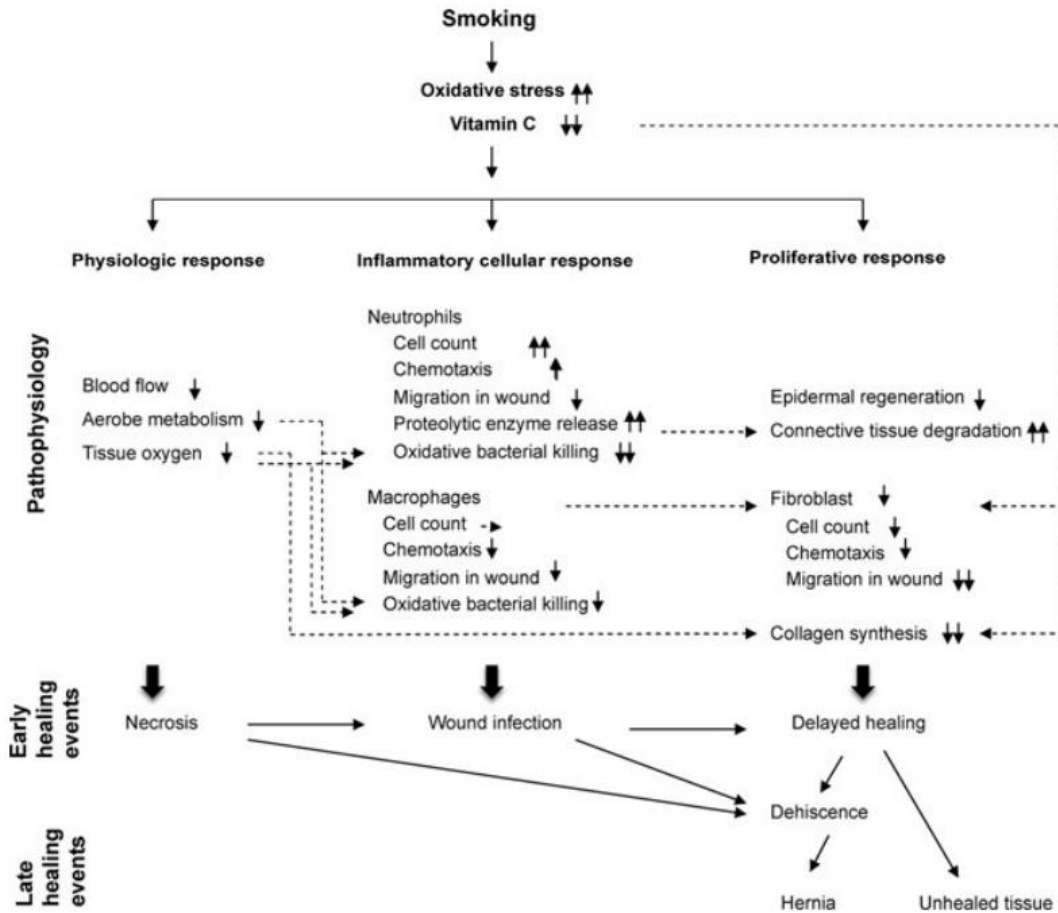
Yara ve doku iyileşmesi, doku bütünlüğünün ve fonksiyonunun devamlılığını sağlamak için organizmanın gerçekleştirdiği reaksiyonlar bütünüdür. Sigara kullanımı bu reaksiyonların çoğu basamağında olumsuz rol oynamaktadır. Sigara kullanımının ateroskleroz, kanser, akciğer hastalıkları ve dejeneratif doku hastalıklarına sebep olduğu bilinmektedir(37). Yara iyileşmesi üzerindeki diğer biyolojik ve kimyasal etkileri de hala araştırma konusudur(38).

Sigara içmek oksidatif stresi artırarak kan akışını, doku oksijenlenmesini ve aerobik metabolizmayı azaltan anlık bir fizyolojik yanıtı sebep olur(39). İnflamatuvar hücre fonksiyonlarını değiştirir, proteolitik enzim salınımını artırır ve oksidatif öldürme mekanizmalarını azaltır. Fibroblast fonksiyonunu, epidermal yenilenmeyi, kolajen sentezini azaltan ve kolajen yıkımını artıran bir proliferatif yanıtı yol açar. Bu mekanizmalar tek başına veya birlikte gerçekleşerek yarada nekroz, dehissans, cerrahi alan enfeksiyonu, gecikmiş iyileşme, herni, anastomoz kaçakları ve kronik yara gibi sonuçlara neden olabilir(40).

Tütün dumanı, nikotin, karbon monoksit, hidrojen siyanür, azot oksitler, N-nitrozaminler, aldehitler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi binlerce farklı bileşiği içeren karmaşık bir karışımdan oluşur ve bu bileşiklerin birçoğu doku üzerinde farklı fizyolojik etkilere sahiptir (41–43). Nikotin, otonom sinir sistemindeki nikotinik reseptörleri uyarak, postgangliyonik sinir uçlarından katekolamin salınımını kolaylaştıran sempatik uyarıcı bir etki oluşturur. Nikotinin uzun yıllar boyunca yara iyileşmesi ve ameliyat sonrası yara komplikasyonları üzerindeki olumsuz etkilerden sorumlu olduğu düşünülmüştür(44). Bu durum muhtemelen katekolaminlerin periferik doku perfüzyonu üzerindeki fizyolojik etkisine bağlanmıştır; ancak sigaranın vazoaktif etkisi, toleransın hızla geliştiği ve farklı organların farklı şekilde etkilendiği bir süreçtir ve bu etki yalnızca nikotin aracılığıyla gerçekleşmeyebilir. Yapılan hayvan deneylerinde, nikotin infüzyonunun bağırsak ve kas kan akışını artırdığı, ancak periferik perfüzyonu azalttığı gösterilmiştir (45). Yapılan bir çalışmada, nikotin ve sigaranın deri ve cilt altı kan akışını farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir. İntravenöz nikotin infüzyonu doku oksijenizasyonunu artırırken, sigara doku oksijenizasyonunda, kan akışı ve aerobik metabolizmada önemli azalmalar yaratmış ve bu durum parsiyel arteriyel tıkanmayı taklit etmiştir(46). Literatürde nikotinin deri kan akışını artırdığı, nikotin sakızının ise deri kan akışını ve cilt sıcaklığını artırdığına dair deneysel çalışmalar bulunmaktadır (47). Klinik çalışmalar, nikotin bant tedavisinin koroner kalp hastalığı olan sigara içicilerinde miyokardiyal iskemiye azalttığını göstermiştir(48). Bu durum, nikotinin doza bağlı etkisiyle açıklanabilir, çünkü sigara yoluyla alınan nikotin arteriyel bölüme daha yüksek dozlarda salınmaktadır. Bu bulgular, nikotin dışındaki bazı tütün dumanı bileşenlerinin de sigaranın vazoaktif etkisine katkıda bulunabileceğini öne

sürmektedir. Bu bağlamda, nikotinik reseptörler üzerinde agonistik aktivite gösteren alkaloidler nornikotin ve anabazin ile monoamin oksidaz ve katekolamin sinaptik dönüşümünü inhibe eden β -karbolinler önemli bir rol oynayabilir(49).

Sonuç olarak, sigara, yara iyileşmesi sürecini olumsuz yönde etkileyen birçok mekanizmayı tetiklemektedir. Sigaranın yol açtığı toksik etkiler ve oksidatif stres, doku perfüzyonu ve oksijenlenmesinde azalmaya, bağışıklık hücrelerinin işlev kaybına ve kolajen sentezinde bozulmaya neden olmaktadır. Bu faktörlerin bir araya gelmesi, sigara içenlerde yara iyileşmesinde komplikasyon riskini önemli ölçüde artırmaktadır. İyileşme süreçlerindeki bu bozulmalar, cerrahi müdahaleler ve diğer tedavi yöntemlerinin başarısını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle sigara kullanımının bırakılması, yara iyileşmesi sürecinin olumsuz etkilenmemesi açısından kritik bir öneme sahiptir.



Şekil 3. Sigaranın Yara İyileşmesi Üzerindeki Etki Mekanizması (40)

2.6. ELEKTRONİK SİGARALAR VE TOKSİK ETKİLERİ

2.6.1. Genel Özellikler

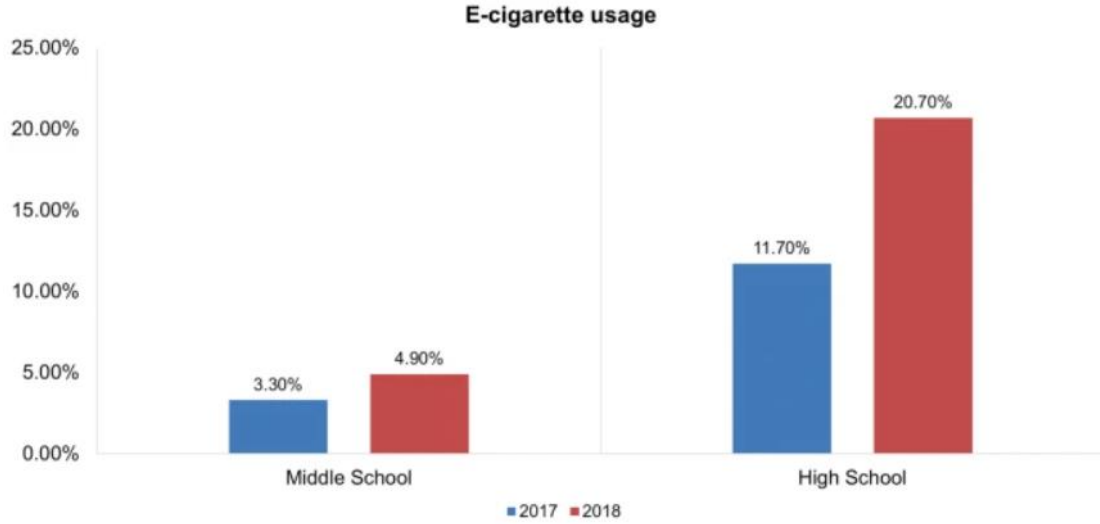
Elektronik sigaralar (e-sigaralar), genellikle propilen glikol veya gliserol (gliserin), nikotin ve aroma verici maddelerden oluşan bir solüsyonu ısıtarak nikotin içeren bir aerosol (genellikle buhar olarak adlandırılır) haline getiren ürünlerdir (50) (Şekil 1). Bu cihazlar, Çinli eczacı Hon Lik tarafından 2003 yılında şu anki formunda icat edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) patent başvurusunda e-sigara cihazı, "sigarayı bırakma ve sigara yerine geçen bir elektronik atomizasyon sigarası" olarak tanımlanmıştır (patent No. 8,490,628 B2). 2013 yılına gelindiğinde, büyük çok uluslu tütün şirketleri e-sigara pazarına girmiştir. E-sigaralar, televizyon, internet ve ünlülerin de yer aldığı basılı reklamlarda, konvansiyonel sigaraya göre daha sağlıklı bir alternatif, sigarayı bırakma ve sigara tüketimini azaltma aracı olarak ve sigara içmenin yasak olduğu yerlerde kullanıcıların "her yerde sigara içebilmesini" sağlayan bir yöntem olarak pazarlanmaktadır. (50)

Product	Description	Some Brands
Disposable e-cigarette 	Cigarette-shaped device consisting of a battery and a cartridge containing an atomizer to heat a solution (with or without nicotine). Not rechargeable or refillable and is intended to be discarded after product stops producing aerosol. Sometimes called an e-hookah.	NJOY OneJoy, Aer Disposable, Flavorvapes
Rechargeable e-cigarette 	Cigarette-shaped device consisting of a battery that connects to an atomizer used to heat a solution typically containing nicotine. Often contains an element that regulates puff duration and /or how many puffs may be taken consecutively.	Blu, GreenSmoke, EonSmoke
Pen-style, medium-sized rechargeable e-cigarette 	Larger than a cigarette, often with a higher capacity battery, may contain a prefilled cartridge or a refillable cartridge (often called a clearomizer). These devices often come with a manual switch allowing to regulate length and frequency of puffs.	Vapor King Storm, Totally Wicked Tornado
Tank-style, large-sized rechargeable e-cigarette 	Much larger than a cigarette with a higher capacity battery and typically contains a large, refillable cartridge. Often contains manual switches and a battery casing for customizing battery capacity. Can be easily modified.	Volcano Lavatube

Şekil 4. Elektronik Sigara Çeşitleri (50)

Ülkemizde 2007-2008 yıllarında piyasaya giren e-sigaranın yasal olarak satışı yasaktır. Yurtdışından internet üzerinden ve diğer kanallardan tedariği sağlanmaktadır. 2013 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı 4207 sayılı kanunda yapılan değişiklikle e-sigara reklamının yapılması, kapalı alanlarda tüketilmesi ve 18 yaşından küçüklere satılması yasaklanmıştır. 2020 yılında ticaret bakanlığının çıkardığı 2020/7 sayılı genelgede bireysel kullanım için yurtdışından getirilmesi düzenlenmiştir ancak ticareti yasaklanmıştır.

