



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



GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**İNTESTİNAL İSKEMİK REPERFÜZYON HASARINDA
BAğIRSAK ANASTOMOZUNA ADİPOZ DOKU KAYNAKLI
KÖK HÜCRE (AD-SC)'NİN LOKAL VE SİSTEMİK
UYGULAMASININ ETKİLERİ**

Dr. İbrahim DOğAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**İNTESTİNAL İSKEMİK REPERFÜZYON HASARINDA
BAĞIRSAK ANASTOMOZUNA ADİPOZ DOKU KAYNAKLI
KÖK HÜCRE (AD-SC)'NİN LOKAL VE SİSTEMİK
UYGULAMASININ ETKİLERİ**

Dr. İbrahim DOĞAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sadettin ER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde emeği geçen bütün hocalarım ve uzmanlarıma,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi birikimi, desteğini ve anlayışını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sadettin ER'e, tez sürecimde katkılarından dolayı Prof. Dr. Bülent Cavit YÜKSEL'e, Prof. Dr. Mesut TEZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Altay ÜNAL'a,

Bu çalışmanın oluşmasında yaptığı katkıdan dolayı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD'dan Dr. Öğr. Üyesi Bahar KARTAL'a

Asistanlık sürecimde çok keyif alarak çalışmama vesile olan ve üzerimde emeklerini sürekli hissettiğim Ankara Numune Hastanesi Genel Cerrahi 4.asistan grubuna,

Eğitimim süresince gece gündüz birlikte emek verdiğimiz hemşire arkadaşlarım ve diğer yardımcı sağlık personellerine,

Asistanlığa başladığım ilk günden uzmanlık sürecinin tamamlanmasına kadar geçen zamanda sürekli yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen kardeşim Op. Dr. Fırat CANLIKARAKAYA'ya,

Asistanlık sürecimin ve tez çalışmamın stres yükünü benimle paylaşan ve varlığını hep yanımda hissettiğim Büşra TUĞRAN'a,

Eğitime başladığım ilk günden bugüne kadar her zaman yanımda olan öğretmenim Hülya TÜRKARTAR'a

Bütün hayatım boyunca sürekli yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme,

Çok teşekkür ederim.

Dr. İbrahim DOĞAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.1.1. Kolon Anatomisi	3
2.1.2. Kolonun Arteriyel Beslenmesi	5
2.1.3. Kolonun Venöz Drenajı.....	6
2.1.4. Kolonun Lenfatik Drenajı.....	7
2.1.5. Kolon İnnervasyonu	8
2.2. YARA İYİLEŞMESİ.....	8
2.2.1. Hemostaz Fazı	10
2.2.2. İnflamasyon Fazı	11
2.2.3. Proliferasyon Fazı.....	12
2.2.4. Remodeling Fazı.....	13
2.3. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	13
2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ.....	14
2.5. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ.....	16
2.6. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	17
2.6.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri.....	17
2.6.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri.....	17
2.6.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri.....	17
2.6.4. Radyoaktif İşaretleme Yöntemleri	18
2.6.5. Diğer Değerlendirme Yöntemleri.....	18

2.7. İSKEMİ-REPERFÜZYON (İ/R)	18
2.8. İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON	20
2.9. KÖK HÜCRE	21
2.9.1. Mezenkimal Kök Hücreler (MSC)	24
2.9.2. Mezenkimal Kök Hücrelerin Klinik Kullanım Açısından Avantajları	25
2.9.3. Kök Hücrelerin Potansiyel Kullanım Alanları	25
2.9.4. Kök Hücre Kaynağı Olarak Adipoz Doku	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. DENEY HAYVANLARI VE ORTAM	30
3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	30
3.3. CERRAHİ PROSEDÜR	31
3.4. KÖK HÜCRE TEMİNİ	36
3.5. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ	36
3.6. BİYOKİMYASAL ANALİZ	38
3.7. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	39
3.8. İSTATİKSEL ANALİZ	39
4. BULGULAR	40
4.1. PATLAMA BASINCI	40
4.2. HİDROKSİPROLİN DÜZEYİ	41
4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	42
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKÇA	54
8. ÖZGEÇMİŞ	61
9. EKLER	64
EK 1: ETİK KURUL ONAYI	64
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	66

KISALTMALAR

İ-R	: İskemi reperfüzyon
AMİ	: Akut mezenter iskemi
AD-SC	: Adipoz doku kaynaklı kök hücre
SMA	: Superior mezenterik arter
İMA	: İnferior mezenterik arter
SMV	: Superior mezenterik ven
İMV	: İnferior mezenterik ven
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
MODS	: Multi organ disfonksiyon sendromu
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
MSC	: Mezenkimal kök hücre
PBS	: Fosfat tamponlu serum fizyolojik

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yara iyileşmesinde bazı büyüme faktörlerinin yeri.	11
Tablo 2. Bazı hücrelerin yara iyileşmesindeki rolü.....	12
Tablo 3. Kolon anastomozunun iyileşmesinde lokal ve sistemik faktörler	16
Tablo 4. Patlama basınçlarının gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması .	40
Tablo 5. Hidroksiprolin düzeyinin gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması	41
Tablo 6. İskemik nekroz açısından gruplar arasındaki farklılıklar.....	43
Tablo 7. İskemik nekrozun ikili gruplar arasında karşılaştırılması	44
Tablo 8. İnflamasyon derecesinin gruplar arasında karşılaştırılması	44
Tablo 9. İnflamasyon derecesinin ikili gruplar arasında karşılaştırılması	45
Tablo 10. Vasküler proliferasyonun gruplar arasında karşılaştırılması.....	45
Tablo 11. Vasküler proliferasyonun ikili gruplar arasında karşılaştırılması	46
Tablo 12. Reepitelizasyonun gruplar arasında karşılaştırılması.....	47
Tablo 13. Reepitelizasyonun ikili gruplar arasında karşılaştırılması	48
Tablo 14. Kollajen yoğunluğunun gruplar arasında karşılaştırılması	48
Tablo 15. Kollajen yoğunluğunun ikili gruplar arasında karşılaştırılması	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kolon anatomisi	4
Şekil 2.Kolonun arteriyel beslenmesi	6
Şekil 3. Kolonun venöz yapısı	7
Şekil 4.Kolonun lenfatikleri	8
Şekil 5.Yara iyileşmesi evrelerinde görev alan hücreler ve ard arda gelişen aktiviteleri	10
Şekil 6. Kolon histolojisi	15
Şekil 7. İ/R hasarında rol alan olaylar dizisi	19
Şekil 8. Tanınabilir hücrelerin oluşum aşaması.....	22
Şekil 9. Kök hücrelerin farklı hücrelere dönüşüm yetenekleri	29
Şekil 10. Anestezi sonrası supin pozisyonda ameliyata hazırlık	31
Şekil 11.SMA'nın klemplenmesi.....	33
Şekil 12.İskemi sonrası bağırsakların görünümü.....	34
Şekil 13. Lokal kök hücre uygulanması.....	35
Şekil 14. Vena kavadan sistemik kök hücre uygulanması.....	36
Şekil 15.Patlama basıncını ölçmek için hazırlanmış manuel sfingomanometre.....	37
Şekil 16. Patlama basıncı ölçümü	38
Şekil 17.Patlama basıncı ortalama değerleri.....	40
Şekil 18.Hidroksiprolin ortalama değerleri.....	41
Şekil 19. Hematoksilin-Eozin ile boyanmış preparatlar.....	42
Şekil 20. İskemik nekroz ortalama değerleri	43
Şekil 21. İnflamasyon derecesi ortalama değerleri	44
Şekil 22. Vasküler proliferasyon ortalama değerleri	46
Şekil 23. Reepitelizasyon ortalama değerleri.....	47
Şekil 24. Kollajen yoğunluğu ortalama değerleri	48

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kolon ameliyatlarında hem acil hem de elektif olarak bağırsak anastomozları sık olarak yapılmaktadır. Bu ameliyatlardan sonra en çok korkulan komplikasyon anastomoz kaçaklarıdır. Anastomoz kaçaklarını önlemek için birçok yöntem kullanılmıştır ve bu yöntemlerden birisi de kök hücre uygulamalarıdır. Bu çalışma ile intestinal iskemik reperfüzyon hasarında bağırsak anastomozuna adipoz doku kaynaklı kök hücre (AD-SC) uygulamasının anastomoz kaçaklarına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 10-12 haftalık 30 tane 250-300 gr ağırlığındaki Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Her grup 10'ar rat olacak şekilde rastgele 3 farklı gruba ayrıldı. Tüm gruplarda superior mezenterik arter kleplendi ve iskemi oluşturulduktan sonra klemp açılarak reperfüzyon yapıldı. Tüm gruplara bağırsak rezeksiyonu ardından anastomoz yapıldı. Bir gruba hiçbirşey verilmezken bir gruba anastomoz hattına lokal kök hücre, diğer gruba ise sistemik kök hücre verildi. 7. gün sonunda histopatolojik olarak değerlendirilmesi yapıldı, kanda hidroksprolin düzeyi ve patlama basıncı bakıldı.

Bulgular: Histopatolojileri incelendiğinde iskemik nekroz, kontrol grubunda kök hücre uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Vasküler proliferasyon, inflamasyon, reepitelizasyon ve kollajen yoğunluğu değerlendirildiğinde ise kök hücre verilen grupta (lokal ve sistemik) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$). Kök hücre grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında sistemik uygulanan grupta iskemik nekroz daha az görülürken vasküler proliferasyon, reepitelizasyon, inflamasyon ve kollajen yoğunluğu istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç: Kök hücrenin anastomoz hattında vasküler proliferasyonu, kollajen yoğunluğunu, reepitelizasyonu arttırdığını ve iskemik nekrozu azalttığı saptandı. Bu etkilerin sistemik olarak uygulanan kök hücre grubunda daha da fazla olduğu bulundu. Sistemik kök hücrenin iskemi üzerinde olumlu etkileri olduğu ve anastomoz hattını güçlendirdiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İskemi reperfüzyon, kök hücre, bağırsak anastomozu

ABSTRACT

Introduction and Aim: Intestinal anastomoses are frequently performed both urgently and electively in colon surgeries. The most feared complication after these surgeries is anastomotic leakage. Many methods have been used to prevent anastomotic leaks and one of these methods is stem cell application. In this study, we aimed to evaluate the effect of adipose tissue-derived stem cell (AD-SC) application on intestinal anastomosis in intestinal ischemic reperfusion injury on anastomotic leaks.

Materials and Methods: 30 Wistar Albino male rats, 10-12 weeks old, weighing 250-300 gr, were used in the study. The animals were randomly divided into 3 groups with 10 animals in each group. In all groups, the superior mesenteric artery was clamped and after ischemia was created, the clamp was opened and reperfusion was performed. After intestinal resection, anastomosis was performed in all groups. While nothing was given to one group, local stem cells were given to the anastomosis line to one group and systemic stem cells to the other group. At the end of day 7, burst pressure, blood hydroxyproline level and histopathological, evaluation were performed.

Results: When Their histopathology was examined, ischemic necrosis was found to be statistically significant only in the control group compared to the stem cell group ($p < 0,01$). When the vascular proliferation, inflammation, reepithelialization and collagen density were evaluated, it was statistically significant in the stem cell group (local and systemic) compared to the control group ($p < 0,01$, $p < 0,01$). When the stem cell groups were compared among themselves, ischemic necrosis was observed less in the systemically administered group, while vascular proliferation, reepithelialization, inflammation and collagen density were found to be statistically higher.

Conclusion: It was determined that the stem cell increased vascular proliferation, collagen density, reepithelialization and decreased ischemic necrosis in the anastomosis line. It was found that these effects were even more in the systemically applied stem cell group. It was concluded that the systemic stem cell had positive effects on ischemia and strengthened the anastomosis line.

Keywords: Ischemia reperfusion, stem cell, intestinal anastomosis

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kolon ameliyatlarında hem acil hem de elektif olarak bağırsak anastomozları sık olarak yapılmaktadır. Bu ameliyatlardan sonra en çok korkulan komplikasyon anastomoz kaçaklarıdır[1]. Anastomoz kaçağı sonrası kolon içeriği abdominal veya pelvik boşluğa sızarak apse oluşumuna, peritonite ve mortal olabilen sepsise neden olur. Anastomoz sonrası kaçak insidansı literatüre göre %3 ile %19 arasında iken kaçağa bağlı mortalite oranları %10 ile %20 arasındadır[2]. Anastomoz kaçağının nedeni bağırsakta iskemi, lokal enfeksiyon varlığı, anastomoz distalinde obstruksiyon, mezenter ve anastomoz hattında gerginlik, teknik hata gibi birçok faktöre bağlı olabilir[3].

Herhangi bir nedene bağlı olarak organ ve dokulara giden kanın azalması veya tamamıyla kesilmesi sonucunda beslenmenin bozulmasına iskemi denir. İskemiye maruz kalan dokunun bir süre oksijenden yoksun kalması ile doku hasarı ya da nekroz gelişir. İskemi sonrasında kan akımının yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. Bu durum iskeminin sebep olduğu hasarın genişlemesine sebep olur. Bu duruma da iskemi-reperfüzyon (İ-R) hasarı denir. İ-R hasarının yol açtığı lokal ve sistemik etkilerin; trombolitik tedavi, hemorajik ve resüsitasyon, major cerrahi girişimler, serebrovasküler hastalıklar, organ transplantasyonu, miyokard infarktüsü gibi durumlarda morbidite ve mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir[4].

Akut arteriyel oklüzyon (trombotik,embolik), venöz tromboz ya da mezenter vasküler yapılarda oklüzyon olmadan perfüzyondaki azalmaya bağlı bağırsaklarda kan akımının azalmasına intestinal iskemi denir[5]. İlerleyen tıp bilimine rağmen akut mezenter iskemi (AMİ) erken tanı konulması ve tedavisi zor olan, ölüm riski yüksek bir hastalıktır. AMİ gastrointestinal sistemde oluşan hastalıkların %1-2'sini meydana getirir ve ölüm riski %50-95 düzeylerindedir. Hastanın ameliyatı ilk 12 saat içinde yapılırsa sağkalım % 80 iken, 24 saat içerisinde yapılırsa % 50 civarındadır[6].

Kök hücre; kendini yenileyebilen ve bölünebilme yeteneği olan, özelleşmiş ve ihtiyaca göre farklılaşabilen hücrelere denir. Vücuttaki doku ve organları oluşturan ana hücreleri oluştururlar ve bu hücrelerin kendini yenileyebilme, yeniden oluşturma

ve yerine koyma amacı ile kullanılmaları hedeflenmiştir. Yağ dokusundan elde edilen hücreler adipoz doku kaynaklı kök hücreler (AD-SC) olarak isimlendirilmiştir. AD-SC apoptozu önlemek, inflamasyonu düzenlemek, iskemik dokulara kan akışını sağlamak, hasar görmüş doku rejenerasyonuna aracılık ederler[7].

Birçok çalışmada kök hücrelerin terapötik anjiogenez yapıcı etkileri gösterilmiştir[8]. Yapılan bir sistematik derlemede kolon anastomozuna kök hücre uygulamasının hem anjiogenezi hem de anastomoz kalitesini arttırdığı gösterilmiştir[9].

Bu çalışma ile intestinal iskemik reperfüzyon hasarında bağırsak anastomozuna adipoz doku kaynaklı kök hücre (AD-SC) uygulamasının anastomoz kaçaklarına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

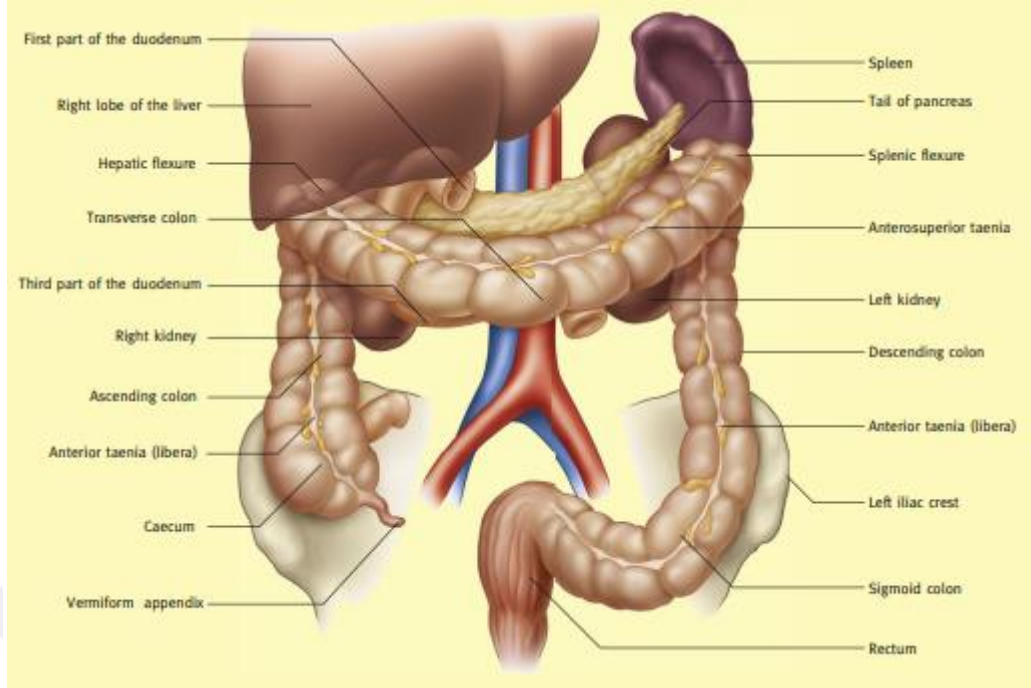
2.1. ANATOMİ

2.1.1. Kolon Anatomisi

Kolon ileoçekal valvden başlayıp anal verge kadar devam eden, yaklaşık 150 cm uzunluğunda tübüler yapıda bir organdır. Kolonun bölümleri; apendiks ve çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanaldır[10]. Bu bölümlerden sigmoid ve transvers kolon intraperitoneal iken, rektumun 1/3 distal kısmı tamamı ile retroperitonealde bulunur [11] (Şekil 1).

Çekum, ileumun bitiminde yer alan ileoçekal valvin alt kısmında yer alan kalın bağırsağın başlangıç kısmıdır. Kese şeklinde yapısı ile kalın bağırsağın lümeni en geniş ve duvarı en ince bölümüdür. Tamamen peritonla örtülü olan çekumun mezosu kısadır ve bu durum hareketliliğini sınırlar. Ortalama genişliği 7.5 cm, uzunluğu 6 cm kadardır[12].

Appendiks ileoçekal valvin 2-3 cm altında çekumun posteromedial kısmında retroçekal (%85) yerleşimli bir organdır. Boyutları ve lokasyonu oldukça fazla varyasyon gösterir. Ortalama uzunluğu 9 cm olan appendiksin terminal ileum mezosunun arka kısmının uzantısı olan üçgen şeklinde bir mezoappendiksi vardır[12].



