

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA BARSAK YARASI İYİLEŞMESİ ÜZERİNE BOR'UN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim
Yakup ALARSLAN**

**VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Tez no: 2020-008

Bu Tez Çalışması AKÜ BAPK 18.Sağ.Bil.19 nolu Proje ile Desteklenmiştir.

2020-AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Cerrahi Tezli Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:05/06/2020

Prof.Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU
Burdur Mehmet Akif Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Üyesi

Prof.Dr. İbrahim DEMİRKAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Üyesi

Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Yakup ALARSLAN'ın **Ratlarda Barsak Yarası İyileşmesi Üzerine Bor'un Etkisinin Araştırılması** başlıklı tezigünü saat’da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında ve yüksek lisans eğitimim boyunca, sevgi ve şefkat duygusunu hiç eksiltmeden, sabır ve hoşgörüsüyle, bilgisini, hayat tecrübelerini ve mesleki deneyimlerini bütün gönül zenginliği ve içtenliğiyle benimle paylaşan danışmanım ve çok değerli hocam Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ 'a saygı ve hürmetlerimi sunuyorum.

Yine tez çalışmam da bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım çok kıymetli hocalarım, değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN'a, Doç. Dr. Kamuran PAMUK'a, Doç. Dr. Musa KORKMAZ'a, Dr. Öğr. Üy. M. Volkan YAPRAKÇI'ya, klinik çalışmalarım da desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Fatma GÖRÜCÜ' ye teşekkür ediyor, saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Tez çalışmamın Biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi ve değerlendirilmesinde desteğini esirgemeyen Muğla Sıtkı Koçman Üniv. Milas Veteriner Fak. Öğr. Üyesi Prof. Dr. Aziz BÜLBÜL'e ve Histopatolojik incelemelerde değerli zamanını ayıran Afyon Kocatepe Üniv. Bayat MYO Bölüm Bşk. Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL'e teşekkür ediyorum, sevgilerimi saygılarımı sunuyorum.

Tezimin klinik aşamasında desteklerinde ötürü Vet. Hek. Yusuf KOÇ' a, Vet. Hek. Zehra YAŞAR'a, Vet. Hek. Hande DEMİRKIRKAN'a, Vet. Hek. Büşra GÖHER GÖÇMEN'e, Vet. Hek. Seda GÜLŞEN'e, yine Bilişim ve teknik desteğinden dolayı Bil. Müh. Onur MENAL'a teşekkür ediyorum.

Bu günlere gelmemde bana olan inanç ve desteklerini hiç eksiltmeyen aileme sevgi ve hürmetlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay.....	ii
Teşekkür	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vi
Şekiller	ix
Tablolar.....	xi
Resimler	xii
1.Giriş.....	1
1.1.Rat.....	1
1.1.1.Ratlarda Sindirim Sistemi Anatomisi.....	2
1.2.Yara ve İyileşmesi.....	5
1.2.1. Hemotaz ve İnflamasyon.....	6
1.2.2. Proliferasyon.....	12
1.2.3. Maturasyon ve Remodeling (Olgunlaşma ve Yeniden Şekillenme).....	13
1.3.Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi.....	15
1.3.1.Anastomoz İyileşmesine etki eden Faktörler.....	17
1.4. Bor.....	18
1.4.1. Bor Metabolizması.....	19
1.4.2. Borun Kullanım Alanları.....	20
2.Gereç ve Yöntem.....	22
2.1.Gereç.....	22
2.2.Yöntem.....	22

2.2.1.Anestezi Protokolü.....	22
2.2.2.Cerrahi Protokol.....	24
2.2.3.Çalışma Grupları.....	33
2.2.4.Biyokimyasal Ölçümler.....	34
2.2.5.Histopatolojik İnceleme.....	36
2.2.6.İstatistiksel Analiz.....	36
3.BULGULAR.....	37
4.TARTIŞMA.....	63
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
Ark.	:Arkadaşları
±	:Artı Eksi
B	:Bor
BA	:Borik Asit
BNCT	:Boron Neutron Capture Therapy
°C	:Santigrat Derece
CD8	: Sitotoksik T Hücreleri
CuCl₂	:Bakır (II) Klorür
dk	:Dakika
dl	:Desilitre
EGF	:Epitelyal Büyüme Faktörü
FDA	:Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi)
fl	:Femtoliter
gr	:Gram
(HE)	:Hematoksilen-Eozin
HA	:Hyaluronik Asit
Hb	:Hemoglobin
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
IL-1	: İnterlökin-1
INOS	:İndüklenebilir Nitrikoksit Sentetaz
ICAM	:İntersellüler Adezyon Molekülleri
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

(IFN)- γ :İnterferon Gama

Kg :Kilogram

L :Litre

Lig. :Ligamentum

LD₅₀ : Belirli Bir Süre Sonunda Yarisını Öldürmek İçin Gerekli Doz

Mcmol :