Bütün dünyada ve ülkemizde e-sigara kullanımı özellikle ergen ve genç nüfusta patlama yapmıştır. ABD'de yapılan bir çalışmada orta okul ve lise öğrencilerinin yaygın şekilde e-sigara kullandığı gösterilmiştir(51)(resim).



Şekil 5. 2017-2018 Yıllarında Ergenler Arasında E-Sigara Kullanımı Trendi (51)

E-sigaranın insan vücudu üzerinde ve pasif içiciler üzerindeki etkisi önemli bir araştırma konusudur. Kısa dönem etkileri hakkında elimizde sonuçlar mevcut olsa da çok sayıda aroma ve farklı içerikte ürün olması olası sonuçlar için önemli bir belirsizlik doğurmaktadır. Uzun dönem sonuçlarının görülmesi için daha pek çok bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6.2. E-Likitlerin İçerikleri

E-sigara likitleri birçok farklı bileşenden oluşur. Genel olarak likitlerde şu bileşenler bulunmaktadır:

*Propilen Glikol (PG): İnce bir sıvıdır, buhar üretimini arttırır ve genellikle gıdalarda kullanılır(52).

*Bitkisel Gliserin (VG): Kalın bir sıvıdır ve buharın yoğunluğunu sağlar. Genellikle doğal kaynaklıdır ve kozmetik, ilaç sektöründe de kullanılır(53).

*Nikotin: Bağımlılık yapan ana bileşendir. Likitlerde nikotin seviyesi değişmekle beraber nikotinsiz likitler de tercih edilebilir.

*Aromalar: E-sigara likitlerinde, kullanıcı tercihinine göre değişen çeşitli aromalar (meyve, tatlı, tütün vb.) bulunur. Bu aromaların çoğu gıda sınıfında kabul edilir ancak buharlaştırıldığında ve inhalasyon yolu ile alındığında etkileri net olarak bilinmemektedir(54).

*Diğer katkı maddeleri: Bazı e-likitlerde çeşitli kimyasal katkılar (tatlandırıcılar, soğutucu bileşenler vb.) bulunabilir.

Temel olarak 4 bileşenden (PG, VG, nikotin, aroma) oluşan e-likitlerin içerdiği katkı maddeleri belirlemek oldukça güçtür. Piyasada çok sayıda e-likit çeşidi olması sebebiyle sigaradaki gibi bir standart mevcut değildir.

Goniewicz ve Ark. tarafından yapılan çalışmada, piyasadaki 12 farklı e-sigara markasından, bir geleneksel sigaradan ve bir nikotin inhalerinden elde edilen aerosoller toksik ve kanserojen bileşikler açısından analiz edilmiştir. E-sigara aerosolundeki toksik madde seviyeleri, sigara dumanına kıyasla 1 ila 2 kat daha düşük, ancak nikotin inhaleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (55).

Tablo 4. E-likit İçeriğindeki Toksik ve Kanserojen Maddeler(51)

Toxicant	Range in Content in Aerosol From 12 E-Cigarette Samples per 15 Puffs*	Range in Content in Conventional Cigarette Micrograms in Mainstream Smoke From 1 Cigarette	Content in Nicotine Inhaler Mist per 15 Puffs*
Formaldehyde, µg	0.2–5.61	1.6–52	0.2
Acetaldehyde, µg	0.11–1.36	52–140	0.11
Acrolein, µg	0.07–4.19	2.4–62	ND
o-Methylbenzaldehyde, µg	0.13–0.71	...	0.07
Toluene, µg	ND–0.63	8.3–70	ND
p,m-xylene, µg	ND–0.2	...	ND
NNN, ng	ND–0.00043	0.0005–0.19	ND
NNK, ng	ND–0.00283	0.012–0.11	ND
Cadmium, ng	ND–0.022	...	0.003
Nickel, ng	0.011–0.029	...	0.019
Lead, ng	0.003–0.057	...	0.004

2.6.4. E-Sigaranın Toksik Etkileri

Dünya Sağlık Örgütü’nün raporuna göre, e-sigara buharı, normal sigaralardaki 7.000 kimyasaldan daha az toksik madde içerse de zararsız değildir(56). E-sigara buharında nikotin, kurşun gibi ağır metaller, uçucu organik bileşikler ve bazı kanserojen maddeler bulunur. E-sigara aerosollerini, nikotini normal sigaradan daha küçük partiküllerle akciğerlere taşır ve bu durum kardiyovasküler etkilerle erken ölümlere neden olabilir(5). Ayrıca, e-sigara kullanıcılarında oksidatif stresin ve kan pıhtılaşmasının arttırdığı tespit edilmiştir.

E-sigara, kalp hızında ve kan basıncında artışa neden olur ve uzun süreli kullanımı kardiyovasküler riskleri artırır. E-sigarada bulunan kimyasallar, özellikle formaldehit ve asetaldehit gibi karboniller, akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkiler ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gelişimiyle ilişkilidir(57). Bununla birlikte, e-sigaranın etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır, çünkü içeriğindeki çok sayıda kimyasalın ve tatlandırıcının uzun vadeli etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, e-sigara kullanımının immün sistemi baskıladığını ve akciğerlerde inflamasyon ve oksidatif stres oluşturduğunu göstermiştir(58). Bazı çalışmalarda, e-sigara buharının sigaraya göre daha az sitotoksik olduğu ancak yine de akciğer yapıları üzerinde hasar oluşturduğu tespit

edilmiştir. Djouina ve ark. yaptığı bir hayvan çalışmasında, e-sigaranın kolon ve ince bağırsak geçirgenliğini azalttığı, hücrel aktiviteyi ve immün yanıtı bozduğu ve mikrobiyotada olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (59).

Literatüre geçmiş elektronik sigara ilişkili akciğer yaralanması (EVALİ) isimli hastalık mevcuttur. 37 vakada mortalite bildirilmekle beraber bilinen bir tedavisi yoktur(60).

E-sigaranın uzun vadeli sağlık etkileri, sigaraninkiler kadar tehlikeli olmasa da zararlarının net anlaşılabilir olması için daha fazla zamana ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.7. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Anastomoz kaçakları kolorektal cerrahide en büyük morbidite ve mortalite sebebidir. Anastomoz kaçaklarının sebebini anlamak ve kaçakları önlemek için deneysel anastomoz modellerini oluşturmak gereklidir (61). Geçmişten gelen binlerce çalışma sonucunda anastomoz iyileşmesini değerlendirmek için çok sayıda yöntem tanımlanmıştır. Genel hatlarıyla bu yöntemler mekanik, biyokimyasal ve histolojik yöntemler olarak incelenecektir(62).

2.7.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

Anastomozun mekanik dayanıklılığı, anastomoz iyileşmesini değerlendirirken son derece anlamlı bir parametredir. Mekanik değerlendirmede temelde iki farklı yaklaşım seçilebilir. İlk olarak, bağırsak duvarının artan lümen içi basınca karşı direncinin bir ölçüsü olan patlama dayanıklılığı tercih edilebilir; bu ya patlama basıncı ya da patlama duvar gerilmesi olarak ifade edilir(63). İkinci olarak, bağırsak duvarının uzunlamasına yönünde uygulanan kuvvetlere karşı direncini yansıtan kopma dayanıklılığı seçilebilir. Patlama basıncı ölçümünün bağırsaktaki fizyolojik zorlanmayı daha doğru bir şekilde yansıttığı genel olarak kabul edilmektedir(64).

a) Anastomoz patlama basıncı: Bağırsağın sıvı veya gazla şişirildikten sonra kaçağın olduğu ilk anda görülen basınç değeri anastomoz patlama basıncı olarak tanımlanmaktadır(65). İlk teknik ölçüm 1899 yılında Chlumsky tarafından tanımlanmıştır(66). İlk çalışmalar öncelikle sütur malzemesi ve cerrahi teknik üzerineyken, günümüze gelindiğinde anastomoz hattı üzerindeki biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalar daha çok artmıştır. Bu ölçümü etkileyen pek çok faktör vardır. Deneyin kendi teknik detayları, kullanılan hayvan tipi, kullanılan cerrahi teknik ve anastomoz basıncının ölçüldüğü postoperatif gün gibi değişkenler bu ölçümün sonuçlarını etkilemektedir. Gaz veya sıvı insuflasyonu hızı da patlama basıncını anlamlı ölçüde değiştirmektedir. Nelsen ve Anders'in yaptığı çalışmada yüksek debi ile verilen gazın daha yüksek patlama basıncı ile sonuçlandığı gösterilmiştir(67). Kullanılan rat, tavşan, fare vb. hayvanlar arasında patlama basıncı arasında anlamlı ölçüde fark mevcuttur(67). Yapılan çalışmalarda postoperatif 1. günde patlama basıncı değeri en yüksek seviyedeysen, 3-5. günlerde en düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (68). Patlama basıncını ve anastomoz iyileşmesini değerlendirmede en uygun gün postoperatif 7. gündür. 7 günü geçtikten sonra yapılan incelemelerde testin güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir. Bu ölçüm bir çok parametreye bağlı değiştiği için sonuçların aynı deney modeli içerisindeki gruplarla karşılaştırılması önerilmektedir(64).

b) Ayrılma(kopma) kuvveti: Anastomoz hattıyla transeke edilen bağırsağın, her iki ucundan uzunlamasına karşıt yönlerde uygulanan ve kopmaya neden olan kuvvettir (62). Tensimeter isimli cihaz ile ölçümü yapılmaktadır. Bağırsak fizyolojisini doğru yansıtmamakla birlikte uygulanan kuvvetin eşit dağılımı olmadığı gerekçesiyle güvenilir bir ölçüm yöntemi olmadığı bildirilmiştir (69).