Şekil 1. Kolon anatomisi [13]

Çıkan kolon yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır ve karın boşluğunun sağ tarafında çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt kısmına kadar uzanır. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülü olup sekonder retroperitoneal bir organdır. Arka yüzünde embriyolojik mezokolon artığının posterior pariyetal peritonla birleşmesi sonucu oluşan gevşek bağ dokusu toldt fasyasını oluşturur. Hemikolektomi operasyonlarında disseksiyon alanını oluşturur[12].

Transvers kolon hepatic fleksura ve splenic fleksura arasında uzanan, 45-50 cm uzunluğunda intraperitoneal kolon kısmıdır. Her iki fleksura kısmında sabit aradaki kısım oldukça mobildir. Ön üst kısmı omentumun arka yaprakları oluşturur. Mezokolonu iki fleksura arasında yer alır ve oldukça uzundur. Splenic fleksura hepatic fleksuraya göre daha yukarıda ve daha derinde olup daha keskin bir açı yapmaktadır[12].

İnen kolon splenic fleksuradan krsta iliaka seviyesine uzanan 25-30 cm uzunluğunda kolon bölümüdür. Çıkan kolon gibi sekonder retroperitonealdir. Ön ve her iki yan kenarı peritonla örtülü, arka yüzü peritonsuzdur. Sol parakolik oluktaki peritoneal katlantı toldun beyaz çizgisini oluşturur[12].

Sigmoid kolon pelvis girişinde başlar, sakral 3. vertebra seviyesinde rektumun başlangıcına kadar uzanır. Kalın bağırsağın en dar yerini oluşturur ve uzunluğu 25-40 cm arasında değişir. Tamamı intraperitoneal yerleşimli olan sigmoid kolonun mezosunun kök kısmı ters V şeklinde olup pelvis duvarına tutunur. V 'nin kolları arasında kalan kısım intersigmoid boşluk adını alır ve sol üreter buradan geçer[12].

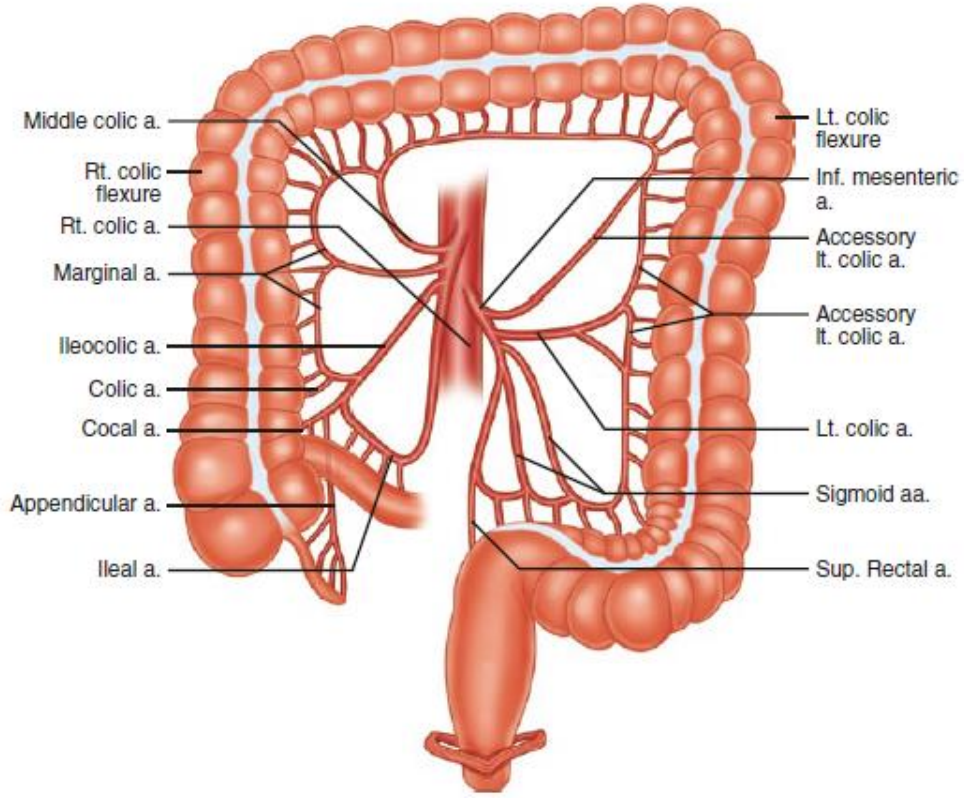
Rektum kolonun son kısmıdır. Anatomik ve fizyopatolojik olarak kolondan ayrı değerlendirilmektedir. Yaklaşık uzunluğu 15 cm olup alt, orta ve üst rektum olmak üzere üç bölümdür. Üst 1/3' lük kısmının anterior ve lateral yüzeyleri ile orta 1/3' lük kısmının anterior yüzeyinin bir kısmı intraperitoneal fakat geri kalan çoğu kısmı subperitonealdir. Sakral 3. vertebra'nın anteriorunda rektosigmoid bileşken sonra tenia koliler birleşerek longitudinal düz kas tabakasına dönüşürler. Appendiks epiploikalarının olmayışı ve mukozal/submukozal rektal katlantıları kolondan ayırt edici diğer özelliklerdir. Bu katlantılar hauston valvleri olarak da bilinir[14].

Anal kanal anorektal halkadan başlar anokutanöz çizgiye kadar devam eder. Ortalama uzunluğu 4 cm'dir. Anorektal halkadan başlayıp distalde anokutanöz çizgide sonlanan bu kısma cerrahi anal kanal denir[15].

2.1.2. Kolonun Arteryel Beslenmesi

Gastrointestinal sistemin anatomik kan dolaşımını anlamada embriyolojik gelişimi hakkındaki bilgiler mükemmel bir temel sağlamaktadır. Çölyak arter ön bağırsağı, superior mezenterik arter (SMA) orta bağırsağı, inferior mezenterik arter (İMA) arka bağırsağı besler. Transvers kolonun distal kısmına kadar SMA'dan beslenirken splenik fleksura bölgesinden itibaren İMA'dan beslenir.

İnce bağırsağın tamamını SMA besler. SMA' dan 12 jejunal ve 20 ileal dal sol tarafa ayrılırken 3 ana kolonik dal sağa ayrılır. Terminal ileum bunların en sabit olanıdır ve terminal ileum, çekum ve appendiksi besler. Sağ kolik arter çıkan kolon ve hepatik fleksurayı besler ve %2-18 arasında değişen oranlarda olmayabilir. Orta kolik arter SMA'nın proksimal dalı olup genellikle proksimal ve distal transvers kolonu besleyen sağ ve sol dalları vardır.



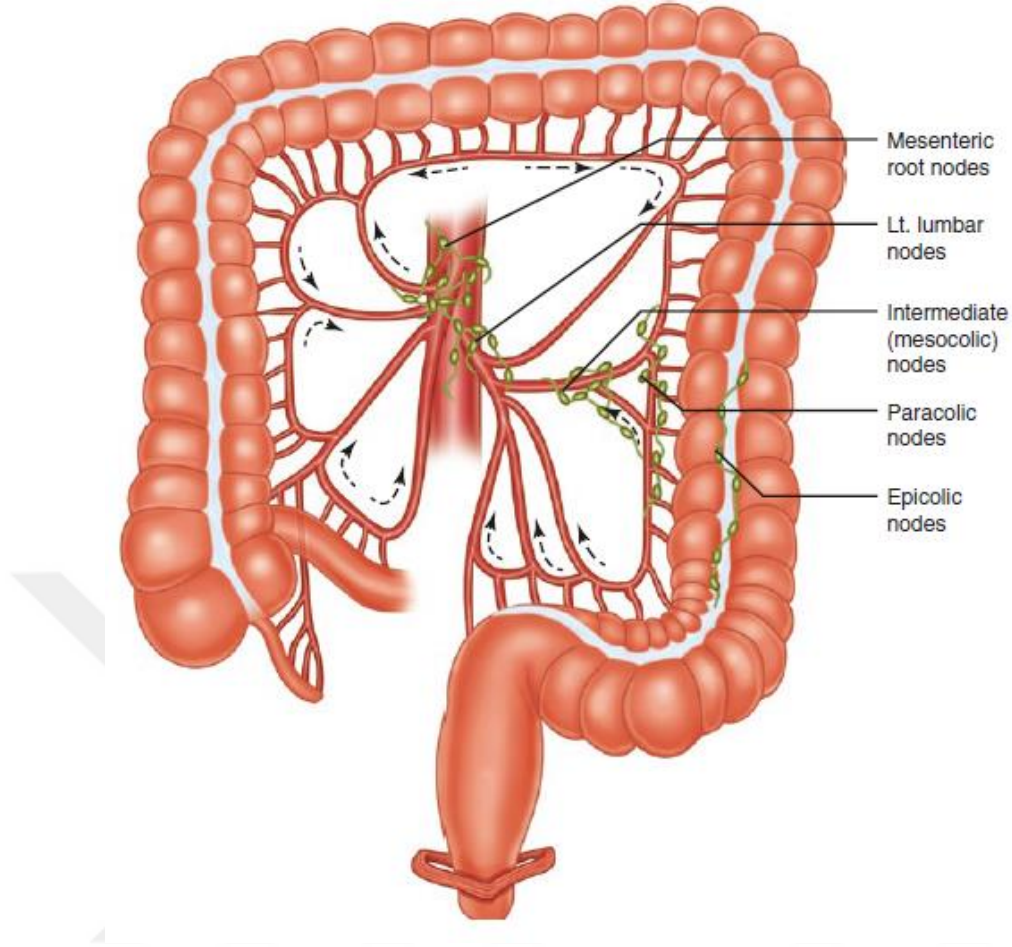
Şekil 2. Kolonun arteriyel beslenmesi [16]

İMA aortik bifurkasyonun yaklaşık 3 cm yukarısında L2-L3 düzeyinde aortadan çıkar. Sol kolik arter transvers kolonun distalini ve inen kolonun beslenmesini sağlayan en proksimal dalıdır. Sol kolik arterle 2-6 sigmoid dal kollateralize olur ve sigmoid kolona kan sağlayan bir ark oluşturup marjinal artere katkıda bulunur. İMA mezorektum içinde rektumun arkasında seyreden ,dallanan ve rektal submukozaya giren üst rektal arterde sonlanır (Şekil 2).

SMA ve İMA'ın proksimal dallarını birleştiren kollateral artere riolan arkı denir. Dolambaçlı seyreden mezenter arter (meandering mezenterik arter) olarak da bilinir ve büyüklüğü oldukça değişkendir[17].

2.1.3. Kolonun Venöz Drenajı

Kolonun venleri arterleri ile benzerlik gösterir. Transvers kolonun proksimal kısmı,çıkan kolon ve çekumun venöz yapıları birleşerek superior mezenterik veni (SMV) oluşturur. Transvers kolonun distal kısmı, sigmoid ve inen kolonun venöz



Şekil 4.Kolonun lenfatikleri [16].

2.1.5. Kolon İnnervasyonu

Kolonun sempatik ve parasempatik innervasyonu mevcuttur. Sempatik sinirler T6-T12 'den sağ ve transvers kolonu innerve ederken, L1-L3 ile sol kolon ve rektum innervasyonunu sağlar. Sağ kolon ve transvers kolonun parasempatik innervasyonun nervus vagus sağlarken sol kolon ve rektumun parasempatik innervasyonunu S2-S4 'ten kaynaklanan nervus erigentes sağlar[18].

2.2. YARA İYİLEŞMESİ

Anatomik ve fonksiyonel olarak doku bütünlüğünün bozulmasına yara denir[2]. Travma ile başlayan, biyokimyasal ve hücrel olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasına ise yara iyileşmesi denir. Yara iyileşmesinin amacı dokunun iyi

oksijenlenmesini ve beslenmesini sağlamaktır[19]. Yara iyileşmesinde; sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve bazı bileşiklerin salgılanması hasarın oluşması ile hemen başlar[20]. Yaranın iyileşmesini birçok faktör etkiler. Yaranın iyileşmesi ,altta yatan yaralanmanın tipi, hücresele olaylar, inflamasyon, anjiogenez, fibroplazi, yara epitelizasyonu ve matriksin yeniden şekillenmesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu etmenler anormal iyileşme sürecinin olup olmadığını, fizyolojik olarak iyileşmenin gerçekleştiğini saptamak için bir araya gelir. Yara iyileşmesinin temel prensibi etkilenen bölgenin yeterli beslenme ve oksijenizasyonunu sağlamaktır. Böylece dokuda fonksiyonel ve anatomik bütünlüğü koruyarak uygun beslenmeyi sağlar[21]. Yara iyileşmesinde fibroblastlar, endotelial hücreler, keratinositler, makrofajlar ve trombositler gibi hücreler uyumlu bir şekilde çalışır[22] (Şekil 5).

Yara iyileşmesinde 4 basamak bulunmaktadır:

- I. Hemostaz fazı: İyileşmenin başlaması için hemostaz şarttır. Yarayı fazla kanamadan ve enfeksiyondan korur.
- II. İnflamasyon fazı: Yaranın oluşmasından 4-6 güne kadar devam eder ve iki basamakta incelenir.
 - a) Erken inflamatuvar faz: Bu dönemde nötrofil işlevleri baskındır.
 - b) Geç inflamatuvar faz: Bu dönemde makrofaj işlevleri baskındır.
- III. Proliferasyon fazı: 4 gün-2 hafta sürer. Granülasyon dokusu gelişmesi ile epitelizasyon tamamlanır. Büyüme faktörleri ve sitokinler bu fazda rol oynar.
- IV. Remodeling fazı: Bir yıl sürebilir. Fazlar arasında net bir ayrım yoktur[23].



Şekil 5. Yara iyileşmesi evrelerinde görev alan hücreler ve ard arda gelişen aktiviteleri [23].

2.2.1. Hemostaz Fazı

Kanamayı durdurmak için vücudun verdiği ilk tepkiye hemostaz denir. Hasarlı bölgede bulunan damar düz kaslarını kasarak arteriyel kan akışını azaltır. Bu vazokonstrüksiyonla beraber kan akımında azalma sonucu hipoksi gelişir. Bunun sonucunda adenozin, nitrik oksit ve metabolitler refleks vazodilatasyona sebep olarak arteriyel damarların gevşemesine sebep olur. Aynı anda histamin de mast hücrelerinden salınarak vazodilatasyon yapar ve vasküler permeabilityyi artırır. Böylelikle enflamatuar hücrelerin yara bölgesindeki ekstrasellüler alana girişi kolaylaşır. Yeni oluşan yaraların neden kızamık, sıcak ve şişkin olduğunu bu durum açıklamaktadır. Daha çok kan kaybını önlemek için bir dizi süreçle trombus oluşumu gerçekleşir. Trombositler bu süreçte çeşitli büyüme faktörleri de salgılayarak yara iyileşmesinde rol oynar. Bu büyüme faktörleri ve işlevleri tablo 1’de verilmiştir[24].

Tablo 1. Yara iyileşmesinde bazı büyüme faktörlerinin yeri[24].

Büyüme Faktörleri	Salındığı Yer	Fonksiyonu
TGF- α	Makrofaj Trombosit	Granülasyon dokusu oluşumu Fibroblast ve endotel hücrelerin proliferasyonunun uyarılması
TGF- β	Trombosit Makrofaj Nötrofil Fibroblast	Kemotaksi Anjiyojenezin uyarılması Fibroblast ve miyofibrillerin farklılaşması Kollojen matriks yapımı Yara kontraksiyonu Diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması
VEGF	Trombosit Nötrofil Keratinosit	Neovaskülarizasyon ve anjiyojenezin stimülasyonu
PDGF	Trombosit Endotel hücreleri Fibroblast Makrofaj	Kemotaksi Fibroblast proliferasyonu Kollojen depozisyonu
TNF- α	Trombosit	Kemotaksi NO salınımı Diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması
Lökotrienler	Trombosit Lökosit	Kemotaksi Vasküler permabilite artışı Lökosit adezyonu
Tramboksan A2	Trombosit	Trombosit agregasyonu Vazokonstriksiyon
İnterlökin - 1	Trombosit Endotel hücre Lenfosit	Kemotaksi
Serotonin	Trombosit	Kemotaksi Vazokonstriksiyon Trombosit agregasyonu Vasküler permabilite artışı

2.2.2. İnflamasyon Fazı

Temel amacı enfeksiyonu önlemek olan bu fazda; Nötrofiller ilk 48 saatte yara dokusuna gelerek bakterileri fagositozla etkisiz hale getirir. Bu esnada SOR meydana gelir. 48-72 saatler arasında makrofajlar zirve yapar. Makrofajlar aynı zamanda epidermal büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü beta gibi granülasyon ve anjiogenez oluşumunda rol oynayan büyüme faktörlerinin kaynağını oluşturur. Lenfositler yara bölgesine 72 saat sonra gelerek kollajen yapımında ve ekstrasellüler matriks sentezinde rol oynar. Farklı hücre tiplerinin yara iyileşmesindeki rolü tablo 2’de özetlenmiştir. İnflamasyon süreci bakterilerin ve aşırı debrisin temizliği sağlanıncaya kadar devam eder. Ancak bu süreç fazla uzarsa doku

hasarı ve proliferasyonun gecikmesine neden olarak kronik yara oluşumuna yol açar[24].

Tablo 2. Bazı hücrelerin yara iyileşmesindeki rolü[24].

Hücre Tipi	Aktivite Zamanı	Fonkiyon
Trombosit	Saniyeler içinde	Trombus oluşumu Koagülasyon sürecinin aktivasyonu İnflamatuar medyatörlerin salınımı
Fibroblast	120 saat	Granülasyon dokusu oluşumu Kollojen sentezi Ekstraselüler matriks komponentlerinin üretimi Proteaz ve inflamatuvar medyatörlerin salınımı
Nötrofiller	24 saatte pik seviyesine ulaşır	Yara debrimanı Bakterilerin fagositozu Protolitik enzimlerin salınımı ROS üretimi Vasküler permabilite artışı
Lenfositler	72-120 saat	Kollojen depoziyonu Proliferasyon fazının düzenlenmesi

2.2.3. Proliferasyon Fazı

Proliferasyon fazı 3. günde başlar ve 3 haftaya kadar devam eder. Bu faz epitelyum hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. Proliferasyon fazının başarılı bir şekilde tamamlanması için inflamatuvar fazda salınan sitokinler ve büyüme faktörlerine ihtiyaç vardır. Bu fazda mikrodolaşım sağlanarak geçirgen bir bariyer oluşturulur ve böylece doku oksijenizasyonu sağlanarak artan metabolik yanıtı cevap verilir. İnflamatuar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörlerine karşı fibroblastlar, hücre dışı matriks ve Tip III kollajen sentezlemeye başlamaktadır. Yaranın gerilmeye karşı direncini hızla arttıran kollajen birikimidir. Epitelyum hücreleri yaranın üzerinde yeni bir yüzey oluşturmaktadır ve epitel kenarları birleştiğinde proliferasyon durmaktadır[25].

2.2.4. Remodeling Fazı

Bu evre sentez edilen kollajenin yeniden düzenlenmesi ile karakterizedir. Bu fazda inflamatuvar hücreler giderek azalır, kollajen yapım ve yıkımı arasında bir denge oluşur. Erken dönem de matriks yapısı tip 3 kollajen tarafından oluşurken asıl matriks iskeleti tip 1 kollajen tarafından oluşur. Remodeling fazı 21 günden 2 yıla kadar devam eder[26].

2.3. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Lokal faktörler

1-Doku Kan Akımı (Oksijenizasyon): Yara iyileşmesinde en önemli faktördür. Oksijenizasyonu iyi olan yaralar daha çabuk iyileşmektedir. Vasküleritesi zayıf olan tendonlarda iyileşme süreci daha uzundur.

2-Enfeksiyon

3-Yara yerinde hematoma ve seroma gelişimi: Yara yerinde enfeksiyonu arttırdığı için iyileşmeyi geciktirir.

4-Yabancı cisimler

5-Nekrotik doku

6-Çok baskılı yara pansumanı: Yaranın kanlanması ve oksijenizasyonunu bozduğu için yara iyileştirmesini geciktirir.

7-Cerrahi teknik: Çok sık suture koyma, suturen sıkı bağlanması, aşırı suture gerginliği yara oksijenizasyonunu bozarak yara iyileşmesini geciktirir.

8-Lokal steroid kullanımı

9-Doku ödemi

10-Radyoterapi[27].

Sistemik faktörler

1- Yaş: Yaşın artması ile ek hastalık oranı artar ve ilerlemiş yaşta matriks protein yapımı azalır. Özellikle 70 yaş üstünde yara iyileşmesi kötüdür.

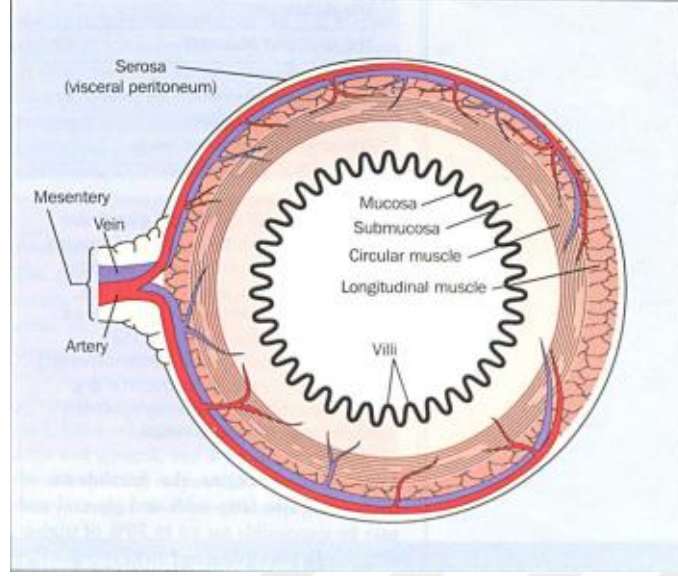
2- Anemi

- 3- Beslenme: Beslenme major cerrahilerde artan metabolizma hızı için önemlidir. Hipoalbuminemi varlığı yara ayrışma riskini artırır. C vitamini, çinko, bakır, mg yara iyileşmesinde önemli role sahiptir.
- 4- Steroidler: Steroidler inflamatuvar cevabı bozarlar, kollajen yıkımını arttırmaları, epitelizasyonu bozarlar, böylece yara iyileşmesini geciktirirler.
- 5- Sepsis
- 6- Sitotoksik ilaçlar: Özellikle methotrexate, 5-Florourasil, siklofosfamid fibroblast çoğalmasını inhibe ederek kollajen sentezini bozarlar.
- 7- Diyabetes melitus: Kontrolsüz diyabette inflamasyon, anjiogenez, kollajen sentezi bozularak yara iyileşmesi gecikir. Diyabetin anjiyopati ve nöropatik etkileri yara yeri kan akımını olumsuz etkiler
- 8- Üremi: Kollajen sentezini bozar.
- 9- Ağrı: Postop adrenal ve nöradrenalin deşarjı yaparak vazokonstriksiyona neden olur.
- 10- Konnektif doku bozukluğu yapan genetik hastalıklar[27].

2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi bütün dokularda birbirine benzer olmasına rağmen gastrointestinal sistemde bazı farklılıklar mevcuttur. Bağırsakta kollejen sentezi fibroblastlar dışında düz kas hücrelerinde de sentezlenir. Ayrıca bağırsaktaki fibroblast sentez mekanizması cilttekenden farklıdır. Bağırsaktaki gerilme kuvveti cilttekine göre daha hızlı oluşmaktadır. Gastrointestinal sistemde lümende mikroorganizmanın fazla olması, seroza hattının güçlü olması, midenin damarsal yapısının iyi olması gibi birçok farklı özellikler vardır.

Gastrointestinal sistem lümenli organlardan oluşur ve çok tabakalı bir yapısı mevcuttur. En iç tabakasında mukoza epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza tabakası vardır. Submukozada damarlar ve konnektif dokular vardır ve bağırsak duvar bütünlüğünü ve asıl gücünü oluşturan tabaka budur. Kollajenin büyük bir kısmını bu tabaka içerir ve yara iyileşmesinde en etkin tabakadır. Muskularis propria submukozanın üzerinde bulunur. En dış tabakayı ise seroza oluşturur (Şekil 6).



Şekil 6. Kolon histolojisi [28].

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi normal yara iyileşmesindeki gibi inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma fazlarını içerir. Yaralanma sırasında ilk vazokonstriksiyon sonrasında ise vazodilatasyon oluşur. Vazoaktif maddelerin salınması ve geçirgenliğin artışı ile inflamasyon başlar. Nötrofiller 3 saat sonra inflamasyon bölgesine gelir ve 12-24 saatte maksimuma ulaşır. Sonrasında fibroblastlar ve makrofajlar gelir. Makrofajlar inflamasyonu kontrol eder iken düz kas hücreleri de fibroblastların proliferasyonunu, kollajen sentezini ve neovaskülarizasyonu uyarır. Kollajen sentezi ile beraber proliferasyon fazına geçiş başlar. Anastomotik uçları birbirine tutturarak ve asıl mekanik gücü sağlayan tabaka submukozadır. Submukozada sentezlenen kollajen fibrilleri iki dudak arasında köprü kurar ve bu kollajen köprülerinin artması ile 7 ile 14. günlerde sütürlerin anlamı kalmaz. Olgunlaşma evresi ile kollajen fibrillerindeki çapraz bağlar artar ve yara hücrel bir hale gelir. Kapillerin bir kısmı kapanır, granülasyon dokusu yerini skar dokusu alır. Kolon anastomozlarının mekanik dayanıklılığı normal dokunun %45'ine 14 günde ulaşırken, %75'ine ise 4. ayda ulaşır[29].

Mide ile ince bağırsaklarda kanlanma fazla bakteri kolonizasyonu az olduğu için rezeksiyon anastomoz yapıldığında anastomoz sağlamlılığı daha iyidir. Özofagus ve kolonda ise kanlanma daha az ve kolonizasyon fazla olduğu için ince bağırsak ve mideye göre kaçak oranı daha fazladır. Kolondaki yüksek bakteri oranı kollajen sentezini geciktirir ve kollajenaz etkisini artırır[30].

2.5. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİ

Gastrointestinal sistem cerrahisinden sonra görülen anastomoz kaçakları ve yapışıklıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir[31]. Anastomoz kaçakları hastanede yatış süresini uzatır,maliyeti arttırır, morbidite ve mortaliteyi arttırır. Literatürde kaçak oranları %1-30 arasında değişmekle birlikte deneyimli kolorektal cerrahların yaptığı ameliyatlarda bu oran %3-6 arasında değişmektedir. Kolorektal cerrahi sonrası görülen ölümlerin üçte birinden anastomoz kaçakları sorumludur[32].

Kolon anastomoz kaçaklarını önlemek için birçok fiziksel ve mekanik yöntemler kullanılmıştır. Değişik ilaç denemeleri, anjiogenez mekanizmalarını inceleme, farklı bağırsak temizlik yöntemleri, yeni cerrahi teknikler bunlardan bazılarıdır. Kolon anastomozunda kan akımının iyi olması ve oksijenizasyonun fazla olması kaçakların önlenmesi açısından çok önemlidir[33].

Kolon anastomozunun iyileşmesinde lokal ve sistemik olarak birçok faktör etkilidir[33] (Tablo 3).

Tablo 3. Kolon anastomozunun iyileşmesinde lokal ve sistemik faktörler [33]

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

2.6. ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Anastomoz iyileşmesinin değerlendirilmesinde histopatolojik, biyokimyasal ve mekanik yöntemler kullanılmaktadır[34].

2.6.1. Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

Patlama basıncı: Patlama basıncının ölçümü bir bağırsak duvarı segmentinin sızıntı oluşuna kadar gaz veya sıvı ile şişirilmesi ile hesaplanır. Sızıntının meydana geldiği basınç patlama basıncı olarak alınır[35]. Cerrahi sonrası 3-4. günlerde en düşük değerdedir. Bu yüzden anastomozlarda kaçaklar en çok bu dönemde görülür. Cerrahiden sonra 7. günde cerrahi öncesi düzeyine ulaşır. Bu sebeple iyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesinde 7.gün en uygun zamandır[36].

Kopma Direnci (Ayrılma Kuvveti): Bağırsak ansı anastomoz hattını kapsayacak şekilde uzunlamasına kesilir. Hazırlanan bağırsağın iki ucuna kuvvet uygulanır ve kopmanın gerçekleştiği basınç değeri ölçülür[37].

2.6.2. Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri

Kollajen anastomoz hattını değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Dokuda kollajen yoğunluğunu ölçmek için bir aminoasit olan hidroksiprolin düzeyi bakılır. Kollajen yoğunluğu birinci günde en düşük seviyesinde olur. En kritik dönem anastomoz için bu dönemdir[38].

2.6.3. Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

İskemik nekroz, reepitelizasyon, vasküler proliferasyon, inflamasyon ve kollajen yoğunluğu semikantitatif olarak belirlenmiş ve çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

İskemik nekrozun çok olması durumunda iyileşme zayıf olarak değerlendirilir[39].

2.6.4. Radyoaktif İşaretleme Yöntemleri

Dokuların yenilenmesinde bazı radyoaktif maddelerle yapılan çalışmalar mevcuttur. Fibroblastlar işaretlenerek (timidin C14 ve H3 ile) anastomotik fibroblastik aktivite sayısal olarak değerlendirilebilir. Hidroksiprolin düzeyi ve kollajen sentez yüzdesi de belirlenebilmektedir[40].

2.6.5. Diğer Değerlendirme Yöntemleri

Anastomoz hattındaki yara iyileşmesini değerlendirmek için lokal ısı ölçümleri, doppler ultrasonografi, mikroanjiyografi, flörsan ile boyama gibi yöntemler de kullanılmaktadır[37].

2.7. İSKEMİ-REPERFÜZYON (İ/R)

Hipoksi aerobik oksidatif solunumu etkileyerek hücre zedelenme ve ölümüne neden olur. İskemi, arteryel ya da venöz kan akımının bozukluğuna bağlı olarak dokuda ve organda yetersiz perfüzyonun olmasıdır ve hipoksinin en önemli nedenidir. Reperfüzyon, beslenmesi bozulan dokunun veya organların tekrardan kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. Reperfüzyon hasarı ise, tekrar kanlanmanın olması sonucunda ortaya çıkan hasara denir. Reperfüzyon hasarında birçok faktör rol alır ama en önemli faktör SOR'dur[41]. Reperfüzyon hasarında zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit moleküller sensitivitesi en yüksek hücrel yapılarıdır[42].

İskemi sonrası uzak organlarda şiddetli inflamatuvar yanıt olabilir. İskemi reperfüzyon, kardiyovasküler sistemde ve akciğerlerde gözlenir ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) ve multiple organ disfonksiyon sendromunun (MODS) gelişmesine sebep olabilir. SIRS ve MODS yoğun bakımlarda % 30-40 mortal seyretmektedir[43].

İskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarının fizyopatolojisi ile ilgili olarak farklı etkenler bildirilmiştir. Bu etkenler hücrel, humoral ve birbiriyle ilişkili karmaşık olaylar dizisidir.

Özellikle; SOR

Polimorf nüveli lökositler (PMNL)

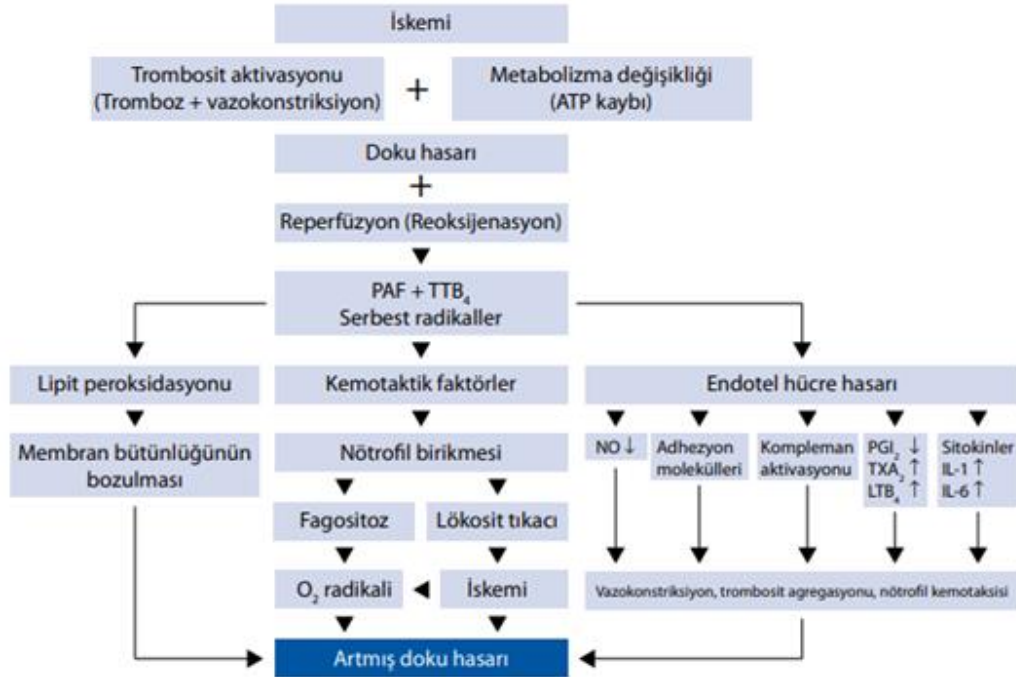
Kompleman sistemi

Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır[44].

Serbest oksijen radikalleri

Oksijen hayat için vazgeçilmezdir. Oksijen enerji üretimi için kullanılır ve bu enerji kullanımı sırasında mitokondri sürekli SOR'lerini oluşturur. Enerji üretimi sonucunda oluşan bu serbest radikaller proteinlerin, lipitlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir[45].

İskemi ve reperfüzyon sırasında çeşitli tepkimeler olur ve bu tepkimelerin sonucunda fazla miktarda SOR oluşarak oksidatif strese sebep olur. SOR'leri İ/R hasarının fizyopatolojisinde önemli bir role sahiptirler. İskemi sırasında daha az oranda SOR'İ oluşmaktayken reperfüzyon esnasında dokunun yeniden oksijenlenmesi ile daha büyük oranda serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar da lipit peroksidasyonu yaparak hasarı arttırmaktadır[46] (Şekil 7).



Şekil 7. İ/R hasarında rol alan olaylar dizisi [44].

Polimorf nüveli lökositler (PMNL)

PMNL ile endotel hücre ilişkisi iskemi reperfüzyon sırasında mikrovasküler hasarda önemli rol oynamaktadır. PMNL'ler de endotel hücreleri gibi SOR üretirler. İ/R hasarında PMNL 'in rolu ile ilgili çeşitli mekanizmalar vardır; SOR salınması, mikrovasküler tıkanıklık, sitotoksik enzim salınması, vasküler geçirgenlikte artış, sitokin salınımında artışlar bunlardan bazılarıdır[47].

Kompleman sistemi

Klasik ve alternatif yol ile bu ikisinin birleşmesi sonucunda oluşan terminal yol kompleman sistemini oluşturur. Kompleman sistem plazmada inaktif bulunan enzimlerin kademeli şekilde aktive olduğu bir yoldur. Bu yolda oluşan proteinler inflamasyon bölgelerinde vasküler permeabilite artışı, vazodilatasyon ve fagositlerin endotele yapışmasını uyaran etkiler gösterir[48].

İskemi sırasında kan akımının kesilmesine bağlı ilk değişiklik endotel hücrelerinde olur. Endotel hücre membranı kapiller lümene doğru parmaklı çıkıntılar ve sitoplazmaya doğru boşluklar oluşturur. İskeminin uzaması ile beraber endotelial veziküllerde artış oluşur. Bu olaylar sonucunda endotelde ödem oluşur[49].

Endotel hücreleri

Endotelial hücreler hem soğuk hem de sıcak iskemiyeye karşı çok duyarlıdır. Bu yüzden ilk olarak endotelial hücreler iskemi reperfüzyon sırasındaki hasara maruz kalırlar. Buna ilaveten iskemi reperfüzyon vazokonstriksiyon ve yanında hipoksi tarafından düzenlenen vazoaktif genlerin ekspresyonu gibi bir dizi endotelial bağımlı etkilere sebep olur.[50].

2.8. İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON

Bağırsak iskemisi yaşamı tehdit eden bir problemdir. Tanı ve tedavideki gecikme morbidite ve mortaliteyi artırır[51].

Bağırsak iskemisi klinik olarak 3 grupta sınıflandırılır. Bunlar akut mezenterik iskemi (AMİ), kronik mezenterik iskemi (intestinal anjina), kolonik iskemi (iskemik kolit). AMİ izole bir klinik durum değil, akut mezenterik arteriyel emboli ve trombüs, mezenterik venöz trombüs ve tıkaçıcı olmayan mezenterik

iskemi (NOMİ) dahil olmak üzere bir hastalıklar kompleksidir. Bu hastalıklar kan perfüzyonunun bakteriyel translokasyon ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun neden olduğu hastalıklar bütünüdür. Reperfüzyon hasarı AMİ' de mikrosirkülasyonun iskemik hasarını şiddetlendirir[52].

Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine göre kolon daha az kanlanır. Bu yüzden iskemiye daha duyarlıdır[53].

Bağırsak iskemisinde ilk olarak mukozada kapiller geçirgenlik artar. İskemi süresi uzadığında mukozal geçirgenlik artar ve epitelyum hücre hasarı oluşur. Artan epitelyum hasarı doku bütünlüğünün bozulmasına neden olur[54].

Bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde intestinal iskemi reperfüzyon ortak yoldur ve çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme yol açabilir[55].

AMİ mezenterik kan akışını yeniden sağlamak ve bağırsak nekrozunu ve hasta ölümünü engellemek için erken tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. AMİ'nin altındaki sebepler çeşitlidir ve modern tedavi modalitelerine rağmen tanısı zordur. AMİ'nin genel mortalitesi % 60 ile %80 arasındadır[56].

Akut karın ile gelen hastaların %1'inde AMİ görülürken, 70 yaş üzeri hastalarda bu oran % 10'lara çıkmaktadır. Kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, arteriyel hipertansiyon, periferik arter tıkanıklığı predispozan faktörlerdir[57].

2.9. KÖK HÜCRE

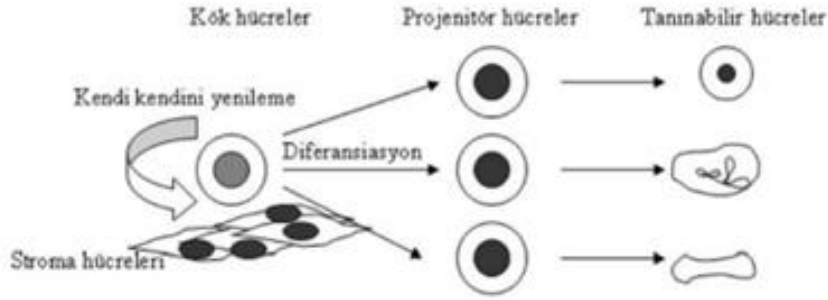
Kök hücre ile ilgili çalışmalar, 1960'larda hemapoetik kök hücrelerin keşfedilmesi ile başlamıştır. Bu çalışmaların olumlu sonuçları ile gelişerek günümüze gelmiştir[58].

Kök hücreler vücudumuzdaki bütün hücrelerin ana kaynağı, doku ve organların yapı taşıdır. Bu hücreler bölünebilme ve kendilerini yenileyebilme özelliklerine sahiptirler. Özelleşmiş hücrelere (kan hücresi, kas hücresi, sinir hücresi vb.) kaynaklık ederek hasarlanan dokuyu çoğaltıp eski fonksiyonunu geri kazandırır. İlk olarak 1960 yıllarında kemik iliği kök hücreleri ile kullanıma başlayan bu hücrelerin kullanım alanı genişleyerek devam etmektedir. Kök hücrenin

en sık kullanım amacı hasarlanmış ve işlevini kaybetmiş dokuyu tamir ederek eski fonksiyonlarını kazandırmaktır. Bunun için zarar görmüş dokuya yeterli sayıda ve kalitede hücrelerin aktarılması gerekir. Kök hücre uygulanan merkezlerde multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Bu merkezlerde embriyoloji, hücre biyolojisi, genetik bölümlerinin olması gerekir[59].

Kök hücreleri diğer hücrelerden farklı kılan iki temel özellik bulunmaktadır;

Yenilenebilme (rejenerasyon) ve bölünüp çoğalabilme (proliferasyon): Tekli olan hücrelerden elde edilen embriyonik kök hücrelerin 300-400 döngü boyunca çoğalabildikleri gösterilmiştir. Bu hücrelerin özelleşmediği ve kendilerini yenileyebilme özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Kromozomların uç kısmında bulunan ve "telomer " olarak adlandırılan DNA zinciri bu hücrelerin bölünme kapasitelerini belirler. Bu telomerlerin uzunluğu ne kadar fazla ise o kadar çok bölünebilir. Telomerin uzun olmasını sağlayan "telomeraz enzimi"dir. Farklılaşabilme: Memeli hayvanlar ve insanlardaki kök hücreleri birden çok hücre tipine farklılaşabilirler[60] (Şekil 8).



Şekil 8. Tanınabilir hücrelerin oluşum aşaması [61].

Kök hücreler farklılaşma yeteneklerine göre totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak isimlendirilirler[62].

Totipotent Kök Hücreler:

Embriyonik kök hücreler döllenenmeden hemen sonra üç germ tabakasının yanı sıra plasental hücreleri veya ekstra embriyonik dokuları oluşturma yeteneğini devam ettirirler ve totipotent olarak isimlendirilirler. Bu hücreler insanda bulunan

tüm hücrelere dönüşebilme özelliği taşırlar. Totipotent hücreler 300 hücreli bir yapı olan blastosisti oluşturur[61].

Pluripotent Kök Hücreler:

Pluripotent kök hücreler, embriyonun içindeki hücrelerden elde edilen embriyonik kök hücrelere denir. Bu hücreler organizmada bulunan tüm hücrelere farklılaşabilirler ve blastosisti oluştururlar. Blastosist safhasında bulunan bu hücreler üç germ tabakasına ayrılma ve kendi kendini yenileme yeteneğini korur. Ancak plasental hücreleri ve ekstra embriyonik dokuları oluşturmazlar[61].

Multipotent Kök Hücreler:

Multipotent kök hücreler sadece belirli hücreleri oluşturabilirler. Örneğin, sinir hücresi gibi ektoderm bir dokudan alınan multipotent kök hücreler sinir hücrelerini oluşturabilir, ancak kan hücrelerini (mezoderm) veya karaciğer hücreleri (endoderm) gibi farklı hücrelere farklılaşamazlar[61].

Oligopotent:

Birkaç hücreye farklılaşma yetenekleri vardır. Lenfoid ve miyeloid kök hücreler buna örnektir[63].

Unipotent Kök Hücreler:

Bu hücrelerin yalnızca tek hücre tipini oluşturma özellikleri vardır. Kas kök hücreleri buna örnektir[64].

Kök hücreler, elde edildikleri kaynağa göre embriyonal veya erişkin (postnatal) kök hücreler olarak sınıflandırılabilir[65].

Embriyonik olmayan kök hücreler kadavradan, fetal kök hücrelerinden, plasentadan, göbek kordonundan, yağ dokudan, kemik iliğinden, somatik kök hücrelerden veya son yıllarda farklılaştırma ile herhangi bir hücrenin kök hücre haline dönüştürülmesiyle oluşan hücrelerden elde edilebilmektedir[66].

Embriyonik kök hücreler (EKH)

Blastokist aşamasındaki embriyonun iç hücre kitlesinde yer alan üç germ tabakasının (mezoderm, endoderm, ektoderm) ve bu tabakalardan köken alan farklı hücreler bölünebilme yeteneği olan hücrelerdir. Bu hücreler sınırsız bölünebilme kapasitesindedirler ancak çoğalması için uygun in vitro ortama ihtiyaç vardır[62].

Embriyonik olmayan kök hücreler (yetişkin kök hücreler)

Multipotent özellikteki kök hücre sınıfına giren hematopoetik ve mezenkimal kök hücreler en çok çalışılan hücrelerdir. Kalp ve damar sistemi, kas ve iskelet sistemi, sinir sistemi, sindirim sistemi, epitelium doku, testis ve ovaryum kök hücreleri unipotent özellikte olup yetişkin kök hücre sınıfındadırlar[62].

2.9.1. Mezenkimal Kök Hücreler (MSC)

Fridenstein tarafından ilk defa fetal buzağı serumu kullanılarak 1976 yılında kemik iliği kültüründe üretilmiştir[67]. Mezenkimal kök hücreler; multipotent kök hücrelerdir ve fibroblast benzeri işi görünümündedirler. Bu hücreler mikroçevre ve sitokin desteği ile adiposit, osteoblast, kondrosit, glial hücrelere, hepatositlere, glomeruler hücrelere ve kas hücrelerine farklılaşabilirler[68].

MSC'ler en çok kemik iliğinde bulunur. Kemik iliği dışında kas dokusu, kemik/periost, diş pulpası, kordon kanı, karaciğer, lipoaspirasyon materyalleri, kordon stroması, plasenta, amniyon sıvısı, periferik kanda bulunmaktadır[69].

Mezenkimal kök hücrelerin plastik kültür kaplarına yapışabilme, fibroblast benzeri morfoloji gösterme, çok yönlü farklılaşma gösterme ve bazı yüzey işaretleri (CD105, CD73, CD90) taşımaları gibi ortak özellikleri vardır. Farklılaşma potansiyelleri köken aldığı doku tipine göre farklılık göstereceği için bir bölgenin tedavisi için o bölgeden alınan hücrelerin kullanılması daha doğru olacaktır. Bu hücreler in vitro çoğaltılabilirler ve kültürde farklılaşma ve proliferasyon özelliklerini kaybetmezler[70].

2.9.2. Mezenkimal Kök Hücrelerin Klinik Kullanım Açısından Avantajları

-Konnektif doku kökenli olmaları nedeni ile doku hücrelerinin gelişimine ve fonksiyonuna katkı sağlaması

-Farklılaşma yeteneklerinin fazla olması

-Hasarlı hücre ile füzyon

-Çözünebilen faktörleri salgılayarak hasar görmüş dokuda tamire katkı yapması

-Migrasyon gibi özelliklerinin olması sayesinde hasar görmüş dokuya ulaşabilmesi

-İmmünsüpresif/non-immünojenik olmaları

-Gen transferi kolaylığı ve dayanıklı olmaları nedeni ile gen tedavisi için uygun olması

-Bazı enzimler salgılayarak kalıtsal hastalıklardaki enzim defektlerinin yerine koyulabilme potansiyeli

Bu hücrelerin birçok avantajı olmasına rağmen klinik kullanım açısından bazı dezavantajları da mevcuttur. Sayılarının az olması nedeni ile kültür ortamında çoğaltılması haftalar sürebilir[71].

2.9.3. Kök Hücrelerin Potansiyel Kullanım Alanları

Mezenkimal kök hücreler kemik, kas, kıkırdak gibi farklı hücre tiplerine dönüşüm kapasitelerine sahiptirler. Bu hücreler aynı zamanda birçok büyüme faktörü ve sitokin de salgırlar ve bu nedenle immün baskılayıcı potansiyele de sahiptirler. Bu özellikleri nedeni ile klinik kullanıma uygunluğu ile ilgili 1990 dan beri çalışmalar devam etmektedir[72].

Hücre tabanlı tedavilerde insan embriyonik kök hücreleri %13, göbek kordonu kök hücreleri %10, fetal kök hücreler %2 ve erişkin (mezenkimal ve hematopoetik) kök hücreleri %75 oranında kullanılmaktadır[73].

Bir akut böbrek yetmezliği modelinde sisplatin ile tedavi edilen farelerde kemik iliği kaynaklı MSC'lerin enjeksiyonu ile hem böbrek fonksiyon bozukluğundan hem de tübüler hasardan korunduğu gösterilmiştir[74].

Başka bir çalışmada yine akut böbrek yetmezliği modelinde MSC ile tedavi edilen hayvanlarda 2. ve 3. günlerde daha iyi böbrek fonksiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. MSC'lerin infüzyonu böbrek fonksiyonlarının iyileşmesini hızlandırdığı ve hücrelerin enjeksiyondan sonra böbrek korteksinde yer aldığı bildirilmiştir[75].

Böbrek iskemisi olan bir modelde MSC'lerin intrakarotis uygulaması ile singenetik fibroblastlarla tedavi edilen hayvanlar karşılaştırıldı. MSC uygulanan hayvanlarda daha iyi böbrek fonksiyonu, daha düşük böbrek hasarı olduğu bildirilmiştir[76].

Yapılan bir çalışmada akut miyokard enfarktüsü geçiren 69 hastaya koroner damar yoluyla otolog kemik iliği MSC verilmiş ve ventrikül işlevlerinin arttığı görülmüştür[77].

Williams ve ark. 2011 yılında kronik iskemik kalp hastalığı olan sekiz hastaya miyokard içine otolog MSC verdi ve kasılabilirliğin arttığını, diyastol/sistol sonu hacimlerin küçüldüğünü gözlemlemişlerdir[78].

Li ve ark. 2015 yılında kronik total oklüzyon üzerine yaptıkları bir çalışmada 15 hastaya rastgele göbek kordonundan alınan MSC'leri verdiler ve hastaların enfarktüs alanlarında belirgin bir azalma saptadılar. Ayrıca ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirgin artış olduğunu gördüler[79].

Multiple skleroz hastalarında MSC uygulamasının remiyelinizasyon ve immünmodülasyon yoluyla nöronal hasarı önlediği gösterilmiştir[80].

Kök hücrenin fibrozis üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada kök hücrenin fibrozisi geriletmediği gösterilmiştir; bu çalışma ile kronik karaciğer hastalarında kök hücrenin fayda sağlama potansiyeli içermektedir[81].

Kronik nörodejeneratif hastalıklarında MSC uygulamaları ile trofik iyileşme sağlanabilmekte, endojen nöronlar, damarlar ve astrositler çeşitli nörotrofik faktörlerin salınmasıyla birlikte gelişebildiği bildirilmiştir[82].

Çeşitli kan hastalıkları ve lösemilerin tedavisinde kemik iliği nakillerinin yanı sıra kemik iliği kaynaklı MSC kullanımını da yaygındır[83].

Bazı metabolik ve bağışıklığın yetersiz olduğu hastalıklarda, plazma hücre bozukluklarında, çeşitli kan hastalıklarında MSC uygulamaları kullanılmaktadır[83].

Kemik iliği nakli yapıldıktan sonra genetik uyumun iyi olmaması nedeni ile alıcının verici greftini yabancı cisim gibi algılamasına ve onu yok etmek için saldırıya geçmesine Graft Versus Host hastalığı (GVHH) denir. Bu hastalığın tedavisinde ve proflaksisinde selektif immünoşüpresif özelliğinden dolayı klinik olarak en çok kemik iliği kaynaklı MSC kullanılmaktadır[84].

Park ve arkadaşları altı tane spinal kord hasarı bulunan hastanın hasar görmüş bölgesine kemik iliği kaynaklı MSC uygulamışlardır. Kök hücre uygulamasından sonra kısa sürede duyu hissetmede iyileşmeler ve uzun dönemde motor iyileşmeler saptamışlardır[85].

Başka bir çalışmada son dönem 13 adet Amyotrofik Lateral Skleroz hastasına medulla spinalis içerisine ve spinal kord çevresine yerleştirilen hücre depolayıcı sistemlere kök hücreler yerleştirilmiştir. Bu uygulama sonucunda postoperatif dönemde bütün hastalarda iyileşmeler tespit edilmiştir[86].

Hussain ve Theise ,bazı kök hücrelerin pankreasın beta hücrelerinde işlevi düzenleyici rol oynadığını bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada hasarlı fare pankreasına kemik iliği kaynaklı MSC uygulaması yapmışlar ve pankreasta rejenerasyonun arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile diyabet araştırmalarına ışık tutmuşlardır[87].

Deneysel bir hayvan modeli ile yapılan bir araştırmada debrütman yapılan bir alana neonatal verici ileumundan elde edilen kök hücre yerleştirilmiştir. Kök hücre implantasyonundan dört hafta bu alanda neomukoza geliştiği gözlemlenmiştir ve kök hücrelerin %36 oranında hasar görmüş alanda yuvalandığı tespit edilmiştir[88].

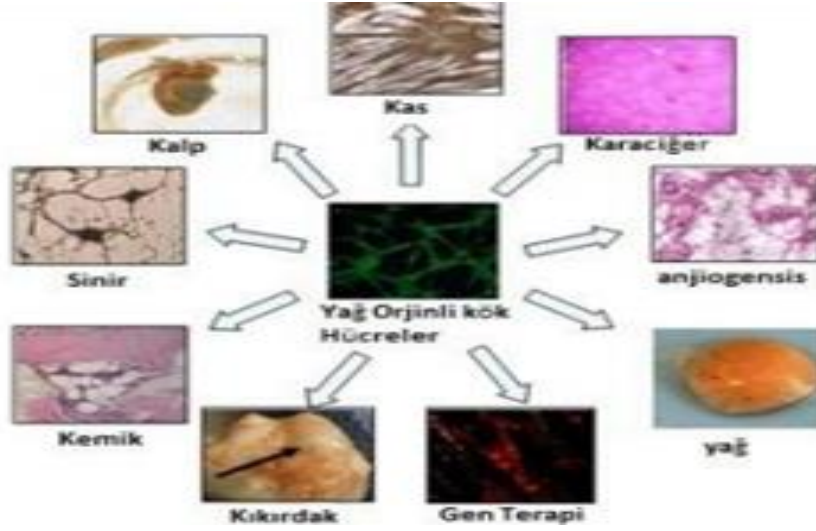
Deride meydana gelmiş hasarlarda ve akne nedeni ile oluşmuş yara izlerine otolog fibroblast hücre enjeksiyonunu uygulanmıştır. İşlem sonrası bu alanlarda kollajen yoğunluğunun ciltaltı ve ciltte arttığı bildirilmiştir[89].

İntestinal iskemi reperfüzyon hasarında lokal uygulanan kök hücrenin iskemik kolonun iyileşmesini hızlandırdığının yanısıra anastomoz sağlamlığını da arttırdığı gösterilmiştir[90].

2.9.4. Kök Hücre Kaynağı Olarak Adipoz Doku

MSC'yi kemik iliğinden elde etmek invaziv bir işlem olmasının yanında elde edilen hücre sayısı da azdır. Bu nedenle araştırmacılar yeni MSC kaynakları bulmak için çalışmalar yapmışlardır. Zuk ve arkadaşları ilk defa 2001 yılında insan lipoaspiratından kök hücre izole ettiler ve bu hücelere adipoz doku kökenli kök hücre (AD-SC) adını verdiler. Bu hücrelerin fibroblastlar gibi adipojenik, osteojenik, kondrojenik ve myojenik diferansiyasyon kapasiteleri olduğunu gösterdiler[91] (Şekil 9).

AD-SC'ler sağlıklı vericilerden liposuction ismi verilen vakum yardımı ile deri altındaki yağ dokusu hücrelerinin emilmesi ile elde edilirler. Dokuya kolay yapışma, mezenkimal hücelere farklılaşabilme ve fibroblast benzeri bir yapıya sahip olmak gibi kendilerine özgü özellikleri vardır (şekil 9). Erişkin adipoz kök hücreleri lokal anestezi ile çok miktarda otolog olarak elde edilmektedir. Adipoz dokudan elde edilen pluripotent kök hücrelerin kemik iliği kaynaklı kök hücreler kadar farklılaşma özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durum birçok alanda AD-SC'ye ilgi duyulmasına sebep olmaktadır[91].



Şekil 9. Kök hücrelerin farklı hücelere dönüşüm yetenekleri [92].