2.7.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri

Anastomoz iyileşmesi sürecinde, ekstraselüler matriksin (ECM) yeniden yapılandırılması hayati bir rol oynar. ECM, kolajenler, proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi ana bileşenlerden oluşur ve bu yapı, yara iyileşmesi sırasında dokunun bütünlüğünü ve dayanıklılığını sağlar(70). Bu süreçte, özellikle kolajen

üzerinde durulmaktadır, çünkü bu protein sınıfının yaranın dayanıklılığı ve iyileşmesi açısından kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Kolajen, yaralanma ve iyileşme sürecinin önemli bir unsuru olmasına rağmen, dokunun yenilenmesinde fibronektin gibi glikoproteinler de çok önemli roller oynar(71). Fibronektin, hücreler arasında bağlantı kurar ve doku onarımında önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra, iyileşme sürecinde glikozaminoglikanların içeriği ve bileşimi de önemli ölçüde değişir. Bu moleküller, hücreler arası iletişimde rol oynar ve özellikle hyaluronik asit gibi bazı bileşenler, erken yara iyileşme aşamalarında kritik düzenleyici faktörlerdir. Kolajenin iyileşme sürecinde öneminin bu denli belirgin olmasının bir sebebi de bağırsak duvarının yapısal bütünlüğünü sağlayan submukoza tabakasında yoğun olarak bulunmasıdır. Submukoza, kolajen fibrilleriyle doludur ve bağırsak duvarının dayanıklılığını sağlar(69). Bu nedenle, anastomoz sırasında dikişlerin submukoza tabakasına tutturulması zorunludur ve bu süreçte kolajen metabolizmasının izlenmesi iyileşme süreci hakkında bilgi verir. Kolajen konsantrasyonu ve içeriğinin iyileşme üzerindeki etkisi, doku hidroksiprolin düzeylerinin ölçümüyle incelenir(72). Hidroksiprolin, kolajenin ana bileşenlerinden biridir ve kolajen miktarının bir göstergesi olarak kabul edilir. Ancak dikkat edilmesi gereken bir nokta, farklı kolajen tiplerinin (örneğin, Tip I ve Tip III) farklı miktarlarda hidroksiprolin içerdiğidir. Bu nedenle, doku iyileşmesi sırasında kolajen tiplerinin oranının değişebileceği ve dolayısıyla hidroksiprolin ölçümlerinin doğrudan kolajen miktarıyla ilişkilendirilemeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır(73). Anastomoz bölgesindeki kolajen düzeyleri, iyileşme sürecinde dinamik olarak değişir. Araştırmalar, ameliyat sonrası ilk saatlerde hidroksiprolin seviyelerinde belirgin bir düşüş olduğunu göstermiştir. Bu düşüş, kolajen kaybının yanı sıra kolajen olmayan materyalin dokulara girişi nedeniyle de olabilir. İki ila dört gün sonra hidroksiprolin seviyeleri tekrar yükselmeye başlar, bu da yeni kolajen sentezinin başladığını gösterir(74). Kolajen sentezi ve yıkımının bağımsız olarak değerlendirilmesi, anastomoz iyileşmesinin anlaşılması için kritik öneme sahiptir. Kolajen sentezi, yara iyileşmesinin temel aşamalarından biri olup, doku onarımının tamamlanmasına katkıda bulunur. Araştırmalar, ameliyattan sonraki iki gün içinde kolajen sentezinin hızlandığını göstermiştir, ancak kolajen yıkımı süreci henüz tam olarak

aydınlatılmamıştır. İyileşme sürecinin başlangıcında kolajen yıkımı gözlenmiş olsa da bunun kesin miktarı ve iyileşmeye etkisi hakkında net bilgiler mevcut değildir(75). Kolajen kalitesi de iyileşme sürecinde önemli bir rol oynar. Kolajen fibrillerinin çapı, tipi ve çapraz bağlanma derecesi, doku dayanıklılığını ve dokunun iyileşme kalitesini etkiler. Tip I ve Tip III kolajen arasındaki oran, fibrillerin mekanik özelliklerini belirler ve iyileşme sürecinde bu oran değişebilir. Kolajen fibrillerindeki çapraz bağlanma olgunlaştıkça, fibrillerin dayanıklılığı artar ve doku iyileşmesi güçlenir. Buna karşın bağırsak anastomozu sonrası kolajen çapraz bağlanması hakkında literatürde henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, anastomoz iyileşmesi sırasında sadece hidroksiprolin düzeyleri ve kolajen miktarına değil, aynı zamanda kolajen kalitesine ve fibril yapısına da dikkat edilmesi, iyileşmenin tam anlamıyla anlaşılabilmesi için önemlidir. Bu dezavantajlara rağmen günümüzde anastomoz iyileşmesinin kantitatif değerlendirilmesinde en sık kullanılan biyokimyasal parametre doku hidroksiprolin düzeyidir(1,22,72,76,77).

2.7.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

Histolojik inceleme, iyileşme sürecinin derinlemesine değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Bu inceleme sırasında inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların varlığı, kolajen oluşumunun ne kadar ilerlediği ve kan damarlarının büyümesi gibi faktörler dikkatle incelenir(64). Ayrıca, tamamen iyileşmiş katmanların durumu, dokuların yeniden sürekliliği, epitelin kusursuz bir şekilde iyileşip iyileşmediği ve kript mimarisinin eski haline dönüp dönmediği de değerlendirilmelidir. Moleküler düzeyde kolajen birikimi, anastomoz iyileşmesinin en güvenilir ölçütlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bağırsak yapısının genel hatlarıyla incelenmesi için yaygın kabul görmüş hematoksilin eozin boyama kullanılır(78). Fibrozis ve kolajen birikiminin değerlendirilmesi açısından Masson trikrom boyama ve diğer immunflorasın boyamalar kullanılabilir(79). Hem nicel hem de nitel çok sayıda skorlama sistemi mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE ORTAM

Bu çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 21.03.2024 tarihli ve 0081 nolu toplantı kararı uyarınca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Araştırma merkezinde yapıldı.

Çalışmada 30 adet 200-250 gr (ortanca değer 220.5 gr) ağırlığındaki Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Hayvanlar her bir grupta 10 denek olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı. Ratlar normal ısı ve bakım şartlarında 12 saat gece ve 12 saat gündüz usulüne uygun ortamda, normal rat yemi ve içme suyu ile takip edildi ve operasyondan 12 saat önce aç bırakıldı. Operasyon öncesi ratlara rektal veya oral bağırsak temizliği yapılmadı.

3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

30 adet rat her biri 10 denekten oluşacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Grup I (Kontrol grubu): Rezeksiyon anastomoz yapılan, sadece standart rat yemi ve içme suyu ile beslenen bu grup postoperatif 7. günde sakrifiye edilerek brid skoru ve kolon anastomoz basıncı (patlama basıncı) ölçüldü. Alınan doku örnekleri tespit edilip, takip prosedürü ve boyama işleminden sonra histopatolojik incelemeler olarak; doku inflamasyon, neovaskülarizasyon, fibrozis, kolajen miktarı ve reepitelizasyon ölçülerek skorlandı. Anastomoz dokusundan elisa yöntemiyle hidroksiprolin seviyesi ölçüldü.

Grup II (Sigara grubu):30 gün boyunca günde 2 sefer olacak şekilde 30 dakikadan toplam 10 adet sigara (Marlboro Red Nikotin:0,8 mg Zifir:10mg) dumanına maruz bırakıldı. 15. Gün ve 30. Günde plazma kotinin düzeyi ölçümü için rastgele seçilen 5 rattan kan örnekleri alındı. Ratlar bu süreçte standart rat yemi ve içme suyu ile beslendi. 30 günün sonunda rezeksiyon anastomoz yapıldı. Postoperatif 7. günde

sakrifiye edilerek brid skoru ve kolon anastomoz basıncı (patlama basıncı) ölçüldü. Alınan doku örnekleri tespit edilip, takip prosedürü ve boyama işleminden sonra histopatolojik incelemeler olarak; doku inflamasyon, neovaskülarizasyon, fibrozis, kolajen miktarı ve reepitelizasyon ölçülerek skorlandı. Anastomoz dokusundan elisa yöntemiyle hidroksiprolin seviyesi ölçüldü.

Grup III (Elektronik sigara grubu):30 gün boyunca günde 2 sefer olacak şekilde toplam 8 mg nikotine eşdeğer olacak 160 paf elektronik sigara (Vozol Star 12000 cool mint likit konteynır:14 ml nikotin:50mg/ml) dumanına 30 dakika maruz bırakıldı. 15. gün ve 30. günde plazma kotinin düzeyi ölçümü için rastgele seçilen 5 rattan kan örnekleri alındı. Ratlar bu süreçte standart rat yemi ve içme suyu ile beslendi. 30 günün sonunda rezeksiyon anastomoz yapıldı. Postoperatif 7. günde sakrifiye edilerek brid skoru ve kolon anastomoz basıncı (patlama basıncı) ölçüldü. Alınan doku örnekleri tespit edilip, takip prosedürü ve boyama işleminden sonra histopatolojik incelemeler olarak; hematoksilen eozin ve masson trichrome boyamaları yapıp doku inflamasyon, neovaskülarizasyon, fibrozis, kolajen miktarı ve reepitelizasyon ölçülerek skorlandı. Anastomoz dokusundan elisa yöntemiyle hidroksiprolin seviyesi ölçüldü.

3.3. DENEY MODELİNİN OLUŞTURULMASI

3.3.1. Sigara Modelinin Oluşturulması

Sigara dumanına maruz bırakılan grupta Karayel(80) ve ark. tanımlamış olduğu model uygulandı. Sigara seçimi ise literatürde daha önce uygulanmış marka sigaralara uygun seçildi (81). Ratlar streç film ile kapatılmış geniş bir kafese alındıktan sonra bir hava pompası yardımıyla 5 adet sigara(Marlboro Red Nikotin:0,8 mg Zifir:10mg) dumanı ortama verildi. Normal hava için kafeste delikler açıldı. Ratlar bu sigara dumanına 30 dakika maruz bırakıldı. Bu işlem 30 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa tekrarlandı.



Şekil 6. Sigara ve E-Sigara Vermek İçin Kullanılan Hava Pompası



Şekil 7. Hava Pompası Yardımıyla Sigara Dumanının Kafese Verilmesi



Şekil 8. Ratların Sigara Dumanına Maruz Bırakıldığı Kafes Modeli



Şekil 9. Sigara Dumanına Maruz Bırakılmış Ratlar

3.3.2. Elektronik Sigara Modelinin Oluşturulması

Elektronik sigara modeli oluşturulurken Troiano ve Ark. (82) uygulamış olduğu model uygulandı. Elektronik sigara seçiminde ülkemizde en çok tüketilen Vozol marka (Vozol Star 12000 cool mint likit konteynır:14 ml nikotin:50mg/ml) elektronik sigara kullanıldı. Elektronik sigara dozu günlük 8 mg nikotine denk gelecek şekilde 160 paf(1 paf 0,5 saniye inhalasyona eşit) olarak hesaplandı. Sigara modelinde kullanılan hava pompasına yapılan düzenek ile 10 saniye aspirasyon süresi sağlanarak 1 dakika ara ile 4 defa ratların olduğu ortama elektronik sigara dumanı verildi. Ratlar bu ortam içinde 30 dakika tutuldu. Bu işlem 30 gün boyunca 12 saat ara ile günde 2 defa tekrarlandı.



Şekil 10. Hava Pompasıyla Elektronik Sigara Verilmesi

3.4. CERRAHİ PROSEDÜR

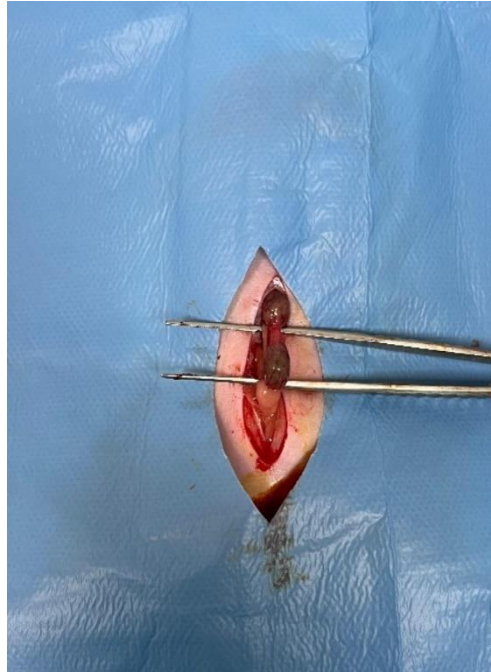
8 saat açlık sonrasında anestezi madde olarak 10mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketax) ve analjezik, kas gevşetici olarak 5mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun) intramüsküler enjeksiyon ile uygulanarak genel anestezi sağlandı. Anestezi derinliği operasyon sırasında spontan solunum ile takip edildi.

Genel anestezi sağlandıktan sonra ratlar operasyon tahtasına alındı(Şekil 11). Abdomen üzerindeki kıl temizliği yapıldıktan sonra %10'luk povidon iyot (Dermosept Baticonol %10 Antibakteriyel Antifungal Çözelti) ile antisepsi sağlandı(Şekil 12). 4 cm'lik orta hat kesisi ile anatomik katlar geçilerek batına girildi. İnen kolon bulunarak transeksiyon sağlandı(Şekil 13). Transeksiyon sonrası 6/0 polipropilen suture (Prolene) suture ile 8 adet basit suture konularak uç uca kolon anastomozu tamamlandı(Şekil 14). Anastomoz hattından proksimaldeki gayta sıvazlanarak kaçak testi yapıldı. İşlem tamamlandıktan sonra 10 cc serum fizyolojik idame sıvı amacıyla peritoneal kaviteye

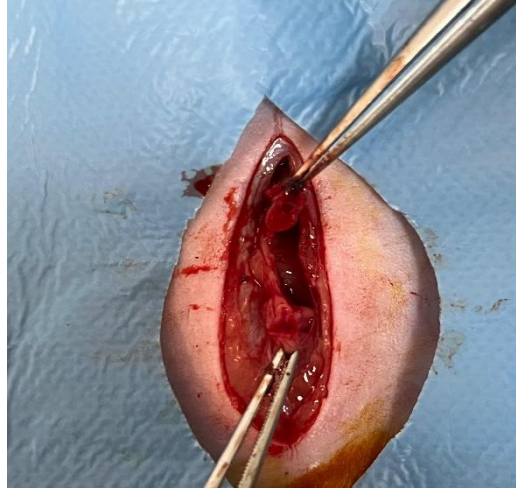
verildi. Batın ve cilt tek kat halinde 3/0 ipek suture ile continue kapatıldı(Şekil 15). Deneklerin rejimleri 6 saat sonra açıldı.



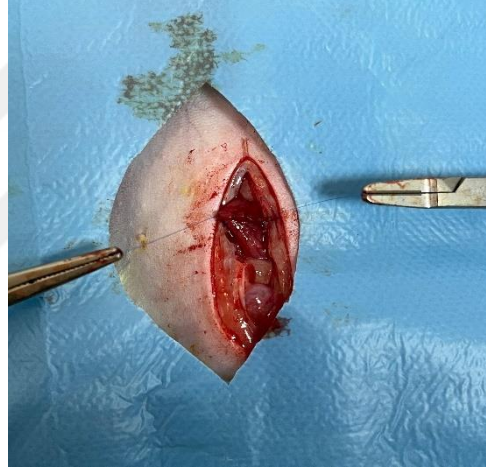
Şekil 11. Deneğin Cerrahi İçin Kıl Temizliği ve Asepsi Sonrası Görüntüsü



Şekil 12. İnen Kolonun Bulunması



Şekil 13. İnen Kolon Transeksiyonu



Şekil 14. Kolokolik Anastomozun Tamamlanması



Şekil 15. Batın Katları ve Cildin Kapatılması

3.5. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

3.5.1. Plazma Kotinin Düzeyi Ölçümü

Sigara ve elektronik sigaranın esas etken maddesi nikotindir. İnhalasyon ile vücuda alınan nikotinin yarılanma ömrü 90 dakikadır(83). Kısa yarılanma ömrüne sahip olduğu için uzun süreli nikotin maruziyetini ölçmek için plazma veya idrarda nikotinin bir metaboliti olan kotinin ölçümü yapılmaktadır(84).

Deney modelinin doğru bir şekilde uygulandığını tespit etmek için 15. ve 30. günlerde sigara ve elektronik sigara gruplarından rasgele seçilen 5 adet denekten yaklaşık 2 cc kuyruk kanı alındı. 4000 devir 20 dakika santrifüj sonrası ayrılan plazma örneğinden kotinin düzeyi elisa kiti(Cotinine rat elisa kit/SUNREDBİO, 201-11-4527) ile çalışıldı.

3.5.2. Doku Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü

Modelin 30. gününden sonra kolon anastomozu yapılan ratlar 1 hafta sonra sakrifiye edildi. Kolon anastomoz hattının 2 cm kadar distalini ve proksimalini içerecek doku örneği alındı. Anastomoz patlama basıncı ölçümü yapıldı. Ölçüm yapıldıktan sonra spesmen longitudinal olarak iki parçaya bölündü. İlk parça %10'luk formolin çözeltisine alınarak histopatolojik inceleme için ayrıldı. İkinci parçada anastomoz hattını içerecek yaklaşık 1 gramlık doku alınarak kap içerisinde -80 derece nitrojen tankına yerleştirildi. Doku örneği homojenize edildikten sonra elisa kiti (Hidroxyproline rat elisa kit/SUNREDBİO, 201-11-0512) doku hidroksiprolin düzeyi çalışıldı.

3.6. KOLON ANASTOMOZUNUN MEKANİK ÖLÇÜMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

3.6.1. Brid Skoru Ölçümü

Postoperatif yedinci günde ratlar sakrifiye edildi. Eski insizyon hattından laparotomi yapıldı. Anastomoz hattı üzerindeki adezyonlar Zühlke Adezyon Skorlaması'na göre skorlandı(85) (Tablo 5).

Tablo 5. Zühlke Makroskopik Adezyon Skorlaması

Zühlke Tipi	Özellikler
1	Şeffaf adezyonlar, künt diseksiyonla kolay ayrılma
2	Dens adezyonlar, künt diseksiyon mümkün ancak keskin diseksiyon da gerekli. Vaskülarizasyon başlamış
3	Güçlü adezyonlar keskin diseksiyonla ayrılmakta vaskülarizasyon mevcut
4	Çok güçlü adezyonlar bridektomi sadece keskin diseksiyonla mümkün organ hasarının önlenmesi çok zor

3.6.2. Anastomoz Patlama Basıncının Ölçülmesi

Adezyon skorlaması tamamlandıktan sonra künt veya keskin diseksiyon ile anastomoz hattı üzerindeki yapışıklıklar ayrıştırıldı. Bridektomi sonrasında kontrol grubunda 1, elektronik sigara grubunda 1 ve sigara grubunda 2 denekte anastomoz

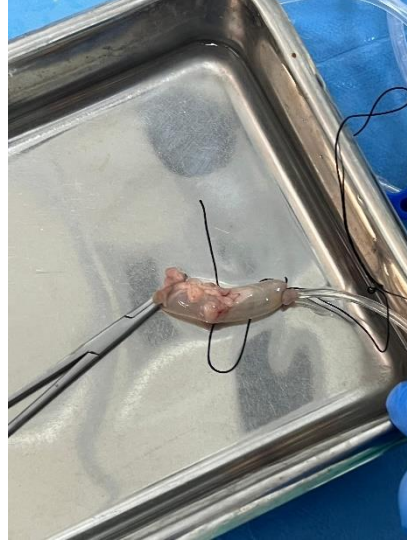
kaçağı geliştiği gözlemlendi. Anastomoz hattının 2 cm proksimali ve distalinden kolon transeke edilerek batın dışına alındı. Distal uç klemple kapatıldı. Proksimal uçtan manometrinin bir ucu ilerletildikten sonra 3/0 ipek ile tespit edildi. Spesmen su dolu bir kaba alındı. Kolon suda oluşan ilk kabarcık görülüne kadar şişirildi. Sonuçlar mm civa cinsinden not edildi.



Şekil 16. Transeke Edilen Kolon Segmenti



Şekil 17. Distal Ucun Klemplenmesi, Proksimal Ucun Bağlanması



Şekil 18. Kolonun Şişirilerek Patlama Basıncının Ölçümü

3.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Patlama basıncı ölçümü sonrasında longitudinal olarak ikiye bölünen spesmen %10'luk formol solüsyonu içerisinde fiksede edildi. Dokular anastomoz hattını içerecek şekilde örneklendikten sonra parafin bloklar haline getirildi. Parafin bloklar 4 mikron kalınlığında kesildikten sonra Hematoksilen-Eozin ve Masson Trichrome boyama yapıldı. Tek bir patoloğ tarafından ışık mikroskobu ile kör değerlendirme yapıldı.

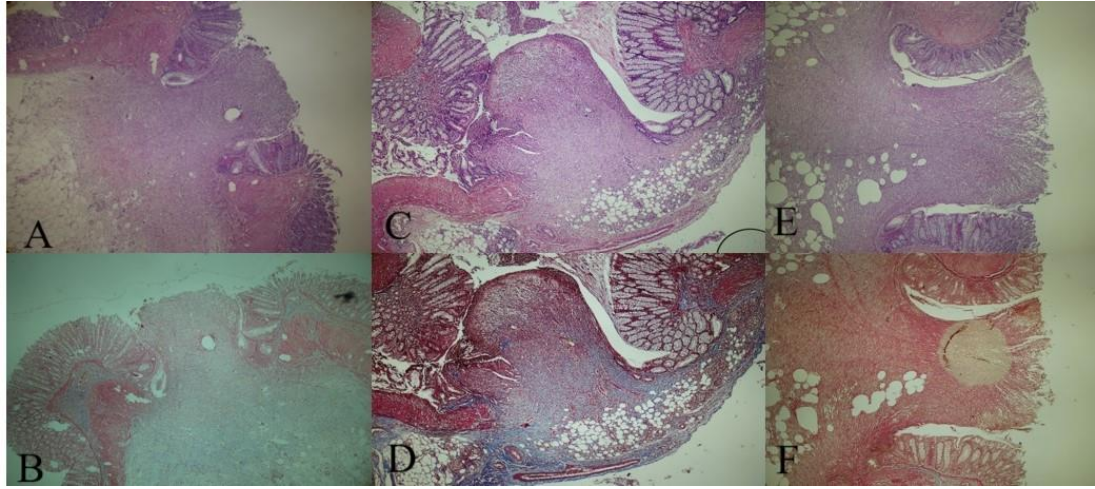
Histopatolojik değerlendirmede Philip ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Ehrlich ve Hunt Sayısal Ölçeğı kullanıldı(86). Bu skorlamada inflamatuvar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon, fibroblast sayısı, kolajen birikimi ve reepitelizasyon kalitatif olarak değerlendirildi. Toplam skor 20 üzerinden iyileşmeyi değerlendirecek şekilde hesaplandı (Tablo 6).