Lipoblastlardan oluşan adipoz dokunun gerçek görevi yağ formunda enerji depolamaktır. Gevşek bir bağ dokusu olan adipoz doku vücudun destek ve izolasyonunu sağlar. Adipoz doku; rezistin, leptin ve Tümör Nekroz Faktörü α salgılayarak önemli bir endokrin organ olarak da işlev görür. Adipoz dokunun; yağda eriyen vitaminleri ve enerji depolama, fiziksel koruma sağlama ve termogenez gibi fonksiyonları mevcuttur. Bunlara ek olarak, adiposit ve adipoz stromal hücrelerden köken alan proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkiler ile hem lokal hem de sistemik etkileri olduğu gösterilmiştir. Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin hemostazda, vazoregülasyonda, immün yanıtta ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir[93].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE ORTAM

Bu çalışma Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı A. Ş. Yerel Etik Kurulu tarafından 29. 07. 2021 tarihinde etik kurul yönergelerine uygun görülerek 2021/564 karar no ile onaylandı. Ameliyatlar Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı.

Çalışmada 10-12 haftalık 30 adet 250-300 gr ağırlığındaki Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Hayvanlar her bir grupta 10 denek olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı.

Deneylerin başlamasından itibaren 6 hayvanın ölmesi nedeni ile deney dışı bırakıldı.

3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

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

Grup 1, Kontrol grubu (n=10): Superior mezenter arter klemplenmesi ile oluşturulan iskemi reperfüzyon sonrası intestinal rezeksiyon anastomoz yapılan kontrol grubu.

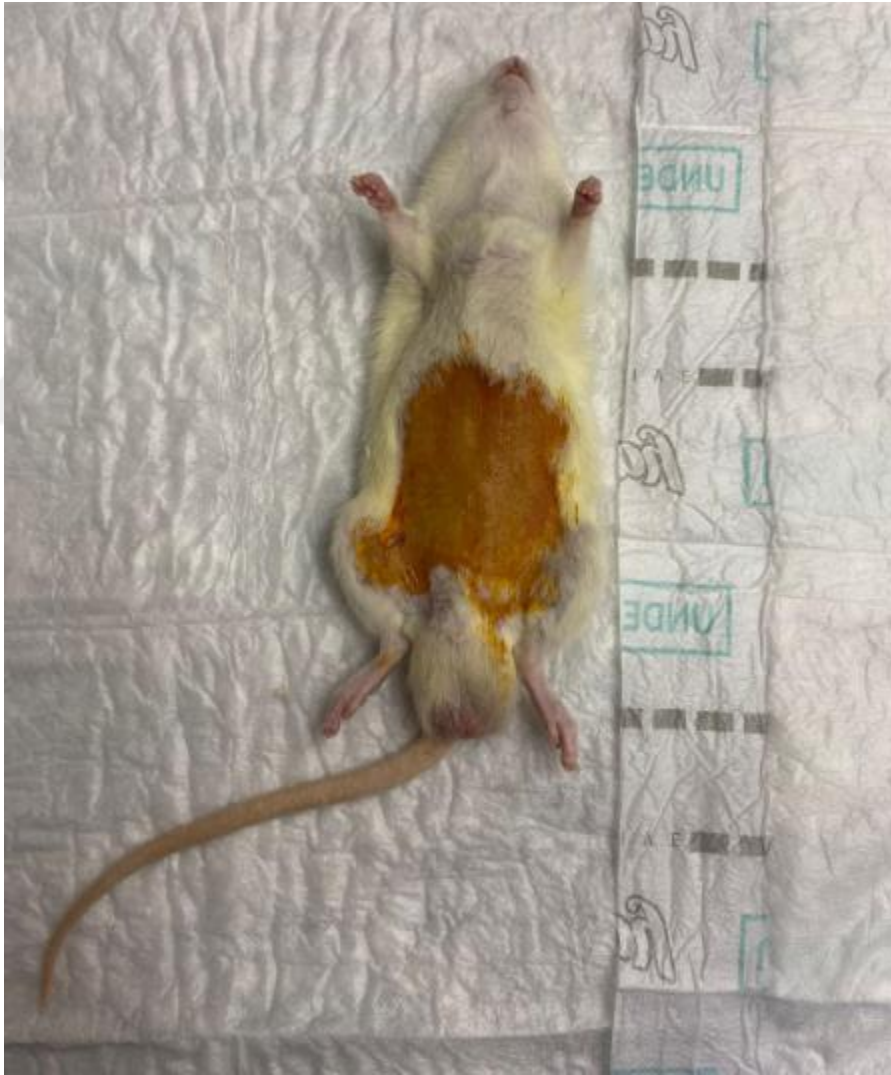
Grup 2, Lokal AD-SC uygulaması (n=10): Superior mezenter arter klemplenmesi ile oluşturulan iskemi reperfüzyon sonrası intestinal rezeksiyon anastomoz yapılan ve anastomoz hattına lokal AD-SC uygulaması yapılan grup

Grup 3, Sistemik AD-SC uygulaması (n=10): Superior mezenter arter klemplenmesi ile oluşturulan iskemi reperfüzyon sonrası intestinal rezeksiyon anastomoz yapılan ve vena kavadan sistemik AD-SC uygulaması yapılan grup

3.3. CERRAHİ PROSEDÜR

Tüm sıçanlar, ameliyattan 8 saat önce aç bırakıldı. Bütün kolon anastomozları tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. Ratlara Ksilazin (10mg/kg) ve Ketamine (90ng/kg) karışımı tek ciltaltı enjeksiyon uygulanarak anestezileri sağlandı.

Anestezi verildikten sonra hayvanlar deney masasına supin pozisyonda yatırıldı (Şekil 10). Tüm deney hayvanlarının cilt temizliğini sağlamak için karın bölgesi derisi ameliyat masasında tıraş edildi, ardından%10'luk povidone iodine ile cilt temizliği yapıldı ve laparatomileri yapıldı.



Şekil 10. Anestezi sonrası supin pozisyonda ameliyata hazırlık

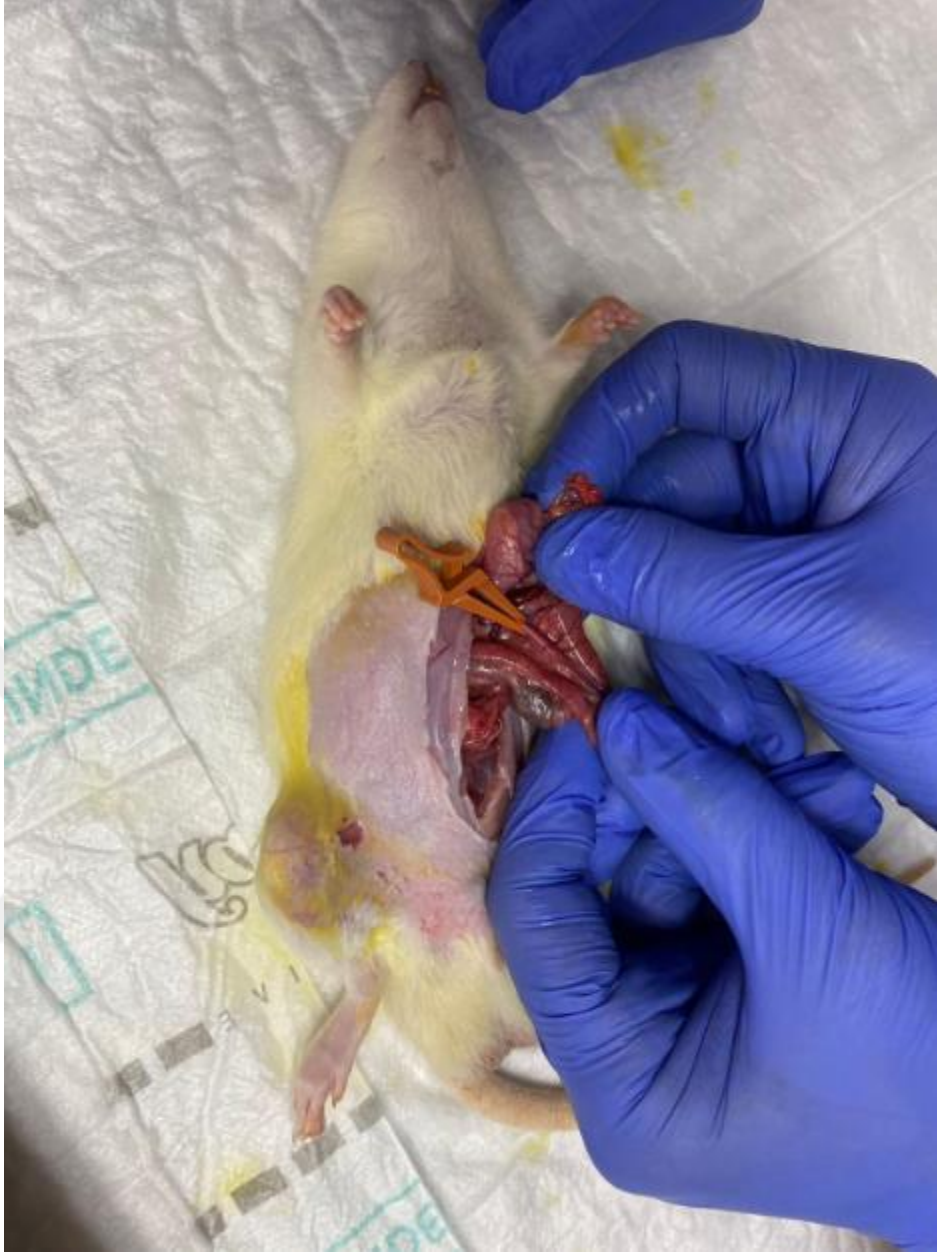
Tüm gruplarda periton boşluğu 4 cm orta hat karın insizyonu ile açıldı. Treitz ligamanı kesilip, atravmatik mikrovasküler klemp ile superior mezenterik arter (SMA) aortadan çıktığı yerden oklüde edildi (Şekil 11). Klempleme yapıldıktan sonra nabız alınamadı ve iskemi oluşturuldu (Şekil 12). 45 dakika iskemiye takiben klempler açıldı ve 60 dk reperfüzyon gerçekleştirildi[94, 95]. Reperfüzyonun ardından barsak anısı rezeke edilip 6/0 prolene suturelerle uç-uca anastomoz yapıldı.

Grup 1, Kontrol grubu (n=10): Anastomoz yapıldıktan sonra fasya ve cilt kapatıldı.

Grup 2, Lokal AD-SC uygulaması (n=10): Anastomoz yapıldıktan sonra anastomoz hattının her iki tarafına subserozal 1,5 mL PBS içerisinde $\approx 10^6$ AD-SC uygulandı[96] ve fasya ile cilt kapatıldı (Şekil 13).

Grup 3, Sistemik AD-SC uygulaması (n=10): Anastomoz yapıldıktan sonra vena kavadan 1,5 mL PBS içerisinde $\approx 10^6$ AD-SC uygulandı[97] ve fasya ile cilt kapatıldı (Şekil 14).

7. günün sonunda tüm gruplara intraperitoneal ketamin ksilozin kokteyli ile anestezi uygulanarak biyokimyasal analiz için kan örneği alındı ve sakrifiye edilerek relaparotomi yapıldı. Anastomoz hattını içerek şekilde proksimal ve distalden 3cm mesafe ile anastomoz hattı çıkarıldı ve patlama basıncı bakıldı. Patlama basınçları kayıt edildikten sonra spesmenler histopatolojik incelemeye gönderildi.



Şekil 11.SMA'nın klemlenmesi



Şekil 12.İskemi sonrası bağırsakların görünümü



Şekil 13. Lokal kök hücre uygulanması



Şekil 14. Vena kavadan sistemik kök hücre uygulanması

3.4. KÖK HÜCRE TEMİNİ

Rat adipoz dokusundan türetilmiş kök hücreler Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü'nde kültürlendi. Hücreler işlem öncesi toplandı ve steril pbs içinde süspanse edildi.

3.5. ANASTOMOZ PATLAMA BASINCI ÖLÇÜMÜ

Tüm ratlara 7. günün sonunda intraperitoneal ketamin ksilozin kokteyli ile anestezi uygulanarak biyokimyasal analiz için kan örneği alındı ve sakrifiye edilerek relaparotomi yapıldı. Anastomoz hattını içerek şekilde proksimal ve distalden 3cm

mesafe ile anastomoz hattı çıkarıldı ve ve steril %0,9 NaCl solusyonu ile yıkandı. Çıkarılan segmentlerin distal ucu 3/0 ipekle bağlandı, proksimal uçları ise lümen içerisine kanül yerleştirildikten sonra manuel sfingomanometreye bağlandı (Şekil 15). Anastomoz hattından ilk hava kabarcığının çıkışının gözleendiği basınç değeri kaydedildi ve patlatma basıncı (mmHg) olarak kabul edildi (Şekil 16).



Şekil 15.Patlama basıncını ölçmek için hazırlanmış manuel sfingomanometre



Şekil 16. Patlama basıncı ölçümü

3.6. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Uygun teknik ve sürede alınan kan örnekleri tüplere konuldu. Tüpler 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan serum örneklerinde hidrokspirolin ölçümü için örnekler ependorf içeren tüplerine bölündü. Alınan numuneler işlem gününe kadar -80 derecede muhafaza edildi. İşlem günü numuneler Ankara Delta Analiz ve Labaratuar Hizmetleri laboratuvarına teslim edildi. Sonuçlar umol/L olarak kabul edildi.

3.7. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Parafin bloklar halinde hazırlanan doku örnekleri Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskobu (Olympus CX 41, Ankara, Türkiye) altında incelendi. Anastomoz yapılan barsak segmenti ışık mikroskobu altında incelenerek iskemik nekroz, inflamasyon, vaskülarizasyon, reepitelizasyon ve fibrozis durumuna göre kalitatif olarak değerlendirildi [98].

Anastomoz bölgesinde karşılaşılan histopatolojik değişiklikler semikantitatif (skor 0; yok, skor 1; çok az, skor 2; az, skor 3; hafif, skor 4; yoğun) olarak skorlandı.[98]

3.8. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi) kullanılarak incelendi. Üç ve üzeri grup arasındaki karşılaştırma analizleri için normal dağılıma uyan verilerin değerlendirilmesinde ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi yapıldı. ANOVA analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçların çoklu grup karşılaştırılmasında Tukey testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, alfa hata 0,05 olarak kabul edilerek değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya her gruptan 10'ar adet olacak şekilde 30 adet rat ile başlandı. Ancak deneyin başladığı gün ile sakrifikasyon zamanı arasındaki dönemde 6 hayvanın ölmesi nedeni ile deney 24 hayvan ile tamamlandı.

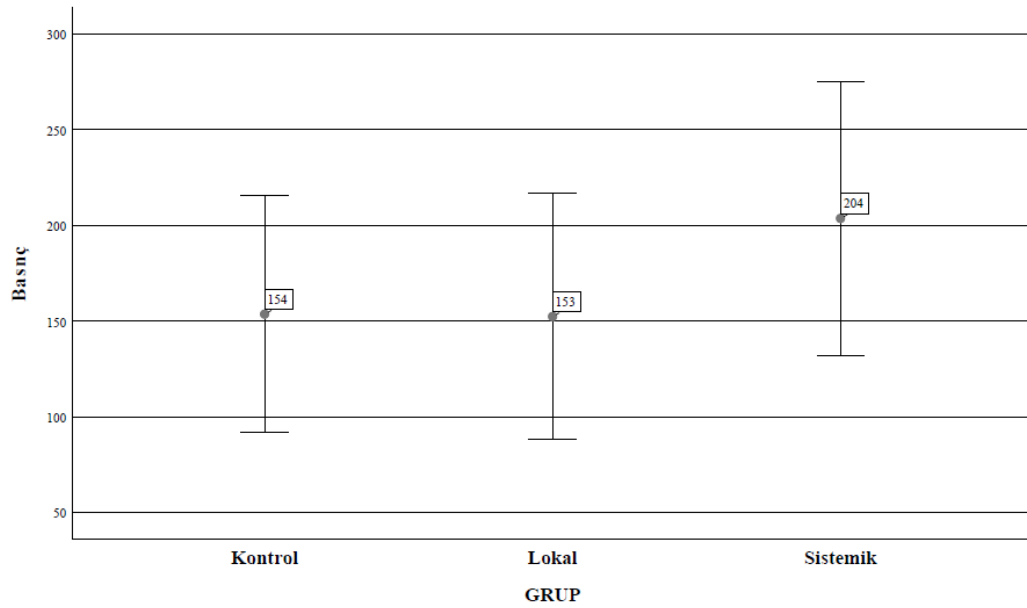
4.1. PATLAMA BASINCI

Patlama basınçları karşılaştırıldığında ortalama patlama basınçları Grup 1'de 153.75, Grup 2'de 152.50, Grup 3'te 203.75 bulundu (Şekil 17). Grup 3'te ortalama patlama basıncı diğer gruplara göre 50 mmHg yüksek olmasına rağmen yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Patlama basınçlarının gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması

	Basınc							
	n	Ortalama	Standart sapma	Ortalama (%95 GA)		Minimum	Maksimum	p
Grup 1	8	153.75	73.86	92.00	215.50	40.00	300.00	0.352
Grup 2	8	152.50	76.86	88.25	216.75	60.00	300.00	
Grup 3	8	203.75	85.68	132.12	275.38	110.00	300.00	
Toplam	24	170.00	79.29	136.52	203.48	40.00	300.00	

ANOVA test



Şekil 17. Patlama basıncı ortalama değerleri

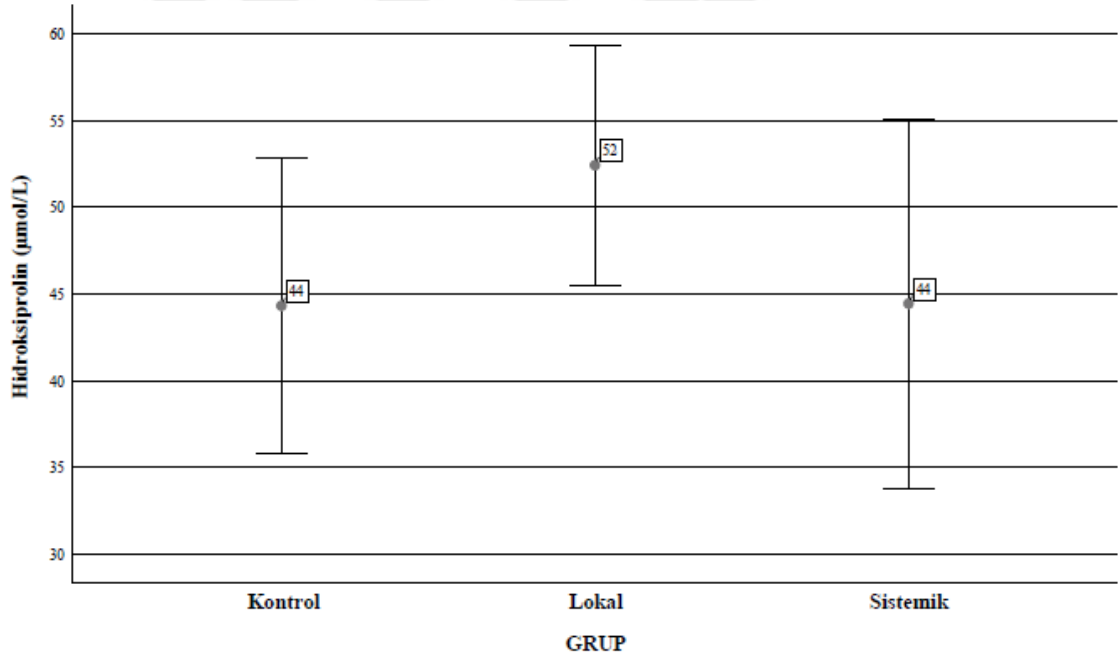
4.2.HİDROKSİPROLİN DÜZEYİ

Kanda bakılan hidrokisprolin düzeyleri ortalama değerleri bütün gruplarda benzer olup (Şekil 18), yapılan istatiksels analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hidrokisprolin düzeyinin gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması

Hidrokisprolin								
	n	Ortalama	Standart sapma	Ortalama (%95) (GA)		Minimum	Maksimum	p
				Alt	Üst			
Grup 1	8	44.32	10.16	35.83	52.81	29.44	59.12	0.235
Grup 2	8	52.44	8.30	45.51	59.38	35.86	62.25	
Grup 3	8	44.44	12.78	33.76	55.13	24.84	61.83	
Toplam	24	47.07	10.82	42.50	51.64	24.84	62.25	

ANOVA test



Şekil 18. Hidrokisprolin ortalama değerleri

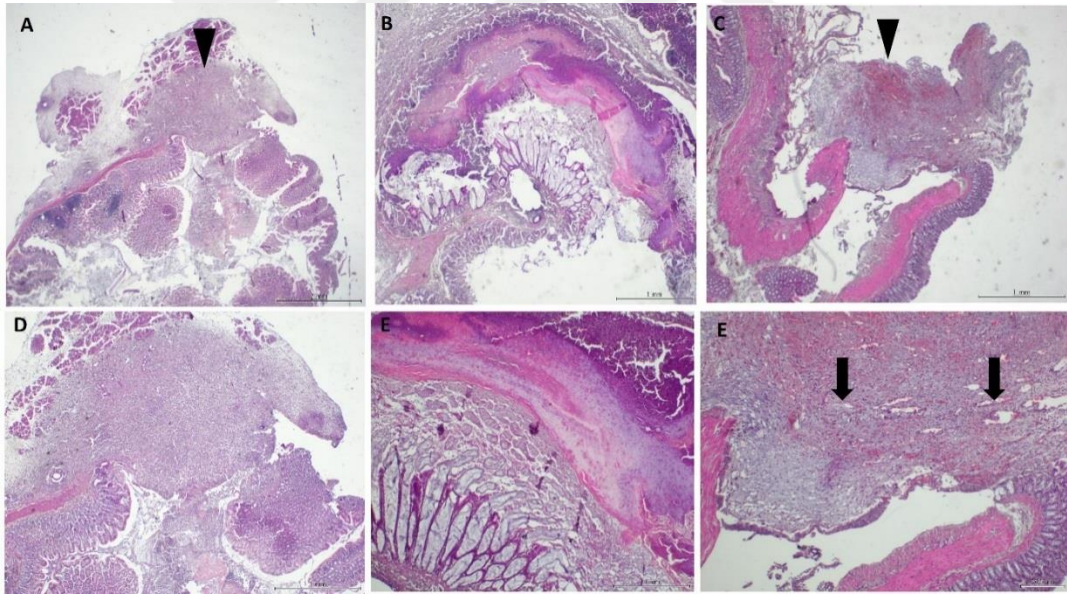
4.3.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Grup 1'deki farelerin barsak kesitleri incelendiğinde; anastomoz bölgesinde doku bütünlüğünün bozulduğu tespit edildi. Mukozal epitel dejenerasyonu ve nekrotik hücreler gözlemlendi.

Kök hücrenin lokal ve sistemik sistemik olarak uygulandığı Grup 2 ve Grup 3'te yer alan farelere ait bağırsak kesitlerinde mukoza yüzeyinde yeni epitel oluşumları (reepitelizasyon) gözlemlendi.

Grup 3 te anastomoz yapılan iki kolon ucu arasındaki dokunun yoğun kollajen depozisyonu ve fibroblastlar, nötrofil, lökositler ve makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonları saptandı. Tunica serozaya kadar uzanan bağ doku proliferasyonları görüldü. Bunlara ilaveten vasküler proliferasyon artışı da gözlemlendi.

Deney gruplarına ait histopatolojik değerlendirme şekil 19'da verildi.



Şekil 19. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preparatlar.

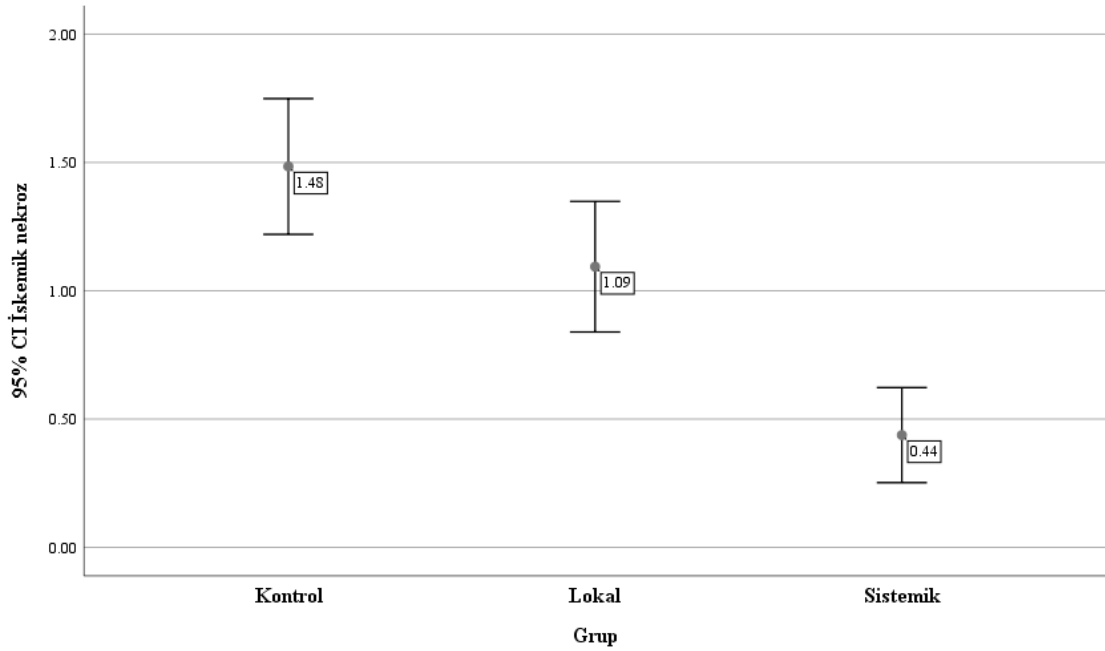
(A;D: Grup 1(Kontrol grubu); B,E: Grup 2 (Lokal AD-SC); C,F: Grup 3 (Sistemik AD-SC) (ok başı: anastomoz hattı, ok: vasküler proliferasyon , Üst panel 4X, Alt panle 10X büyütme)

Alınan örneklerde iskemik nekroz yoğunluğunun ortalama değerleri şekil 20’de verildi. İskemik nekroz açısından gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 6). Ortalama iskemik nekroz değerleri Grup 1’de 1.48, Grup 2’de 1.09, Grup 3’te 0.44 bulunmuş olup en yüksek iskemik nekroz derecesi Grup 1’de izlendi.

Tablo 6. İskemik nekroz açısından gruplar arasındaki farklılıklar

		İskemik nekroz						
	n	Ortalama	Standart sapma	Ortalama (%95 GA)		Minimum	Maksimum	p
				Alt	Üst			
Grup 1	8	1.48	0.32	1.22	1.75	0.88	1.88	<0.001
Grup 2	8	1.09	0.30	0.84	1.35	0.63	1.38	
Grup 3	8	0.44	0.22	0.25	0.62	0.13	0.75	
Toplam	24	1.01	0.52	0.79	1.22	0.13	1.88	

ANOVA test



Şekil 20. İskemik nekroz ortalama değerleri

İskemik nekroz tablo 7’de gruplar arasında ikili eşleşmeler şeklinde incelendiğinde Grup 1’de Grup 2 ve Grup 3’e göre iskemik nekroz derecesi istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $p = 0.031$ ve $p < 0.001$). İlâveten Grup 2’nin iskemik nekroz derecesi Grup 3’e göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

Tablo 7. İskemik nekrozun ikili gruplar arasında karşılaştırılması

İskemik nekroz					
Grup (referans)	Grup	Ortalama Fark	Ortalama Fark (%95 GA)		p
			Alt	Üst	
Grup 1	Grup 2	0.39	0.03	0.75	0.031
	Grup 3	1.05	0.69	1.40	<0.001
Grup 2	Grup 1	-0.39	-0.75	-0.03	0.031
	Grup 3	0.66	0.30	1.01	<0.001
Grup 3	Grup 1	-1.05	-1.40	-0.69	<0.001
	Grup 2	-0.66	-1.01	-0.30	<0.001

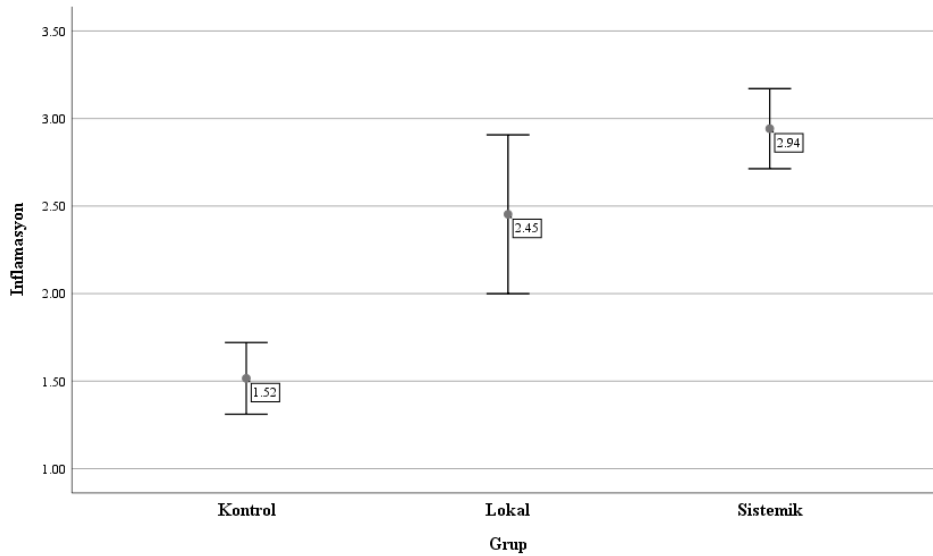
Tukey HSD

Gruplar arasında inflamasyon derecesi açısından ortalama değerler şekil 21’de verildi. İnflamasyon açısından gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 8). İnflamasyon en yoğun Grup 3’te bulundu.

Tablo 8. İnflamasyon derecesinin gruplar arasında karşılaştırılması

İnflamasyon								
	n	Ortalama	Standart sapma	Ortalama (%95 GA)		Minimum	Maksimum	p
				Alt	Üst			
Grup 1	8	1.52	0.24	1.31	1.72	1.13	1.88	
Grup 2	8	2.45	0.54	2.00	2.91	1.88	3.38	<0.001
Grup 3	8	2.94	0.27	2.71	3.17	2.50	3.38	
Toplam	24	2.30	0.70	2.01	2.60	1.13	3.38	

ANOVA test

**Şekil 21.** İnflamasyon derecesi ortalama değerleri

İnflamasyon derecesi gruplar arasında ikili eşleştirmeler şeklinde tablo 9’da incelendiğinde Grup 3 ve Grup 2’de inflamasyon derecesi Grup 1’e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grup 3’ün inflamasyon derecesi Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0.44$).

Tablo 9. İnflamasyon derecesinin ikili gruplar arasında karşılaştırılması

Grup (referans)	İnflamasyon				p
	Grup	Ortalama Fark	Ortalama Fark (%95 GA)		
			Alt	Üst	
Grup 1	Grup 2	-0.94	-1.41	-0.46	<0.001
	Grup 3	-1.43	-1.90	-0.95	<0.001
Grup 2	Grup 1	0.94	0.46	1.41	<0.001
	Grup 3	-0.49	-0.97	-0.01	0.044
Grup 3	Grup 2	1.43	0.95	1.90	<0.001
	Grup 1	0.49	0.01	0.97	0.044

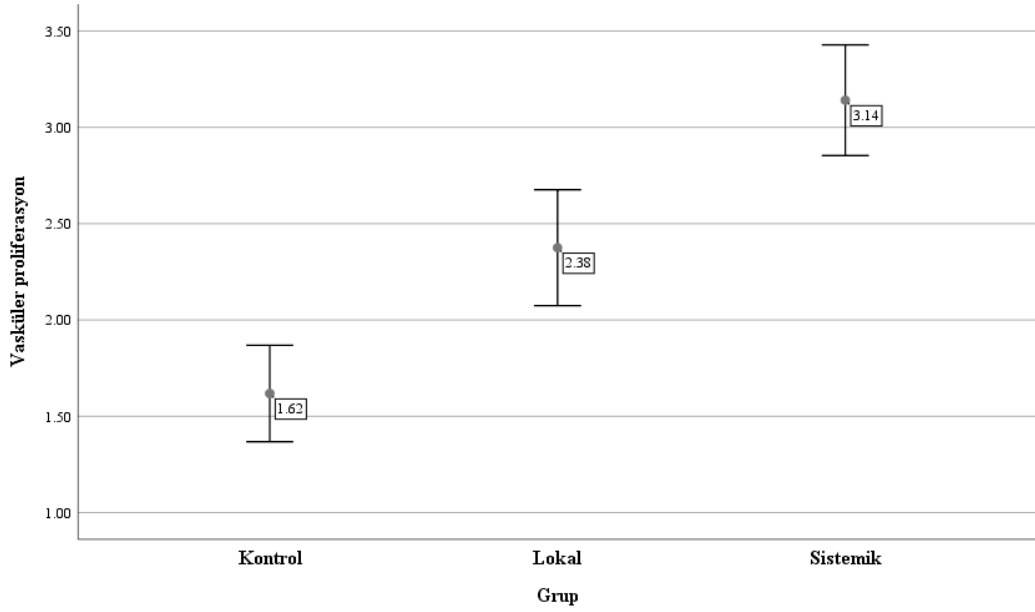
Tukey HSD

Grupların vasküler proliferasyon ortalama değerleri şekil 22’de verildi. Vasküler proliferasyon açısından gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 10). Vasküler proliferasyon en yüksek Grup 3’te bulundu.

Tablo 10. Vasküler proliferasyonun gruplar arasında karşılaştırılması

n	Vaskülerproliferasyon				Minimum	Maksimum	p	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama (%95 GA)					
			Alt	Üst				
Grup 1	8	1.62	0.30	1.37	1.87	1.25	2.00	
Grup 2	8	2.38	0.36	2.07	2.68	2.00	3.13	<0.001
Grup 3	8	3.14	0.34	2.85	3.43	2.63	3.50	
Toplam	24	2.38	0.71	2.08	2.68	1.25	3.50	

ANOVA test



Şekil 22. Vasküler proliferasyon ortalama değerleri

Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p < 0.001$), ikili eşleştirmeler şeklinde tablo 11’de incelendiğinde vasküler proliferasyon Grup 3’te Grup 2 ve Grup 1’e göre istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grup 2’de vasküler proliferasyon derecesi Grup 1’e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.001$).

Tablo 11. Vasküler proliferasyonun ikili gruplar arasında karşılaştırılması

Grup (referans)	Grup	Vasküler proliferasyon			p
		Ortalama Fark	Ortalama Fark (%95 GA)		
			Alt	Üst	
Grup 1	Grup 2	-0.76	-1.18	-0.33	0.001
	Grup 3	-1.52	-1.94	-1.10	<0.001
Grup 2	Grup 1	0.76	0.33	1.18	0.001
	Grup 3	-0.77	-1.19	-0.34	<0.001
Grup 3	Grup 1	1.52	1.10	1.94	<0.001
	Grup 2	0.77	0.34	1.19	<0.001

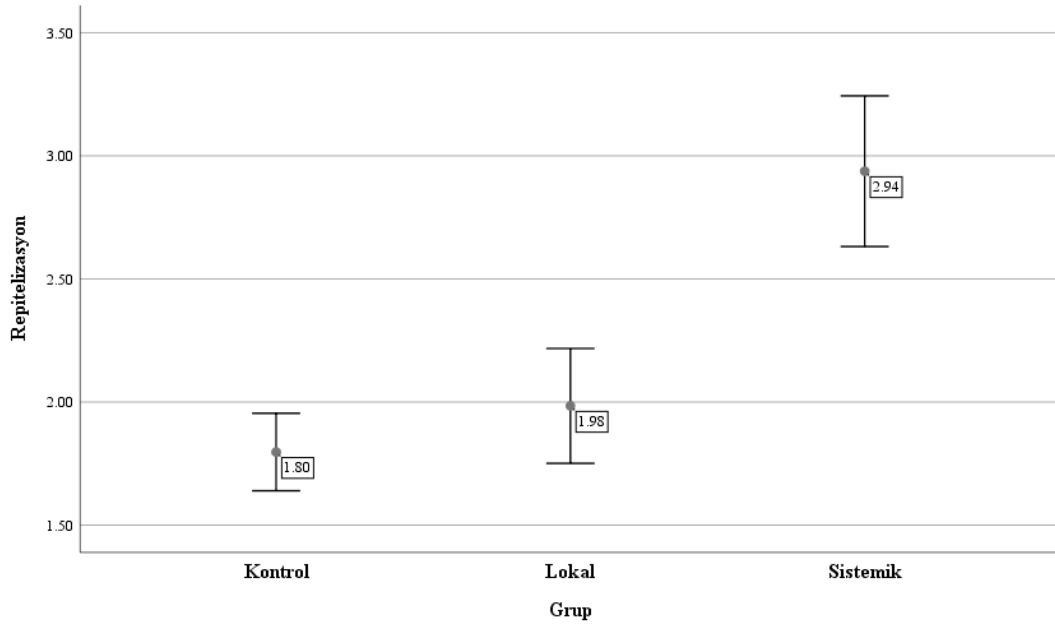
Tukey HSD

Grupların reepitelizasyon açısından farklılıkları şekil 23’de verildi. Reepitelizasyon açısından gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 12). En yüksek reepitelizasyon Grup 3’te bulundu..