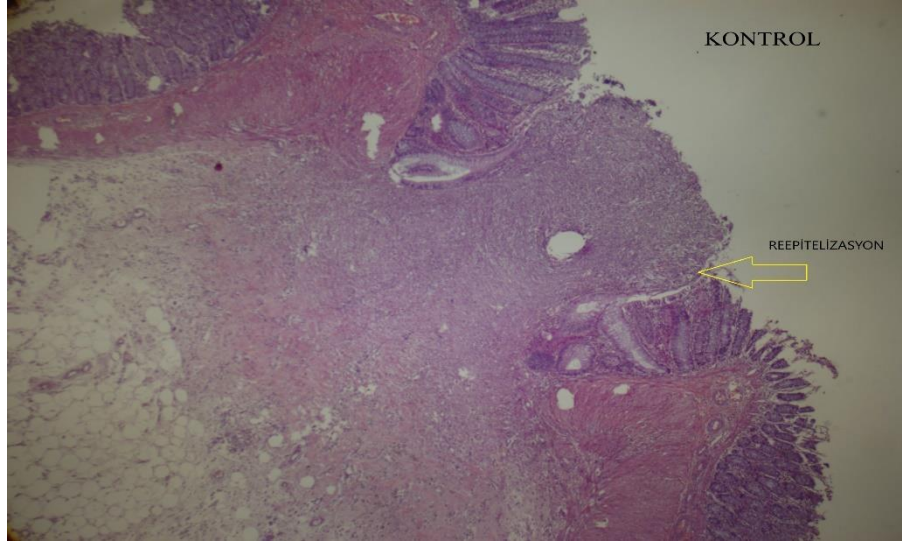
Şekil 19. Fiksasyon Öncesi Longitudinal Kesilmiş Kolon Materyali

Tablo 6. Philip ve Arkadaşları Tarafından Modifiye Edilen Ehrlich ve Hunt Sayısal Ölçeği (86)

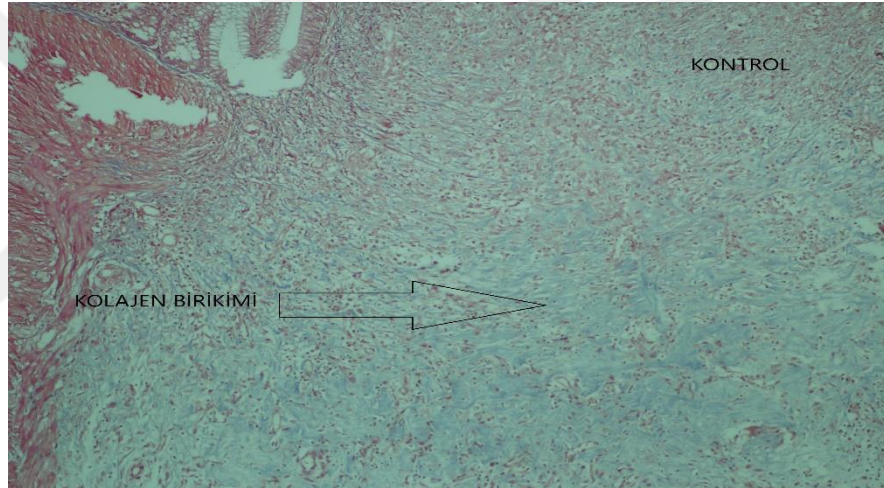
0	Kanıt yok
1+	Seyrek kanıt
2+	Hafif dağınık kanıt
3+	Yoğun kanıt
4+	Hücre veya liflerin birleşik yapıda olması



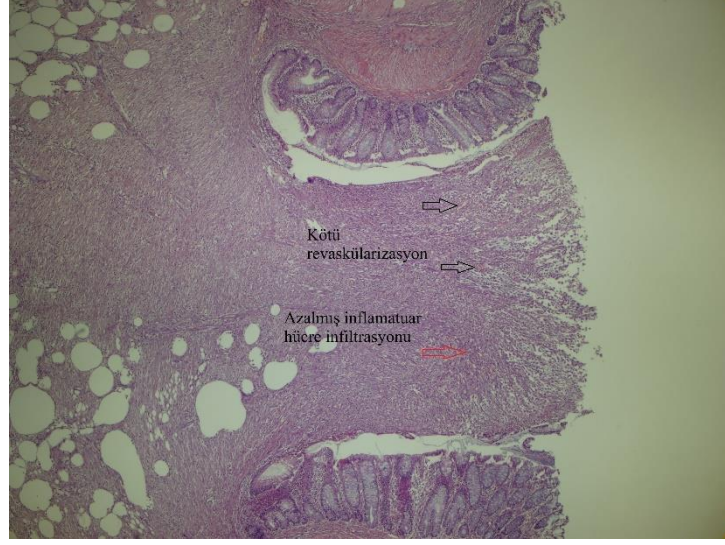
Şekil 20. A-C-E Sırasıyla Kontrol, Sigara, E-Sigara Grupları Hematoksilen Eozin *40 Büyütme. B-D-F Kontrol, Sigara ve e-Sigara Grupları Masson Trichrome Boyama *40 Büyütme



Şekil 21. Kontrol Grubu Hematoksilen Eozin *40 Büyütme



Şekil 22. Kontrol Grubu Masson trikrom *100 Büyütme



Şekil 23. Elektronik Sigara Grubu Hematoksilen Eozin *40 Büyütme



Şekil 24. Elektronik Sigara Grubu Masson Trikrom *40 Büyütme

3.8. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri kullanıldı.

Griplara göre Ağırlık, Patlama Basıncı değerlerinin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA Testi, Adhezyon Skoru, İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu, Fibroblast, Neovaskülarizasyon, Kolajen Birikimi, Reepitelizasyon, Toplam Skor, Hidroksiprolin değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizi testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

Çalışmada yer alan ağırlık değerlerinin ölçüm zamanlarında (başlangıç, preop, postop) farklılık gösterip göstermediğini incelemek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA) testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verilmiştir.

E-Sigara-Sigara gruplamasına göre kotinin değerlerinin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T testi kullanıldı. Kotinin değerlerinin ölçüm zamanlarında (15.Gün-30.Gün) farklılık gösterip göstermediğini incelemek için Bağımlı Örneklem T testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Deney sonuna kadar 30 rattan kayıp yaşanmadı. Sakrifiye edildikten sonra incelenen deneklerde sigara grubundan 2 adet , e-sigara grubundan 1 adet ve kontrol grubundan 1 adet anastomoz kaçağı görüldü.

Gruplara göre başlangıç, preop, postop ağırlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubundakilerin ağırlık değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (başlangıç, preop, postop) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

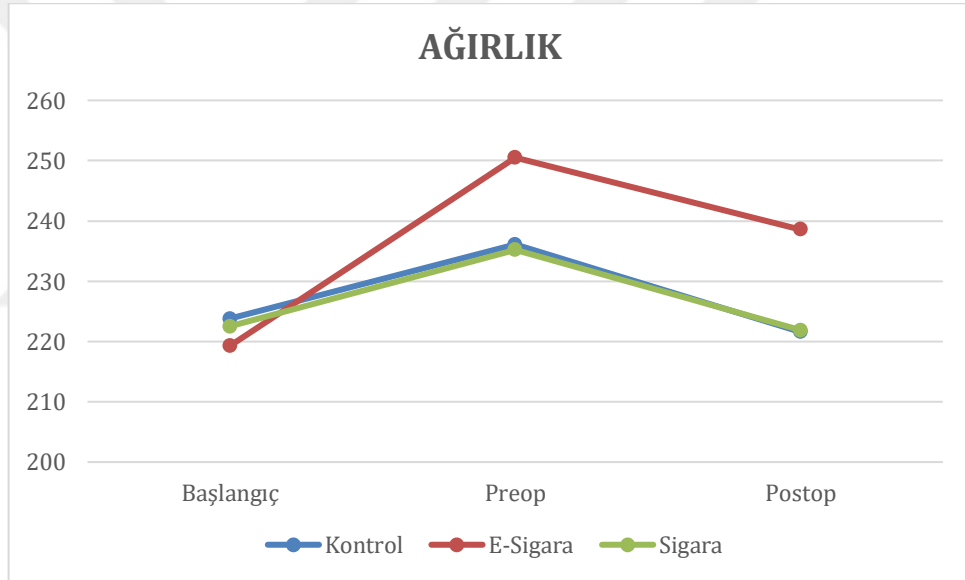
E-Sigara grubundakilerin başlangıç ağırlık ortalaması 219.30 ± 12.45 , preop ağırlık ortalaması 250.50 ± 26.54 , postop ağırlık ortalaması 238.60 ± 22.54 'tür. E-Sigara grubundakilerin ağırlık değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (başlangıç, preop, postop) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (* $F=6.781$; $p=0.006$). Zaman etkisinin anlamlı olduğu ağırlık değerleri için, hangi zaman aralığının bu anlamlılığa etki ettiğinin gösterilmesinde ikili karşılaştırma analizi (Post-Hoc) yapılmıştır. E-Sigara grubu ağırlık değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda Başlangıç—Preop arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0.020$).

Sigara grubundakilerin ağırlık değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (başlangıç, preop, postop) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara Göre Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=10)	E-Sigara (n=10)	Sigara (n=10)		
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	p(Grup)	
Ağırlık					
Başlangıç	223.80±15.43	219.30±12.45	222.50±11.02	F=0.313	0.734
	222.5 (203-250)	215.5 (202-240)	220.5 (208-240)		
Preop	236.10±12.05	250.50±26.54	235.20±17.41	F=1.918	0.166
	237.5 (218-260)	252.5 (222-308)	236.5 (203-263)		
Postop	221.60±19.52	238.60±22.54	221.90±14.07	F=2.613	0.092
	221.5 (197-267)	242.0 (207-279)	218.5 (202-249)		
p(Zaman)	*F=2.017; p=0.162	*F=6.781; p=0.006	*F=2.451; p=0.114		

F:One-Way ANOVA Testi, *F:Tekrarlı ölçümlerde ANOVA Testi

**Şekil 25.** Gruplara Göre Ağırlık Değerlerinin Dağılımı

Gruplara göre patlama basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara Göre Patlama Basıncı (mmgh) Karşılaştırılması

	Kontrol (n=9)	E-Sigara (n=9)	Sigara (n=8)	Test İstatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	F	p
Patlama Basıncı (mmgh)	211.67±38.89 220.0 (140-280)	215.56±32.06 220.0 (160-260)	215.00±36.64 220.0 (160-280)	F=0.030	0.970

F:One-Way ANOVA Testi

Gruplara göre Adhezyon Skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubundakilerin İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu ortalaması 3.70 ± 0.48 , E-Sigara grubundakilerin 1.70 ± 0.48 , Sigara grubundakilerin 1.90 ± 0.88 olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=19.135$, $p<0.001$). Ayrıca gruplara göre Fibroblast, Neovaskülarizasyon, Kolajen Birikimi, Reepitelizasyon, Toplam Skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Gruplar arasında Fibroblast, Neovaskülarizasyon, Kolajen Birikimi, Reepitelizasyon, Toplam Skor değerleri ortalamalarına baktığımızda ise en yüksek değer Kontrol grubunda, en düşük ortalama değerin ise E-Sigara grubunda olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara Göre Histopatolojik Skor Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=10)	E-Sigara (n=10)	Sigara (n=10)	Test İstatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	χ^2	p
Adhezyon Skoru	1.20±1.39 1.0 (0-4)	1.10±1.45 0.5 (0-4)	1.70±1.49 1.0 (0-4)	χ^2 =1.384	0.500
İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu	3.70±0.48 4.0 (3-4)	1.70±0.48 2.0 (1-2)	1.90±0.88 2.0 (1-3)	χ^2 =19.135	<0.001
Fibroblast	3.10±0.88 3.0 (2-4)	2.20±0.42 2.0 (2-3)	2.30±0.67 2.0 (1-3)	χ^2 =6.972	0.031
Neovaskülarizasyon	3.20±0.79 3.0 (2-4)	1.90±0.32 2.0 (1-2)	2.00±0.67 2.0 (1-3)	χ^2 =14.345	0.001
Kolajen Birikimi	3.40±0.69 3.5 (2-4)	1.80±0.63 2.0 (1-3)	2.20±0.79 2.0 (1-3)	χ^2 =14.549	0.001
Reepitelizasyon	2.90±1.19 3.0 (0-4)	1.60±0.84 2.0 (0-3)	1.80±1.13 2.0 (0-3)	χ^2 =8.584	0.014
Toplam Skor	16.50±2.63 17.0 (10-19)	9.20±1.23 9.5 (7-11)	10.20±3.29 10.5 (4-15)	χ^2 =17.028	<0.001

 χ^2 :Kruskal Wallis Testi

İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu değerleri bakımından gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda E-Sigara—Kontrol, Sigara—Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.001$, $p=0.001$).

Fibroblast değerleri bakımından gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda E-Sigara—Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.039$).

Neovaskülarizasyon değerleri bakımından gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda E-Sigara—Kontrol, Sigara—Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.002$, $p=0.006$).