Tablo 12. Reepitelizasyonun gruplar arasında karşılaştırılması

Reepitelizasyon								
	n	Ortalama	Standart sapma	Ortalama (%95 GA)		Minimum	Maksimum	p
				Alt	Üst			
Grup 1	8	1.80	0.19	1.64	1.95	1.63	2.13	<0.001
Grup 2	8	1.98	0.28	1.75	2.22	1.50	2.38	
Grup 3	8	2.94	0.37	2.63	3.24	2.25	3.50	
Toplam	24	2.24	0.58	2.00	2.48	1.50	3.50	

ANOVA test



Şekil 23. Reepitelizasyon ortalama değerleri

Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p < 0.001$), ikili eşleştirmeler şeklinde reepitelizasyon düzeyleri tablo 13'te verildi. Reepitelizasyon Grup 3'te Grup 2 ve Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grup 2 ile Grup 1 arasında reepitelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.407$).

Tablo 13. Reepitelizasyonun ikili gruplar arasında karşılaştırılması

Grup (referans)	Reepitelizasyon		Ortalama Fark	Ortalama Fark (%95 GA)		p
	Grup	Ortalama Fark		Alt	Üst	
Grup 1	Grup 2	-0.19	-0.55	0.17	0.407	
	Grup 3	-1.14	-1.50	-0.78	<0.001	
Grup 2	Grup 1	0.19	-0.17	0.55	0.407	
	Grup 3	-0.95	-1.31	-0.59	<0.001	
Grup 3	Grup 1	1.14	0.78	1.50	<0.001	
	Grup 2	0.95	0.59	1.31	<0.001	

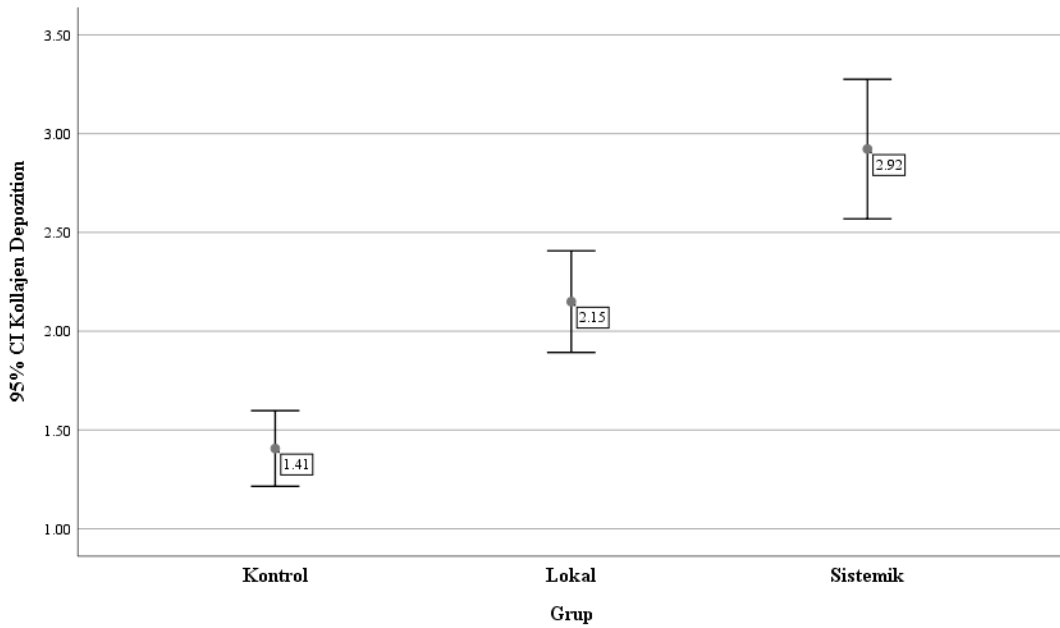
Tukey HSD

Grupların kollajen yoğunlukları şekil 24’te verildi. Kollajen yoğunluğu açısından gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kollajen yoğunluğunun gruplar arasında karşılaştırılması

	Kollajen Depozition						p	
	n	Ortalama	Standart sapma	Ortalama (%95 GA)		Minimum		Maksimum
				Alt	Üst			
Grup 1	8	1.41	0.23	1.21	1.60	1.00	1.75	<0.001
Grup 2	8	2.15	0.31	1.89	2.41	1.75	2.57	
Grup 3	8	2.92	0.42	2.57	3.27	2.38	3.50	
Toplam	24	2.16	0.71	1.86	2.46	1.00	3.50	

ANOVA test

**Şekil 24.** Kollajen yoğunluğu ortalama değerleri

Kollajen yoğunlukları ikili eşleştirmeler şeklinde tablo 15’te verildi. Kollajen yoğunluğu Grup 3’te Grup 2 ve Grup 1’e göre istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grup 2’nin kollajen yoğunluğu Grup 1’e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.001$).

Tablo 15. Kollajen yoğunluğunun ikili gruplar arasında karşılaştırılması

Kollajen Depozition					
Grup (referans)	Grup	Ortalama Fark	Ortalama Fark (%95 GA)		p
			Alt	Üst	
Grup 1	Grup 2	-0.74	-1.16	-0.33	0.001
	Grup 3	-1.52	-1.93	-1.10	<0.001
Grup 2	Grup 1	0.74	0.33	1.16	0.001
	Grup 3	-0.77	-1.19	-0.36	<0.001
Grup 3	Grup 1	1.52	1.10	1.93	<0.001
	Grup 2	0.77	0.36	1.19	<0.001
Tukey HSD					

5. TARTIŞMA

Anastomoz kaçakları, %20'ye varan insidansı ile kolorektal cerrahide morbidite ve mortaliteye neden olan komplikasyonlardan biri olmaya halen devam etmektedir. Anastomoz kaçağı hayatı tehdit eden bir komplikasyon olmasının yanında kötü onkolojik sonuçlara, hastanede kalış süresinin uzamasına ve sağlık bakım maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır[99]. Son yıllarda cerrahi alanda yaşanan yenilikler anastomoz kaçaklarını azaltsa da halen önemini korumaktadır[100].

Kolon anastomoz kaçaklarını önlemek için birçok fiziksel ve mekanik yöntemler tariflenmiştir[101-104]. Değişik ilaç denemeleri, anjiogenez mekanizmalarını inceleme, farklı barsak temizlik yöntemleri, yeni cerrahi teknikler bunlardan bazılarıdır. Kolon anastomozunda iyi kan akımı olması ve oksijenizasyonun fazla olması kaçakların önlenmesi açısından çok önemlidir[33].

Literatürde anastomoz kaçaklarının azaltılmasında mezenkimal kök hücrenin lokal veya sistemik uygulamaları tanımlanmıştır[97, 105]. Her iki yöntemin uygulandığı ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Ancak bu çalışma intestinal iskemi reperfüzyon sonrası hem lokal hem de sistemik adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulaması yapılan literatürdeki ilk çalışmadır.

Literatürde iskemik kolonda anastomoz sonrası kök hücre uygulaması yapılan ratlarda 7. günde histopatolojik olarak reepitelizasyon, vasküler proliferasyon, inflamasyon ve fibrozis gibi parametrelerin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur [96, 106, 107].

Bu çalışmada bağırsak iskemi reperfüzyon sonrasında anastomoz hattına lokal ve vena kavadan sistemik olarak adipoz kaynaklı kök hücre uygulaması yapıldı. 7. gün sonunda histopatolojik olarak iskemik nekroz, inflamasyon, vasküler proliferasyon, reepitelizasyon ve kollajen yoğunluğuna bakıldı. Tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ve gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı.

İskemik nekroz oranı Grup 1’ de, kök hücre uygulaması yapılan gruplara göre istatistiksel olarak farklı bulunmasının yanı sıra en az iskemik nekroz Grup 3’te görüldü.

İnflamasyon açısından anlamlı fark bulundu. Özellikle Grup 3’te en yoğun inflamasyon saptanırken en az inflamasyon Grup 1’de görüldü.

Vasküler proliferasyon açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında en çok proliferasyon Grup 3’te görülürken Grup 1’de en az saptandı.

Reepitelizasyon açısından bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu. Grup 3’te reepitelizasyon oranı en fazla görülürken Grup 1 ve Grup 2 arasında fark bulunmadı.

Kollajen yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. En fazla kollajen yoğunluğu Grup 3’te görülürken en az yoğunluk Grup 1’de bulundu.

Yapılan birçok çalışmada farklı doku ve organlarda oluşan iskemi sonrası mezenkimal kök hücre uygulamasının iskemiye geriletği ve dokuda iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir[38, 74-80].

Benzer çalışmalarda kök hücre uygulanan ratlarda reepitelizasyon vasküler proliferasyon, inflamasyon ve fibrozisin arttığı, iskemik nekrozun azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada benzer sonuçlar görülürken, literatürde bunlar arasında anlamlı farkın olmadığı yayınlar da mevcuttur[96, 97, 104-112].

Farklı bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalara kök hücre uygulamasının inflamatuvar alanda mikrosirkülasyonu arttırdığının yanısıra mukozal tamiri de hızlandırdığı gösterilmiştir[108].

Anastomozun değerlendirildiği çalışmalarda doku iyileşmesini ve doku dayanıklılığını ölçmek için en sık kullanılan yöntemlerden birisi patlama basıncıdır[36].

Bu çalışmada grupların ortalama basınç değerleri Grup 1’de 154, Grup 2’de 153, Grup 3’te 204 bulundu. Patlama basınçları tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen Grup 3’te ortalama değer olarak patlama basıncı diğer gruplardan daha yüksek bulundu. Literatürde yapılan birçok çalışmada bağırsak anastomozlarına kök hücre uygulaması

sonucunda patlama basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır[96, 97]. Ancak kök hücre uygulanan ratlarda patlama basıncının yüksek olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur[109].

Literatürde kök hücre verilen gruplarda doku hidroksiprolin düzeyi bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu bildirilmiştir[90, 111].

Bu çalışmada ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak dokuda değil de kandaki hidroksiprolin düzeyi bakıldı ve hidroksiprolin düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



6. SONUÇ

Bu çalışma sonucunda kök hücrenin anastomoz hattında; vasküler proliferasyonu, kollajen yoğunluğunu, reepitelizasyonu arttırdığını ve iskemik nekrozu azalttı saptandı. Bu etkilerin sistemik olarak uygulanan kök hücre grubunda daha da fazla olduğunun görülmesi bize kök hücrenin iskemi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, yara iyileşmesini hızlandırdığını ve anastomoz hattını daha da sağlamlaştırdığı kanaatine vardırdı.



7.KAYNAKÇA

1. McCarthy, C.K., et al., *Creation of Colonic Anastomosis in Mice*. J Vis Exp, 2019(143).
2. Komen, N., *New approaches towards risk assessment, diagnosis and prevention strategies of colorectal anastomotic leakage*. 2014.
3. Bielecki, K. and A. Gajda, *The causes and prevention of anastomotic leak after colorectal surgery*. Klin Onkol, 1999. **12**(Suppl 1999): p. 25-30.
4. Ozcan, O., H. Erdal, and Z. Yonden, *İskemi-reperfüzyon hasari ve oksidatif stres ilişkisine biyokimyasal bakış*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2015. **6**(23): p. 27-33.
5. Higgins, P.D., K.J. Davis, and L. Laine, *Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(7): p. 729-38.
6. Ateş, M., et al., *Sıçanlarda intestinal derin iskemi-reperfüzyon modelinde ginkgo biloba ekstresinin (EGb761) profi laksisi ve tedavide kullanımının mortalite üzerine etkisi*. 2010.
7. KIVANÇ, M., et al., *Adipoz Kaynaklı Kök Hücreler ve Uygulama Alanları*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2015. **40**(3): p. 399-408.
8. Uysal, A.C., et al., *The effect of adipose-derived stem cells on ischemia-reperfusion injury: immunohistochemical and ultrastructural evaluation*. Plastic and reconstructive surgery, 2009. **124**(3): p. 804-815.
9. Caziuc, A., et al., *Stem cells improve the quality of colonic anastomoses-A systematic review*. J. Buon, 2015. **20**(6): p. 1624-1629.
10. Kahai, P., et al., *Anatomy, abdomen and pelvis, large intestine*. 2017.
11. uzunköy, a., *Kolorektal Anatomisi*. Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi - Özel Konular, 2009. **cilt 2**: p. 1-7.
12. ahmet ertaş, s.d., *KALIN BAĞIRSAKLARIN KLİNİK ANATOMİSİ*. TÜRKİYE KLİNİKLERİ, ocak 2019. **7**: p. 9-16.
13. Ellis, H. and V. Mahadevan, *Anatomy of the caecum, appendix and colon*. Surgery (Oxford), 2014. **32**(4): p. 155-158.
14. mehmet ali koç, c.a., *ANOREKTAL ANATOMİ*. TÜRKİYE KLİNİKLERİ, mayıs 2021. **9**: p. 9-16.
15. NEŞŞAR, G., *anal kanal anatomisi ve fizyolojisi*. güncel gastroenteroloji aralık 2008. **12**: p. 165-168.
16. Skandalakis, L.J., *Surgical Anatomy and Technique*. Surgical Anatomy and Technique, ed. L.J. Skandalakis. 2021, USA: Department of Surgery Piedmont Hospital.
17. MC, T., *Sabiston Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temelleri*. KOLON VE REKTUM ed. M.A. GÜLÇELİK. Vol. 20. 2017, ANKARA GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

18. Mary R. Kwaan, D.B.S.S., and K.B. Dunn, *Colon, Rectum, and Anus* 11 ed. Schwartz's Principles of Surgery, ed. M. F. Charles Brunicaudi, FACS. 2019, USA: McGraw-Hill Education.
19. ÖZKORKMAZ, E.G. and Ö. Yusuf, *Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler*. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2009. **2**(2): p. 63-67.
20. Werner, S. and R. Grose, *Regulation of wound healing by growth factors and cytokines*. Physiol Rev, 2003. **83**(3): p. 835-70.
21. Prisăcaru, A.I., et al., *Evaluation of the wound-healing effect of a novel Hypericum perforatum ointment in skin injury*. Rom J Morphol Embryol, 2013. **54**(4): p. 1053-9.
22. Barrientos, S., et al., *Growth factors and cytokines in wound healing*. Wound Repair Regen, 2008. **16**(5): p. 585-601.
23. ÖZTAŞ, P., *YARA İYİLEŞMESİ, BAKIMI VE TEDAVİSİ*. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. **54**(2): p. 341-351.
24. Berk, A., A. DOKUMACI, and M. Kaymaz, *Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler*. Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015. **24**(3).
25. Yazar, H. and İ.R. Karaca, *Yumuşak dokuda yara iyileşmesi, etkileyen faktörler ve skar revizyonu*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2016. **15**: p. 152-161.
26. DEMİRYILMAZ, İ. and A. FERAH, *YARA İYİLEŞMESİNDE BAĞ DOKUSUNUN YERİ VE NÖRALTERAPİ YAKLAŞIMI*. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi. **11**(3): p. 16-21.
27. PARSAK, C.K., G. SAKMAN, and Ü. ÇELİK, *Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2007. **16**(2): p. 145-159.
28. Hoyle, T., *The digestive system: linking theory and practice*. Br J Nurs, 1997. **6**(22): p. 1285-91.
29. Braskén, P., *Healing of experimental colon anastomosis*. The European Journal of surgery. Supplement.: Acta chirurgica. Supplement, 1991(566): p. 1-51.
30. Kılıçoğlu, B., S. Kılıçoğlu, and V. Göçen, *Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi*. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2005. **12**(1): p. 67-76.
31. Yılmaz, G., et al., *Effects of polyurethane membrane on septic colon anastomosis and intra-abdominal adhesions*. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2021. **27**(1): p. 1-8.
32. Üreyen, O., et al., *Kolorektal Cerrahide Anastomoz Kaçağı ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi*. Turkish Journal of Colorectal Disease, 2018. **28**(3): p. 129.
33. Kopal, E., *DeneySEL kolon anastomozlarında lokal growth faktör uygulamalarının etkileri*. 2009.
34. Ellison, G.W., *Wound healing in the gastrointestinal tract*. Semin Vet Med Surg Small Anim, 1989. **4**(4): p. 287-93.

35. Hendriks, T. and W.J. Mastboom, *Healing of experimental intestinal anastomoses*. Diseases of the colon & rectum, 1990. **33**(10): p. 891-901.
36. Hendriks, T. and W.J. Mastboom, *Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair*. Dis Colon Rectum, 1990. **33**(10): p. 891-901.
37. Seven, T.E., *Levosimendanın iskemik kolon anastomozu modelinde anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi*. 2019.
38. Thornton, F.J. and A. Barbul, *Healing in the gastrointestinal tract*. Surgical Clinics of North America, 1997. **77**(3): p. 549-573.
39. Gantwerker, E.A. and D.B. Hom, *Skin: histology and physiology of wound healing*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2011. **19**(3): p. 441-53.
40. Jiborn, H., J. Ahonen, and B. Zederfeldt, *Healing of experimental colonic anastomoses. The effect of suture technic on collagen concentration in the colonic wall*. Am J Surg, 1978. **135**(3): p. 333-40.
41. Akkoç, H., *Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı*. Dicle Tıp Dergisi, 2008. **35**(3): p. 211-215.
42. Wilhelm, J., *Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation*. Acta Univ Carol Med Monogr, 1990. **137**: p. 1-53.
43. Neary, P. and H. Redmond, *Ischaemia-reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome*. Ischaemia-reperfusion injury, 1999: p. 123-136.
44. Şener, G. and Y. Bç, *İskemi reperfüzyon hasarı*. Klinik Gelişim, 2009. **22**(3): p. 5-13.
45. Karabulut, H. and M.Ş. Gülay, *Serbest radikaller*. Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute, 2016. **4**(1).
46. Mercan, U., *Toksikolojide serbest radikallerin önemi*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2004. **15**(1): p. 91-96.
47. Hamarat, M., *Mesane de iskemi/reperfüzyon oluşturulan ratlarda leptin'in apoptozis üzerine etkisi*. 2008.
48. HERGENÇ, G., *Kompleman Sisteminin Aterosklerozdaki Rolü*. Türk Kardiyol Dern Arş, 2004. **32**: p. 28-37.
49. Geldi, O., *Sıçanlarda abdominal aortaya kros klemp konulmasının neden olduğu iskemi reperfüzyona bağlı miyokard hasarına asetaminofenin etkisi*. 2012.
50. ORTADEVECİ, A. and Ö. Semih, *Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Bir Derleme*. Osmangazi Tıp Dergisi, 2017. **39**(3): p. 115-124.
51. Vollmar, B. and M.D. Menger, *Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences*. Langenbeck's archives of surgery, 2011. **396**(1): p. 13-29.
52. Yasuhara, H., *Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology*. Surgery today, 2005. **35**(3): p. 185-195.