Kolajen Birikimi değerleri bakımından gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda E-Sigara—Kontrol, Sigara—Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.001$, $p=0.022$).

Reepitelizasyon değerleri bakımından gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda E-Sigara—Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.016$).

Toplam Skor değerleri bakımından gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda E-Sigara—Kontrol, Sigara—Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.001$, $p=0.008$) (Tablo 10).

Tablo 10. İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu, Fibroblast, Neovaskülarizasyon, Kolajen Birikimi, Reepitelizasyon, Toplam Skor Değerleri İkili Karşılaştırma Sonuçları

	E-Sigara—Sigara	E-Sigara—Kontrol	Sigara—Kontrol
	p*	p*	p*
İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu	1.000	<0.001	0.001
Fibroblast	1.000	0.039	0.130
Neovaskülarizasyon	1.000	0.002	0.006
Kolajen Birikimi	0.939	0.001	0.022
Reepitelizasyon	1.000	0.016	0.084
Toplam Skor	1.000	<0.001	0.008

*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri

Kontrol grubundakilerin Hidroksiprolin ortalaması 1.92 ± 0.31 , E-Sigara grubundakilerin 1.32 ± 0.35 , Sigara grubundakilerin 1.25 ± 0.38 'tir. Gruplara göre Hidroksiprolin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=12.483$, $p=0.002$) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplara Göre Hidroksiprolin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=10)	E-Sigara (n=10)	Sigara (n=10)	Test İstatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	χ^2	p
Hidroksiprolin (mikrogram/mg protein)	1.92 ± 0.31 1.84 (1.54-2.48)	1.32 ± 0.35 1.19 (0.87-1.94)	1.25 ± 0.38 1.22 (0.57-1.86)	χ^2 =12.483	0.002

χ^2 :Kruskal Wallis Testi

Hidroksiprolin değerleri bakımından gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda E-Sigara—Kontrol, Sigara—Kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.011$, $p=0.004$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hidroksiprolin Değerleri İkili Karşılaştırma Sonuçları

	E-Sigara—Sigara	E-Sigara—Kontrol	Sigara—Kontrol
	p*	p*	p*
Hidroksiprolin (mikrogram/mg protein)	1.000	0.011	0.004

*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri

E-Sigara ve Sigara grupları arasında 15.gün ve 30.gün Cotinine Serum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

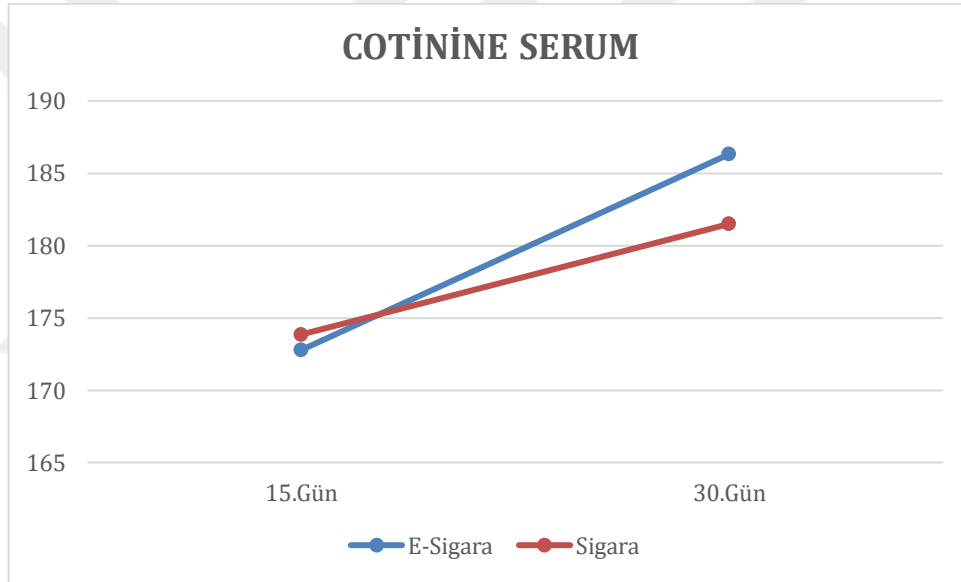
E-Sigara grubundakilerin Cotinine Serum değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (15.gün, 30.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$)

Sigara grubundakilerin Cotinine Serum değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (15.gün, 30.gün) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. E-Sigara ve Sigara Gruplarında Cotinine Serum Değerlerinin Karşılaştırılması

	E-Sigara (n=5)	Sigara (n=5)		
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	p(Grup)	
Cotinine serum (ng/ml)				
15.Gün	172.78±24.23	173.85±28.15	t=0.065	0.950
	158.94 (153.36-210.73)	180.45 (130.40-203.40)		
30.Gün	186.31±17.38	181.49±45.94	t=0.219	0.832
	187.54 (161.40-210.35)	180.39 (124.65-240.18)		
p(Zaman)	*t=0.981; p=0.382	*t=0.440; p=0.683		

t:Bağımsız Örneklem T Testi, *t:Bağımlı Örneklem T Testi



Şekil 26. E-Sigara ve Sigara Gruplarında Cotinine Serum Dağılımı

5. TARTIŞMA

Kolorektal cerrahi sonrası gelişen anastomoz kaçakları maliyeti, morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli sebeptir(23). Anastomoz kaçaklarının altında yatan sebepleri anlamak, risk faktörlerini belirlemek ve bu durumu önlemek için geçtiğimiz yüzyıldan bugüne kadar binlerce çalışma yapılmıştır(32). Sigara kullanımı anastomoz kaçağı açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir(32). Literatürde bunu destekleyen önemli çalışmalar mevcuttur. E-sigara ise son 15 yıldır hayatımızda olup etkileri hala önemli bir araştırma konusudur. E-sigaranın gastrointestinal sistem üzerine etkileri hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır. Mevcut çalışmamızda e-sigaranın gastrointestinal yara iyileşmesi ve anastomoz güvenliği üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamız sonucunda, patlama basıncında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak histopatolojik bulgular ve doku hidroksiprolin düzeylerine bakıldığında kontrol grubu ile e-sigara ve sigara grupları arasında anlamlı farklar görüldü. Gastrointestinal yara iyileşmesinde e-sigaranın sigara kadar zararlı olduğu sonucuna ulaştık.

Literatürde e-sigara ile ilgili çok sayıda in-vitro ve in-vivo deneysel çalışma bulunmaktadır ancak bu çalışmaların çok küçük bir kısmı yara iyileşmesi ve gastrointestinal sistem üzerinedir. Djouina ve ark. yaptığı hayvan çalışması uzun dönem e-sigara maruziyetinin patolojik etkilerini gösteren önemli bir çalışmadır. 6 ay süre ile e-sigara ve sigara dumanına maruz bırakılan farelerin kolon ve terminal ileumunda hücresel yenilenmesi, immün fonksiyonları ve bariyer bütünlüğü incelenmiştir. Hem sigara hem de e-sigara ileumda epitel yenilenmesini bozmuş ve siklin D1 ekspresyonunu artırmıştır. Kolon mukozasında ise e-sigara hücre çoğalmasını azaltırken, sigaranın böyle bir etkisi gözlenmemiştir. Hem e-sigara hem de tütün dumanı, ileum ve kolondaki tight junction proteinlerinin ekspresyonunu azaltmış ve mikrobiota üzerinde değişikliklere neden olmuştur. Mukozal immün yanıt, özellikle kolonda olmak üzere, e-sigara ve tütün dumanı nedeniyle bozulmuştur. Genel olarak, e-sigaranın ileum ve kolon üzerindeki etkileri tütün dumanının etkileri kadar ciddi görünmektedir(59). Sharma ve ark. da e-sigaranın bağırsak geçirgenliğini

artırdığını ve immün kontrolün bozulduğunu göstermiştir(87). Yaptığımız histopatolojik incelemelerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bozulduğunu ve reepitelizasyonun azaldığını tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile uyumluydu.

Heba ve ark. yaptığı hayvan deneyi çalışmasında daha kısa süreli (4 hafta) e-sigara maruziyeti sonrası kolon mukozasında oksidatif ve inflamatuvar markerları incelemiştir. E-sigaraya maruz bırakılan grupta oksidatif stres radikalleri olan malondialdehid ve nitröz oksit seviyelerinin belirgin yüksek olduğu, antioksidan belirteçlerin azaldığı ve TNF alfa'nın artmış olduğu görülmüştür. İmmün yanıt ve oksidan/antioksidan dengesinin bozulması sebebiyle kolon mukozasında yenilenmede yavaşlama, goblet hücresi oluşumunda gerileme olduğu izlenmiştir(88). Biz de çalışmamızda e-sigara grubunda fibroblast ve kolajen birikimin oldukça az olduğu sonucuna ulaştık.

Literatür incelendiğinde, e-sigaranın gastrointestinal sistem harici yara iyileşmesi üzerine etkileri araştıran çalışmalar görmek mümkündür. Liu ve ark. yapmış olduğu in vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda e-sigaranın endotelial apoptozisi artırarak vasküler fonksiyonları bozduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada diyabetik ratlar üzerinde yara iyileşmesinin kontrol gruplarına göre geciktiği ortaya konmuştur(54). Jaleel ve ark. yapmış olduğu benzer bir çalışmada e-sigara'nın vasküler endotel üzerindeki olumsuz etkilerini benzer patofizyoloji üzerinden göstermiştir(89). Rau ve ark. yapmış olduğu çalışmada, e-sigaranın cilt greftlerini normal sigara kadar olumsuz etkilediği gösterilmiştir(90). Kennedy ve ark. e-sigaranın tendon iyileşmesi üzerine etkisinin sigara kullanımıyla benzer etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur(91).

Bulantrisna ve ark. yapmış olduğu literatür derlemesinde e-sigaranın yara iyileşmesini; ozmotik etkiler, hücrel toksisite, vazokonstriksiyon, azalmış oksijen temini, bozulmuş anjiyogenez, sitotoksikite ve inflamatuvar yanıtların modülasyonu üzerinden bozduğu sonucuna ulaşmıştır. Ancak bu etkilerin sigara kullanımına göre daha az olduğunu da belirtmektedir(92). Philips ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise e-sigaranın ana komponentlerinin toksisitesi üzerine durulmuştur. PG ve VG içeren

ancak nikotin ve aroma içermeyen e-sigaralarda sistemik toksisite görülmemiştir(93). Nikotin ve aroma verici maddelerin ayrı bir şekilde değerlendirilerek toksisitelerinin anlaşılması gerektiği kanaatindeyiz.

E-sigara üzerine yapılan çalışmaların ve bizim çalışmamızın en önemli kısıtlaması ise standart bir e-sigara ürününün olmamasıdır. Global çapta piyasada 7000'in üzerinde e-sigara ve e-likit modeli bulunmaktadır(94). Ana komponentler benzer olsa da cihaz ve aroma farklılıkları standart bir çalışmayı imkânsız kılmaktadır. Diğer çalışmalar da olduğu gibi biz de ülkemizde en çok tüketilen e-sigara modelini kullandık. Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması da e-sigara dumanına ratların tüm vücut olarak maruz bırakılmasıydı. Djouina ve ark. yapmış olduğu çalışmada ratlara nazal inhalasyon sağlanabildiği bildirilmiştir(59). Ratların derisi üzerinden kalan e-sigaranın toksisitesi üzerine bir veri mevcut değildir ancak teorik olarak cilt emiliminin olması mümkündür.

Deneklerin e-sigara dumanına maruz bırakılmasında uyguladığımız yöntem insan kontrolündeydi. Kennedy ve ark. e-sigara dumanı ve oksijeni beraber vererek modeli oluşturmuştur(91). Rau ve ark. bu işlem için otomatize edilmiş bir duman makinesi(Teague smoking machine T10) kullanmıştır(90). Philips ve ark. e-sigaranın toksik etkilerini belirlemek için yaptığı çalışmada nazal hava akımı cihazı ile maruziyeti sağlamışlardır(93). Maruziyetin düzenlenebilmesi için bir takım parametrelerden faydalanılmıştır. Nikotinin bir metaboliti olan kotininin yarılanma ömrü en çok kullanılan ölçüm olarak karşımıza çıkmaktadır(90–92). Bunun haricinde kanda karbonmonoksit düzeyi de sigara maruziyeti sonrası kontrol için kullanılan ölçümlerden biridir(59). Biz çalışmamızda daha ucuz olan hava pompası ile doğrudan maruziyet yöntemini kullandık. Diğer çalışmalara göre daha kontrolsüz ancak daha ucuz bir yöntemdi. Modeli teyit etmek için ratlardan alınan 15. ve 30. gün plazma kotinin düzeyleri ortalama sigara içicisiyle benzer aralıktaydı. Bu durum modelimizin doğru ve çalışır bir şekilde uygulandığını göstermektedir.

E-sigaranın kolon anastomozu üzerine etkisinin incelendiği deneysel veya klinik bir çalışma literatür taramasında(Pubmed-Google Scholar) bulunamamıştır ancak elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki yara iyileşmesi ve gastrointestinal sistem

üzerine yapılan çalışmalarla uyumludur(54,59,87,90,91). E-sigaranın artan kullanım trendi göz önüne alındığında gelecekte yeni bir sigara pandemisi kadar zararlı olacağı öngörülmektedir(95). E-sigaranın devletler tarafından uygun regülasyonlara tabi tutulması, içerisindeki maddelerin içeriğinin şeffaf bir şekilde açıklanması oldukça önemlidir(96). E-sigaranın toksik etkilerini anlamak ve uzun dönem sonuçlarını görmek için çok sayıda klinik ve deneysel çalışma gerektiği görüşündeyiz.



6. SONUÇLAR

Bu çalışma sonucunda e-sigaranın kolon anastomozunda revaskülarizasyonu, reepitelizasyonu, kolajen birikimini, fibroblast miktarını ve hidroksiprolin düzeyini azalttığını, anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilediğini saptadık. Bu etkilerin sigaraya maruz bırakılan grupla benzer olduğu görüldü. E-sigaranın anastomoz iyileşmesini sigara gibi olumsuz etkilediği kanaatine varıldı.



7. KAYNAKLAR

1. Bosmans JWAM, Jongen ACHM, Bouvy ND, Derikx JPM. Colorectal anastomotic healing: why the biological processes that lead to anastomotic leakage should be revealed prior to conducting intervention studies. *BMC Gastroenterol.* 2015 Dec;15(1):180.
2. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2013;17(9):1698–707.
3. Dekker JWT, Liefers GJ, van Otterloo JC de M, Putter H, Tollenaar RA. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *Journal of Surgical Research.* 2011;166(1):e27–34.
4. Wang L, Wang Y, Chen J, Liu P, Li M. A review of toxicity mechanism studies of electronic cigarettes on respiratory system. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(9):5030.
5. Cao Y, Wu D, Ma Y, Ma X, Wang S, Li F, et al. Toxicity of electronic cigarettes: A general review of the origins, health hazards, and toxicity mechanisms. *Science of The Total Environment.* 2021;772:145475.
6. Moshensky A, Brand CS, Alhaddad H, Shin J, Masso-Silva JA, Advani I, et al. Effects of mango and mint pod-based e-cigarette aerosol inhalation on inflammatory states of the brain, lung, heart, and colon in mice. *Elife.* 2022;11:e67621.
7. George Broughton II, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plastic and reconstructive surgery.* 2006;117(7S):1e-S.
8. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res.* 2009 Oct;37(5):1528–42.
9. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford).* 2008;26(2):31–7.
10. George Broughton II, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery.* 2006;117(7S):12S-34S.
11. Gosain A, DiPietro LA. Aging and Wound Healing. *World j surg.* 2004 Mar;28(3):321–6.
12. AKTAŞ Ş. KRONİK YARADA LOKAL FAKTÖRLER VE YARDIMCI TEDAVİLER. [cited 2024 Aug 7]; Available from: https://ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_26_Ek2_217_222.pdf
13. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology.* 2007;25(1):9–18.
14. Öztaş P. YARA İYİLEŞMESİ, BAKIMI VE TEDAVİSİ. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 2021 Aug 31;54(2):341–51.
15. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.* 2017 Mar;34(3):599–610.
16. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Journal of clinical medicine.* 2020;10(1):29.
17. Murphy PS, Evans GRD. Advances in Wound Healing: A Review of Current Wound Healing Products. *Plastic Surgery International.* 2012 Mar 22;2012:1–8.

18. Dalisson B, Barralet J. Bioinorganics and Wound Healing. *Adv Healthcare Materials*. 2019 Sep;8(18):1900764.
19. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Advances in Wound Care*. 2014 Jul;3(7):445–64.
20. Hess CT. Checklist for factors affecting wound healing. *Advances in skin & wound care*. 2011;24(4):192.
21. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surgical Clinics of North America*. 1997;77(3):549–73.
22. Yamaguchi R, Terashima H, Yoneyama S, Tadano S, Ohkohchi N. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. *Journal of surgical research*. 2012;173(2):258–66.
23. Guyton KL, Hyman NH, Alverdy JC. Prevention of perioperative anastomotic healing complications: anastomotic stricture and anastomotic leak. *Advances in surgery*. 2016;50(1):129–41.
24. Levine DS, Haggitt RC. Normal histology of the colon. *The American journal of surgical pathology*. 1989;13(11):966–84.
25. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J of Gastro and Hepatol*. 2008 Mar;23(3):418–23.
26. Carpenter HA, Talley NJ. The importance of clinicopathological correlation in the diagnosis of inflammatory conditions of the colon: histological patterns with clinical implications. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2000;95(4):878–96.
27. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1987 Nov;30(11):867–71.
28. Rosendorf J, Klicova M, Herrmann I, Anthis A, Cervenкова L, Pálek R, et al. Intestinal anastomotic healing: what do we know about processes behind anastomotic complications. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:904810.
29. Ang ZH, Wong SW. Prevention of Anastomotic Leak in Colorectal Surgery: Current Knowledge and Next Steps. *OAS*. 2024 Feb 8;17:11–20.
30. Krarup P -M., Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H, on behalf of the Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Disease* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Sep 1];14(10). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1318.2012.03079.x>
31. Schrock TR, Deveney CW, DUNPHY E. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Annals of surgery*. 1973;177(5):513–8.
32. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Journal of British Surgery*. 2014;101(4):424–32.
33. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Colorectal Disease* [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 Sep 1];12(10Online). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1318.2009.02152.x>

34. Thornton M, Joshi H, Vimalachandran C, Heath R, Carter P, Gur U, et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Mar;26(3):313–20.
35. Silverstein P. Smoking and wound healing. *The American journal of medicine*. 1992;93(1):S22–4.
36. Kean J. The effects of smoking on the wound healing process. *J Wound Care*. 2010 Jan;19(1):5–8.
37. Cope G. The effects of smoking on wound healing. *Wounds UK* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 7];10(2). Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authType=crawler&jrnl=17466814&AN=97027877&h=wIL8MFWRZZFINBAdeX4dq6TEx4TMDk2y48ZdrY9yqz2MAoyH4kLYPkALWiL26PLNQLNxFUyRbH8%2FpFK0h5%2BL4Q%3D%3D&crl=c>
38. Rayner R. Effects of cigarette smoking on cutaneous wound healing. *Primary Intention: The Australian Journal of Wound Management* [Internet]. 2006 [cited 2024 Sep 7];14(3). Available from: <https://search.informit.org/doi/abs/10.3316/INFORMIT.324816622777097>
39. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Annals of surgery*. 2012;255(6):1069–79.
40. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of surgery*. 2012;147(4):373–83.
41. Patrianakos C, Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *Journal of Analytical Toxicology*. 1979;3(4):150–4.
42. Li Y, Hecht SS. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. *Food and Chemical Toxicology*. 2022;165:113179.
43. Shihadeh A, Schubert J, Klaiany J, El Sabban M, Luch A, Saliba NA. Toxicant content, physical properties and biological activity of waterpipe tobacco smoke and its tobacco-free alternatives. *Tobacco control*. 2015;24(Suppl 1):i22–30.
44. McDaniel JC, Browning KK. Smoking, chronic wound healing, and implications for evidence-based practice. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 2014;41(5):415–23.
45. Li Z, Barrios V, Buchholz JN, Glenn TC, Duckles SP. Chronic nicotine administration does not affect peripheral vascular reactivity in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1994;271(3):1135–42.
46. Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *Journal of Surgical Research*. 2009;152(2):224–30.
47. Usuki K, Kanekura T, Aradono K, Kanzaki T. Effects of nicotine on peripheral cutaneous blood flow and skin temperature. *Journal of dermatological science*. 1998;16(3):173–81.
48. Mahmarian JJ, Moyé LA, Nasser GA, Nagueh SF, Bloom MF, Benowitz NL, et al. Nicotine Patch Therapy in Smoking Cessation Reduces the Extent of Exercise-Induced Myocardial Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997 Jul;30(1):125–30.

49. Andresen JH, Solberg R, Løberg EM, Munkeby BH, Stray-Pedersen B, Saugstad OD. Resuscitation with 21 or 100% oxygen in hypoxic nicotine-pretreated newborn piglets: possible neuroprotective effects of nicotine. *Neonatology*. 2007;93(1):36–44.
50. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-Cigarettes. *Circulation*. 2014 May 13;129(19):1972–86.
51. Sapru S, Vardhan M, Li Q, Guo Y, Li X, Saxena D. E-cigarettes use in the United States: reasons for use, perceptions, and effects on health. *BMC Public Health*. 2020 Oct 9;20(1):1518.
52. Fiume MM, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler D, et al. Safety Assessment of Propylene Glycol, Tripropylene Glycol, and PPGs as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. 2012 Sep;31(5_suppl):245S-260S.
53. Cardenia V, Vivarelli F, Cirillo S, Paolini M, Canistro D, Rodriguez-Estrada MT. The effect of electronic-cigarettes aerosol on rat brain lipid profile. *Biochimie*. 2018 Oct;153:99–108.
54. Liu Z, Zhang Y, Youn JY, Zhang Y, Makino A, Yuan JXJ, et al. Flavored and Nicotine-Containing E-Cigarettes Induce Impaired Angiogenesis and Diabetic Wound Healing via Increased Endothelial Oxidative Stress and Reduced NO Bioavailability. *Antioxidants*. 2022 May;11(5):904.
55. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014 Mar;23(2):133–9.
56. Tegin G, Mekala HM, Sarai SK, Lippmann S. E-cigarette toxicity. *South Med J*. 2018;111(1):35–8.
57. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2017 Aug 1;313(2):L193–206.
58. Vivarelli F, Granata S, Rullo L, Mussoni M, Candeletti S, Romualdi P, et al. On the toxicity of e-cigarettes consumption: Focus on pathological cellular mechanisms. *Pharmacological Research*. 2022;182:106315.
59. Djouina M, Ollivier A, Waxin C, Kervoaze G, Pichavant M, Caboche S, et al. Chronic Exposure to Both Electronic and Conventional Cigarettes Alters Ileum and Colon Turnover, Immune Function, and Barrier Integrity in Mice. *Journal of Xenobiotics*. 2024;14(3):950–69.
60. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. *J GEN INTERN MED*. 2020 Jul;35(7):2130–5.
61. Miltschitzky JRE, Clees Z, Weber MC, Vieregge V, Walter RL, Friess H, et al. Intestinal anastomotic healing models during experimental colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Oct;36(10):2247–59.
62. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *Journal of Surgical Research*. 1990;48(5):504–15.
63. Stergios K, Kontzoglou K, Pergialiotis V, Korou L, Fountzas M, Lalude O, et al. The potential effect of biological sealants on colorectal anastomosis healing in experimental research involving severe diabetes. *annals*. 2017 Mar;99(3):189–92.
64. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters for repair. *Diseases of the colon & rectum*. 1990;33(10):891–901.