53. Haglund, U., G. Bulkley, and D. Granger, *On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Clinical review.* Acta chirurgica scandinavica, 1987. **153**(5-6): p. 321-324.
54. Haglund, U., *Gut ischaemia.* Gut, 1994. **35**(1 Suppl): p. S73-S76.
55. Pierro, A. and S. Eaton. *Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure.* in *Seminars in pediatric surgery.* 2004. Elsevier.
56. Oldenburg, W.A., et al., *Acute mesenteric ischemia: a clinical review.* Archives of internal medicine, 2004. **164**(10): p. 1054-1062.
57. Klar, E., et al., *Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency.* Deutsches Ärzteblatt International, 2012. **109**(14): p. 249.
58. Little, M.T. and R. Storb, *History of haematopoietic stem-cell transplantation.* Nat Rev Cancer, 2002. **2**(3): p. 231-8.
59. Ateş, U., *Kök hücreyi tanıyalım.* 2016.
60. Sağsöz, H. and M.A. Ketani, *Kök hücreler.* Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2008(2): p. 29-33.
61. ÖKÇESİZ, A. and Ü.Ü. BUCURGAT, *SİTOTOKSİSİTE ÇALIŞMALARINDA KÖK HÜCRE.* Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. **41**(2): p. 1-14.
62. Tekeli, S., et al., *Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları.* İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi, 2016. **1**(2): p. 72-83.
63. Jagiri, A.G., et al., *Stem Cell Therapy-An Overview.* Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, 2019. **7**(5): p. 92-102.
64. Kalra, K. and P.C. Tomar, *Stem cell: basics, classification and applications.* American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics, 2014. **2**(7): p. 919-930.
65. Fortier, L.A., *Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications.* Veterinary Surgery, 2005. **34**(5): p. 415-423.
66. Çerci, E. and H. Erdost, *Kök Hücre.* Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 2019. **14**(2): p. 221-228.
67. Özen, A., *Mezenkimal kök hücreler ve veteriner hekimlikte kullanımı.* 2014.
68. CEBECİ, E., et al., *Mezenkimal Kök Hücreler ve İmmünomodülasyon Fonksiyonları.* Akdeniz Tıp Dergisi. **6**(3): p. 324-333.
69. Rastegar, F., et al., *Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications.* World journal of stem cells, 2010. **2**(4): p. 67.
70. MATUR, İ. and S. SOLMAZ, *Kök Hücre Üretiminde Güncel Yaklaşımlar.* Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2011. **20**(3): p. 168-186.
71. Akgün, I., *Mezenkimal kök hücre.* İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi, 2016. **1**(1): p. 29-32.

72. Kern, S., et al., *Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue*. *Stem cells*, 2006. **24**(5): p. 1294-1301.
73. George, B., *Regulations and guidelines governing stem cell based products: clinical considerations*. *Perspectives in clinical research*, 2011. **2**(3): p. 94.
74. Morigi, M., et al., *Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. **15**(7): p. 1794-1804.
75. Lange, C., et al., *Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats*. *Kidney international*, 2005. **68**(4): p. 1613-1617.
76. Toegel, F., et al. *Administered Mesenchymal Stem Cells Protect against Ischemic Acute Renal Failure through Paracrine and Anti-Inflammatory Mechanisms*. in *Nephrology*. 2005. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
77. Chen, S.-l., et al., *Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction*. *The American journal of cardiology*, 2004. **94**(1): p. 92-95.
78. Williams, A.R., et al., *Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling*. *Circulation research*, 2011. **108**(7): p. 792-796.
79. Li, X., et al., *Safety and efficacy of intracoronary human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment for very old patients with coronary chronic total occlusion*. *Current Pharmaceutical Design*, 2015. **21**(11): p. 1426-1432.
80. Martino, G., et al., *Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects*. *Nature Reviews Neurology*, 2010. **6**(5): p. 247-255.
81. Bataller, R. and D.A. Brenner, *Liver fibrosis*. *The Journal of clinical investigation*, 2005. **115**(2): p. 209-218.
82. KIROĞLU, O.E. and A. Fazilet, *Nörodejeneratif Hastalıklarda Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları*. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. **24**(1): p. 41-55.
83. Yanbakan, S., *Hücresel tedavi ürünlerinin klinik kullanım alanları*. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2015. **6**(2): p. 202-208.
84. Le Blanc, K., et al., *Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study*. *The Lancet*, 2008. **371**(9624): p. 1579-1586.
85. Park, H.C., et al., *Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor*. *Tissue engineering*, 2005. **11**(5-6): p. 913-922.

86. Deda, H., et al., *Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up*. *Cytotherapy*, 2009. **11**(1): p. 18-25.
87. Hess, D., et al., *Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration*. *Nature biotechnology*, 2003. **21**(7): p. 763-770.
88. Stelzner, M. and D.C. Chen, *To make a new intestinal mucosa*. *Rejuvenation research*, 2006. **9**(1): p. 20-25.
89. Weiss, R.A., et al., *Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial*. *Dermatologic surgery*, 2007. **33**(3): p. 263-268.
90. Adas, G., et al., *Mesenchymal stem cells improve the healing of ischemic colonic anastomoses (experimental study)*. *Langenbeck's archives of surgery*, 2011. **396**(1): p. 115-126.
91. Zuk, P.A., et al., *Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies*. *Tissue engineering*, 2001. **7**(2): p. 211-228.
92. Şimşek, Ö., *Yetişkin Kök Hücrelerin Dünü ve Bugünü*. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 2012. **7**(3): p. 231-236.
93. Ogawa, R., *The importance of adipose-derived stem cells and vascularized tissue regeneration in the field of tissue transplantation*. *Current stem cell research & therapy*, 2006. **1**(1): p. 13-20.
94. Abrahão, M., et al. *Biochemical and morphological evaluation of ischemia-reperfusion injury in rat small bowel modulated by ischemic preconditioning*. in *Transplantation proceedings*. 2004. Elsevier.
95. KARABACAK, A., et al., *Sıçanlarda Ohuflturulan Deneysel İntestinal Reperfüzyon Modelinde Curcuminin Hasar Önleyici Etkileri*. Arka Kapak, 2013.
96. Morgan, A., et al., *Locally Transplanted Adipose Stem Cells Reduce Anastomotic Leaks in Ischemic Colorectal Anastomoses: A Rat Model*. *Dis Colon Rectum*, 2020. **63**(7): p. 955-964.
97. Adas, G., et al., *Treatment of ischemic colonic anastomoses with systemic transplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013. **17**(17): p. 2275-85.
98. Phillips, J.D., et al., *Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses*. *Am J Surg*, 1992. **163**(1): p. 71-7.
99. Kryzauskas, M., et al., *The problem of colorectal anastomosis safety*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(2): p. e18560.
100. Ho, Y.H. and M.A. Ashour, *Techniques for colorectal anastomosis*. *World J Gastroenterol*, 2010. **16**(13): p. 1610-21.
101. Oktay, B.D., *Zayıflatılmış kolon anastomozlarında kök hücre ve trombosit zengin fibrinin etkileri, deneysel çalışma*. Tıp Fakültesi.

102. Yağcı, M.A., *Ratlarda curcumin'in kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırılması*. 2011.
103. AYHAN, B. and M. ERİKOĞLU, "ANASTOMOZ KAÇAKLARINDA FİBRİN YAPIŞTIRICI İLE ADEZİF FİLM UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI"(DENEYSEL ÇALIŞMA).
104. ARIKANOĞLU, Z., *Deneysel olarak oluşturulan peritonit modelinde farklı suture materyallerinin kolon anastomozu güvenliğine etkileri/Effects of different suture materials on safety of colonic anastomosis in an experimental model of peritonitis*. 2008.
105. Sukho, P., et al., *Effects of adipose stem cell sheets on colon anastomotic leakage in an experimental model: Proof of principle*. *Biomaterials*, 2017. **140**: p. 69-78.
106. Karakaya, E., *Everolimus ile immunsuprese edilen sıçanlarda yapılan kolon anastomozlarında kök hücrenin anastomoz üzerine etkileri: Deneysel çalışma*. 2017.
107. Komiyama, S., et al., *Adipose-derived stem cells enhance tissue regeneration of gastrotomy closure*. *J Surg Res*, 2013. **185**(2): p. 945-52.
108. Tadauchi, A., et al., *Novel cell-based therapeutic strategy for ischemic colitis with use of bone marrow-derived mononuclear cells in rats*. *Dis Colon Rectum*, 2009. **52**(8): p. 1443-51.
109. Yoo, J.H., et al., *Adipose-tissue-derived Stem Cells Enhance the Healing of Ischemic Colonic Anastomoses: An Experimental Study in Rats*. *J Korean Soc Coloproctol*, 2012. **28**(3): p. 132-9.
110. Shandall, A., R. Lowndes, and H.L. Young, *Colonic anastomotic healing and oxygen tension*. *Br J Surg*, 1985. **72**(8): p. 606-9.
111. Maruya, Y., et al., *Autologous adipose-derived stem cell sheets enhance the strength of intestinal anastomosis*. *Regen Ther*, 2017. **7**: p. 24-33.
112. Uysal, C.A., et al., *Effect of mesenchymal stem cells on skin graft to flap prefabrication: an experimental study*. *Ann Plast Surg*, 2010. **65**(2): p. 237-44.

8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : İbrahim DOĞAN
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruđu : T. C
Medeni durumu : Bekar
Askerlik durumu : 2018'da yaptı
İletişim adresi :
Telefon :
Mail :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2019-2022
SBÜ Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2017-2019
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi: 2010-2016
Mevlana Anadolu Lisesi:2005-2009
Aşık Veysel İlköğretim Okulu: 1997-2005

III- Ünvanları

Pratisyen Hekim: 2016
Aile Hekimi:2017
Asistan Doktor: 2017

IV- Mesleki Deneyimi

İstanbul Arnavutköy Toplum Sağlığı Merkezi: 2016
İstanbul Taşoluk Aile Sağlığı Merkezi :2017
SBÜ Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2017-2019
SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2019-Halen

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

1. Tezcan, A.,S Ocaklı,G Güneş,**İ.Doğan**,M Akın,E Çetinkaya,H Berkem,S Er ,
THE MODIFIED SYSTEMIC INFLAMMATION SCORE CAN BE USED TO PREDICT THE PRESENCE OF INVASIVE CARCINOMA IN COLORECTAL POLYPS WITH HIGH-GRADE DYSPLASIA. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2021.
28(3): p. 507-513.

Bildirileri:

1. Akın T, **Doğan İ**, Akın M. Kolonoskopi Yapılan 65 Yaş Üzeri Hastalardaki Poliplerin Özellikleri ve Patolojik Değerlendirme Sonuçları 4. Gastroenteroloji Günleri 2020,
S-006 (Sözlü Sunum)
2. **İ.Doğan**,B.Korukluoğlu,S.Kocaöz . Ankara Şehir Hastanesinde Açık,Laparoskopik ve Robotik Adrenalektomi Yapılan Hastaların Sonuçları 10. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi 2021,SB-13 (Sözlü Sunum)
3. **İ.Doğan**,M.Bozkaya . Kolorektal Kanserlerin Tanısında Tomografi ve Kolonoskopinin Yeri 8.İnternational Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences 2022 (Sözlü Sunum)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Trakya VI. Tıp Öğrenci ‘‘Kongresi Kardiyoloji ve Hipertansiyon’’ 22-23 Nisan 2011
Edirne, Trakya Üniversitesi
2. Trakya 7. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi ‘‘Travmalara Cerrahi Yaklaşım ve Rehabilitasyon’’ 19-21 Nisan 2013 Edirne, Trakya Üniversitesi
3. Trakya VIII. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi ‘‘Üreme Sağlığına Multidisipliner Yaklaşım’’ 2-4 Mayıs 2014 Edirne, Trakya Üniversitesi

4. Trakya İç Hastalıkları Günleri 30 Mayıs-01 Haziran 2014 Edirne, Trakya Üniversitesi
 5. Türk Cerrahi Derneği Temel Cerrahi Eğitim Kursu 04. 11. 2017- Ankara, Türk Cerrahi Derneği
 6. Türk Cerrahi Derneği Karın İçi Organları,Retroperiton,Karın Duvarı Cerrahi Anatomi Kursu 07-08 Mart 2020 Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
 7. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 26. 10. 2020-04. 11. 2020-İstanbul, Bezmialem Vakıf Üniversitesi
 8. 10. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi, 26-28 Mart 2021, Ankara, Endokrin Cerrahisi Derneği
 9. 8. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi, 4-5 Mart 2022, Ankara
 10. 1. Uluslararası Türk Kolorektal Cerrahi Kongresi, 18. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi, 30 Kasım-4 Aralık 2021, Antalya, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği
 11. 22. Ulusal Cerrahi Kongresi, 23-27 Mart 2022, Antalya, Türk Cerrahi Derneği
 12. Temel İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi 18-19 Haziran 2022 Ankara, Ankara Şehir Hastanesi
- Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar
Diğer üyelikleri

9. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU BAŞVURU ONAYI		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	564
	Protokol Adı	İntestinal İskemik Reperfüzyon Hasarında Barsak Anastomozuna Adipoz Doku Kaynaklı Kök Hücre (AD-SC) Uygulamasının Lokal Ve Sistemik Etkisi
	Başvuru Tarihi	16.07.2021
	Sorumlu Araştırmacı Adı-Unvanı	Doç. Dr. Sadettin ER
	Sorumlu Araştırmacı Çalıştığı Kurum	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
	Yardımcı Araştırmacılar	Dr. Öğrt. Üyesi Bahar KARTAL Arş. Gör. Dr. İbrahim DOĞAN
KARAR BİLGİLERİ	Onay Numarası	564
	Onay Tarihi	29.07.2021
	Onaylanan Hayvan Türü ve Sayısı	30 Adet Erkek Wistar Albino Sıçan
	Onay Bilgileri	Proje amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntem yönünden incelenmiş, çalışmanın gerçekleşmesinde etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.
KOBAY DHL. A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Etik Kurul Başkanı Sorumlu Veteriner Hekim A.Begüm BUĞDAYCI AÇIKKOL	
	Etik Kurul Başkan Yardımcısı Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI	
	Etik Kurul Üyesi Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL	
	Etik Kurul Üyesi Doç. Dr. M. Kürşat DERİCİ	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Orkun Tarkun	
	Etik Kurul Üyesi Biyolog Uygar SAÇIK	
	Etik Kurul Üyesi Biyolog Fatma Nur İNÇEH	
	Etik Kurul Üyesi Biyolog Canan ÇAKIR ÇOBAN	
	Etik Kurul Üyesi Turgut ALTUN	
	Etik Kurul Üyesi Adil KIŞ	
	Etik Kurul Üyesi Uzman Diğdem Yöyen ERMİŞ	
	Etik Kurul Üyesi Ali VAROL	

11.10.2021

- Sn. Doç. Dr. Sadettin ER

Yürütücüsü olduğunuz 564 protokol numaralı, 29.07.2021 onay tarihli projenizde 24.09.2021 tarihli dilekçenizde çalışma başlığının "İntestinal İskemik Reperfüzyon Hasarında Bağırsak Anastomozuna Adipoz Kaynaklı Kök Hücre (AD-SC)'nin Lokal ve Sistemik Uygulamasının Etkileri" olarak değiştirilmesi revizyon talebiniz kurulumuzca incelenmiştir. Revizyon talebiniz kurulumuzca kabul edilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Merkez Ofis : Uzay Çağı Caddesi, 1308. Sokak No:6 (Odtü Teknokent) Yenimahalle - Ankara
Şube Ofis : İ.O.S.B 21.Cadde 520.Sokak No:2/2 Yenimahalle – Ankara
(0312) 394 70 94 –

EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Lvrak Tarih ve Sayısı: 27.12.2021-89244



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--89244
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları (Dr. İBRAHİM DOĞAN)

27.12.2021

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 23.12.2021 tarihinde saat 14:30'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 79 (yetmiş dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimsel Başkanlığına
İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Utucanlar Göz Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSPB8Z7T1P* Pin Kodu : 22572

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

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Etilik/Keçiören/ANKARA

Unvanı: Uzman

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

S.NO	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
68	Dr. Tuğçe KAÇAN TATLICI	Ankara Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları SUAM	Uterin leiomyomu olan olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyonun incelenmesi	Kabul Edildi.
69	Dr. Serdal ATEŞ	Ankara Sağlık SUAM	Acil servise başvuran COVID-19 hastalarında ROX İndexil şok indexi ve diastolik index değerlerinin karşılaştırılması bu değerlerin hastane yatış öngörülerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
70	Dr. Cemile Hilal YAĞMUR	Ankara Sağlık SUAM	Travmatik fasiyal paralizi oluşturulmuş Rat modelinde Metformin'in Nöral Rejenerasyonu Etkisi	Kabul Edildi.
71	Dr. Atakan ACAR	Ankara Ulucanlar Göz Sağlık	Retinal ve Tıkanıklığı Olgularında Klinik ve Görüntüleme Bulguları ile Hemoreolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi"	Kabul Edildi.
72	Dr. Emine Gökçen BAYUK	Ankara Ulucanlar Göz Sağlık	Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) Hastalarında Göz Tutulumu Bulgularının Saptanması ve Koroid Değişikliklerinin Hastalık Aktivasyonu ile İlişkinin Araştırılması	Kabul Edildi.
73	Dr. Dilara YAZICI YANIK	Ankara Şehir SUAM	"Boyun Çevresi ile Gestasyonel Hipertansiyon Preeklampsi, Süperempoze Preeklampsi Arasındaki Korelasyon ve Gebelikle İlişkili Risk Faktörleri	Kabul Edildi.
74	Dr. İhsan ÇETİN	Ankara Şehir SUAM	Tip-B Aortik Diseksiyonlu Hastalarda Proksimal Aortadaki Morfoloji Değişikliklerinin Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi İle Araştırılması	Kabul Edildi.
75	Dr. Tahsin AYDIN	Ankara Şehir SUAM	Distal radius kırıklarının tedavisinde median sinir tızak nöropatisi sık karşılaşılan bir komplikasyon mudur? prospektif takip çalışması	Kabul Edildi.
76	Dr. Elif KURT	Ankara Şehir SUAM	KBRN olaylarının sağlık yönetiminde aile hekimlerinin yeri ve yaklaşımları	Kabul Edildi: Çalışma yapılacak hekim statüsünün (uzman/uzmanlık öğrencisi) açık biçimde belirtilmesi koşuluyla.
77	Dr. Esra BAYBURTLUOĞLU	Ankara Şehir SUAM	Total diz replasmanı uygulanan hastalarda postoperatif analjezi açısından femoral blok ile femoral+genikular sinir bloğu kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
78	Dr. Murat TUĞRA KÖSA	Ankara Şehir SUAM	Acil serviste tip-2 solunum yetmezliği ile takip edilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda uygulanan noninvaziv mekanik ventilatör ve pozitif havayolu basınç cihazı etkinliğinin retrospektif karşılaştırılması "	Kabul Edildi.
79.	Dr. İbrahim DOĞAN	Ankara Şehir SUAM	İntestinal iskemik reperfüzyon hasarında bağırsak anastomozuna adipoz kaynaklı kök hücre (AD-SC)'nin lokal ve sistemik uygulamasının Etkileri	Kabul Edildi.