65. Rabau M, Eyal A, Kluger Y, Dayan D. Bursting pressure in anastomotic healing in experimentally induced colitis in rats. *Diseases of the colon & rectum*. 1998;41(4):468–72.
66. Chlumsky V. Experimentelle Untersuchungen über die verschiedenen Methoden der Darmvereinigung. *Beitr Klein Chir*. 1899;25:539–43.
67. NELSEN TS, ANDERS CJ. Dynamic aspects of small intestinal rupture with special consideration of anastomotic strength. *Archives of Surgery*. 1966;93(2):309–14.
68. Daams F, Monkhorst K, van den Broek J, Slieker JC, Jeekel J, Lange JF. Local ischaemia does not influence anastomotic healing: an experimental study. *European Surgical Research*. 2013;50(1):24–31.
69. Yauw STK, Wever KE, Hoesseini A, Ritskes-Hoitinga M, Van Goor H. Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis. *Journal of British Surgery*. 2015;102(7):726–34.
70. Hesp FLEM, Hendriks T, Lubbers EJC, deBoer HHM. Wound healing in the intestinal wall: A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1984 Feb;27(2):99–104.
71. Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Küçükkartallar T, Esen H, Çağlayan O, et al. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *Journal of Surgical Research*. 2008;146(2):190–4.
72. Hendriks T, Hesp W, Klompmakers AA, Lubbers EJC, De Boer HHM. Solubility of tissue hydroxyproline in experimental intestinal anastomoses. *Experimental and molecular pathology*. 1985;43(2):253–9.
73. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters for repair. *Diseases of the colon & rectum*. 1990;33(10):891–901.
74. Kumar Srivastava A, Khare P, Kumar Nagar H, Raghuwanshi N, Srivastava R. Hydroxyproline: A Potential Biochemical Marker and Its Role in the Pathogenesis of Different Diseases. *Current Protein and Peptide Science*. 2016 Sep 1;17(6):596–602.
75. Hendriks T, Vereecken T, Hesp W, Schillings PHM, De Boer HHM. Loss of collagen from experimental intestinal anastomoses: early events. *Experimental and molecular pathology*. 1985;42(3):411–8.
76. İnan A, Koca C, Şen M. Effects of diclofenac sodium on bursting pressures of anastomoses and hydroxyproline contents of perianastomotic tissues in a laboratory study. *International Journal of Surgery*. 2006;4(4):222–7.
77. Kologlu M, Sayek I, Kologlu LB, Onat D. Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. *The American journal of surgery*. 1999;178(4):293–7.
78. Nacar E, Nacar A. HEMATOKSİLEN VE EOZİN: HİSTOPATOLOGLARIN ESKİMEYEN DOSTLARI. [cited 2024 Sep 24]; Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/mkutfd/issue/19608/209597>
79. Suvik A, Effendy AWM. The use of modified Masson's trichrome staining in collagen evaluation in wound healing study. *Mal J Vet Res*. 2012;3(1):39–47.
80. Karayel H, Kaya B, Caydere M, Terzioğlu A, Aslan G. Prevention of unfavourable effects of cigarette smoke on flap viability using botulinum toxin in random pattern flaps: An experimental study. *Plast Surg (Oakv)*. 2015 Aug;23(3):177–82.

81. Huang YC, Chin CC, Chen CS, Shindel AW, Ho DR, Lin CS, et al. Chronic cigarette smoking impairs erectile function through increased oxidative stress and apoptosis, decreased nNOS, endothelial and smooth muscle contents in a rat model. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140728.
82. Troiano C, Jaleel Z, Spiegel JH. Association of Electronic Cigarette Vaping and Cigarette Smoking With Decreased Random Flap Viability in Rats. *JAMA Facial Plastic Surgery* [Internet]. 2019 Jan 17 [cited 2024 Sep 15]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1001/jamafacial.2018.1179>
83. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiologic reviews*. 1996;18(2):188–204.
84. Raja M, Garg A, Yadav P, Jha K, Handa S. Diagnostic methods for detection of cotinine level in tobacco users: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(3):ZE04.
85. Ditzel M, Deerenberg EB, Komen N, Mulder IM, Jeekel H, Lange JF. Postoperative Adhesion Prevention with a New Barrier: An Experimental Study. *European Surgical Research*. 2012 Jun 5;48(4):187–93.
86. Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *The American journal of surgery*. 1992;163(1):71–7.
87. Sharma A, Lee J, Fonseca AG, Moshensky A, Kothari T, Sayed IM, et al. E-cigarettes compromise the gut barrier and trigger inflammation. *Iscience* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 22];24(2). Available from: [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(21\)00003-1?csri=662497052&cicada_org_src=healthwebmagazine.com&cicada_org_mdm=direct](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(21)00003-1?csri=662497052&cicada_org_src=healthwebmagazine.com&cicada_org_mdm=direct)
88. Mohammed HO, Ahmed Alaa El-Din E, Farag AI. Impact of e-cigarettes on colonic mucosa and the role of recovery: involvement of oxidative and inflammatory pathway. *Environ Sci Pollut Res*. 2021 Dec;28(45):64561–71.
89. Jaleel Z, Blasberg E, Troiano C, Montanaro P, Mazzilli S, Gertje HP, et al. Association of vaping with decreased vascular endothelial growth factor expression and decreased microvessel density in cutaneous wound healing tissue in rats. *Wound Repair Regeneration*. 2021 Nov;29(6):1024–34.
90. Rau AS, Reinikovaite V, Schmidt EP, Taraseviciene-Stewart L, Deleyiannis FWB. Electronic cigarettes are as toxic to skin flap survival as tobacco cigarettes. *Annals of plastic surgery*. 2017;79(1):86–91.
91. Kennedy P, Saloky K, Yadavalli A, Barlow E, Aynardi M, Garner M, et al. Nicotine exposure via electronic cigarettes significantly impedes biomechanical healing properties of tendon healing in a rat model. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2021;37(10):3170–6.
92. Bulantrisna M, Fawzy A. The Negative Impact of Vaping and Electric Cigarettes for Healing of Acute Wounds: A Literature Review. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 2024;4(05):940–5.
93. Phillips B, Titz B, Kogel U, Sharma D, Leroy P, Xiang Y, et al. Toxicity of the main electronic cigarette components, propylene glycol, glycerin, and nicotine, in Sprague-Dawley rats in a 90-day OECD inhalation study complemented by molecular endpoints. *Food and Chemical Toxicology*. 2017 Nov 1;109:315–32.
94. Li X, Yuan L, Wang F. Health outcomes of electronic cigarettes. *Chinese Medical Journal*. 2024 Aug 20;137(16):1903–11.

95. Carlsen KCL, Skjerven HO, Carlsen KH. The toxicity of E-cigarettes and children's respiratory health. *Paediatric respiratory reviews*. 2018;28:63–7.
96. Wang G, Liu W, Song W. Toxicity assessment of electronic cigarettes. *Inhalation Toxicology*. 2019 Jun 7;31(7):259–73.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Mehmet Ali PAK
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
E-posta Adresi :
Telefon :
Yabancı Dil Bilgisi : İngilizce, Fransızca

II. Eğitimi

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi 2019-halen
2. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2019
3. Galatasaray Lisesi 2008-2013
4. Mersin Yenişehir İlköğretim Okulu 2001-2008

III. Mesleki Deneyim

1. Mersin Toros Devlet Hastanesi (2019-2019) (Pratisyen Hekim)
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2019-halen) (Uzmanlık Eğitimi, Genel Cerrahi)

IV. Katıldığı Program ve Etkinlikler

1. Ulusal Cerrahi E-kongresi, 20-21 Kasım 2020
2. 11. Cerrahi Araştırma Kongresi, Ankara, 15-17 Aralık 2023
3. 23. Ulusal Cerrahi Kongresi, Antalya, 24-28 Nisan 2024

V. Bilimsel Yayınlar

1. Göktaş A, Karacanoğlu A, Bayazıtlı ŞM, Pak MA, Marlı HF, Akın T, et al. A rare case of acute abdomen: acute appendicitis in a patient with midgut malrotation. Journal of Comprehensive Surgery. 2024;2(1):18–20.
2. Marlı HF, Göktaş A, Sarı AE, Pak MA, Er S, Tez M, et al. Association of serum alpha-fetoprotein (AFP) with indirect prognosis in gastric cancer. Journal of Comprehensive Surgery. 2024 Aug 27;2(3):45–8.

3. Ertenlice A, Göktaş A, Pak MA, Bayazıtlı ŞM, Akgün AE, Akın T, et al. Can inflammatory markers predict intestinal wall ischemia in sigmoid volvulus? *Journal of Comprehensive Surgery*. 2023;1(3):53–6.
4. Akgül Ö, Marlı HF, Göktaş A, Pak MA, Tez M. Comparison of preoperative magnetic resonance imaging with postoperative pathology results in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *ANZ Journal of Surgery*. 2024 Jun;94(6):1133–7.



9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

	T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi “Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”
Toplantı No: 0081	21.03.2024
PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Elektronik sigara ve sigara kullanımının kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi.	
SORUMLU ARAŞTIRMACI : Prof.Dr.Erdinç Çetinkaya. <u>Tıpta Uzmanlık Tezi</u> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği (Ast.Dr.Mehmet Ali Pak, Prof.Dr.Erdinç Çetinkaya)	
ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):	
KARAR: 769.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“ OLMADIĞINA ” “OYBİRLİĞİ” / “ OYÇOKLUĞU ” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı’nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “ VERİLMEMİŞTİR ”.	

EK-2. TEZ ONAY FORMU

 T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

100
Türkiye Cumhuriyeti'nin 100. Yılı

Sayı : E-86241737-100--360501
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

21.05.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 14.05.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 86 (seksen altı) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDLC29BY7* Pin Kodu : 51062

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
EdiK/Keçilören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-cbys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

244339416

ANKARA BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ EVRAK BİRİMİ

	Dr. Nur KIVRAK	Ankara Şehir SUAM	'Servikal Smear Örneklerinde Ara lezyonlarda Mikronükleol ve Nükleer Tomurcuklanma Varlığının Ayrıcı Tanıya Katkısı ve Yüksek Riskli HPV ile ilişkisi	Kabul edildi.
2	Dr. Hüseyin Oytun İNSAN	Ankara Şehir SUAM	Meme kanseri harici aksiller lenfadenopati ile başvuran hastaların retrospektif analizi	Kabul edildi.
3	Dr. Ayşe DORUK	GTF Otr.ve Trav AD.Bşk.lığı	Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Sunulan Geriatrik Hastalarda Depresif Belirtiler ve Anksiyete Düzeylerinin Uyku Kalitesi ile ilişkisi	Kabul edildi.
4	Dr. Mehmet Ali PAK	Ankara Şehir SUAM	Elektronik sigara ve sigara kullanımının kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi: Hayvan Deneyi Modeli	Kabul edildi.
5	Dr. Furkan ÖZKAN	GTF Kalp Damar Cerr.AD.Bşk.lığı	Robotik Kalp Cerrahisinin orta ve uzun dönem sonuçlar	Kabul edildi.
6	Dr. Gizem IŞIK	GTF Kalp Damar Cerr.AD.Bşk.lığı	Subareolar kesi ile yapılan minimal invaziv Kardiyak Cerrahi Klinik sonuçlarımız	Kabul edildi.
			İstemli Yasal Kürtaj Yaptıran Kadınların Akut Dönemdeki Kararlarıyla İlgili Pısmanlıkları İle	Kabul edildi.