MDA :Malondialdehit

mg :Miligram

ml :Mililitre

MMOL :Minimol

MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz-9

MPO :Miyeloperoksidaz

M.S. :Millattan Sonra

Na₂CO₃ :Sodyum Karbonat

NBT :Nitroblue Tetrazolium

NSAİİ :Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar

NABCI :Sodium Couled Borate Co-Transporter 1 (Sodyum Bağımlı Borat Taşıyıcı 1)

NMOL /mg :Nanomol /Miligram

(NO) :Nitrik Oksit

(NO_x) :Nitrogen Oksides

PAF :Trombosit Aktive Edici Faktör

PDGF :Trombosit Benzeri Büyüme Faktörü

pg :Piktogram

PMNL : Polimorf Nükleer Lökositler

SHBG :Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin

TBARS :Thiobarbiturate Reaktive Substances

TNF- α :Tümör Nekrozis Faktör- α

TGF :Transforming Büyüme Faktörü

TGF- β :Transforming Büyüme Faktörü- β

VEGF :Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

% :Yüzde



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Yarada matriks bileşenlerinin zamanla birikmesi.

Şekil 1.2. İyileşme sürecini oluşturan yara dokusunda ortaya çıkan farklı hücrelerin zaman içerisinde seyri.

Şekil 3.1. Grupların Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının Mikroskopik Görüntüsü.

Şekil 3.2. Gruplarda İnflamatuar Hücre Ölçüm düzeyleri.

Şekil 3.3. Gruplarda Fibroblastik Aktivite Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.4. Gruplarda Neovaskülarizasyon Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.5. Gruplarda Kollajen Ölçüm Düzeyleri.

Şekil 3.6. Gruplarda WBC (Lökosit (Beyaz Kan Hücreleri) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.7. Gruplarda LYM (Lenfosit) % Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.8. Gruplarda MID (Monosit) % Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.9. Gruplarda GRA (Granulosit) % Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.10. Gruplarda Hb (Hemoglobin) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.11. Gruplarda MCH (Ortalama Hücre Sayısı) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.12. Gruplarda RBC (Alyuvar) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.13. Gruplarda MCV (Ortalama Hücre Sayısı) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.14. Gruplarda HCT (Hematokrit) % Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.15. Gruplarda PLT (Trombosit) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.16. Gruplarda MDA (Malondialdehit) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.17. Gruplarda IL-1 (İnterlökin-1) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.18. Gruplarda IL-6 (İnterlökin-6) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.19. Gruplarda TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-Alfa) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.20. Gruplarda MPO (Miyeloperoksidaz) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.21. Gruplarda AOA (Antioksidan Aktivite) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.22. Gruplarda GSH (Glutatyon) Ölçüm Değerleri.

Şekil 3.23. Gruplarda NO (Nitrik Oksit) Ölçüm Değerleri.



TABLÖLAR

Tablo 1.1. Bazı büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki yeri

Tablo 1.2. Yara iyileşmesinde bazı hücrelerin rolü

Tablo 1.3. Yara İyileşmesinde Sitokinlerin Rolü

Tablo 1.4. Anastomoz İyileşmesine Etki Eden Faktörler

Tablo 3.1. Gruplarda inflamatuvar hücre, fibroblastik aktivite, neovaskülarizasyon ve kollajen düzeylerinin histopatolojik sonuçları

Tablo 3.2. Gruplarda Hemogram sonuçları

Tablo 3.3. Gruplarda Biyokimya Analiz Sonuçları

RESİMLER

Resim 1.1. Wistar Cinsi Albino Rat (<https://goo.gl/images/XYwMou>).

Resim 1.2. Rat' ın Anatomik Yapısı (<https://goo.gl/images/XHL19X>).

Resim1.3. Kadavrada karın içi organların görünümü.

Resim 1.4. Wistar Albino Rat (<https://goo.gl/images/kofkj5>).

Resim 2.1. Genel Anestezi Altındaki Ratın Operasyon Bölgesinin Povidone-İdine ile Temizlenmesi.

Resim 2.2. Operasyon Bölgesinin Serviyet ile Sınırlanması.

Resim 2.3. Ensizyon Yapılacak Operasyon Bölgesi.

Resim 2.4. Dış Deriye Yapılan Ensizyon.

Resim 2.5. Dış Deriye Yapılan Ensizyonun Genişletilmesi.

Resim 2.6. Karın Kaslarının Ekarte Edilip, Karın Boşluğuna Girilmesi.

Resim 2.7. Açılmış karın duvarı ve barsakların görülmesi.

Resim 2.8. Desendens Kolonun Açığa Çıkarılması.

Resim 2.9. Kolonun Ensizyon İçin Hazırlanması.

Resim 2.10. Kolon' a Yapılan Longitudinal Ensizyon Sonrası Anastomoz Hattı.

Resim 2.11. Longitudinal Ensizyon Sonrası Barsak Lumeninin Görüntüsü.

Resim 2.12. Barsak Duvarının 6/0 Numara Prolen İplik ile Kapatılması.

Resim 2.13. Kapatılan Anastomoz Hattı.

Resim 2.14. Kapatılan Anastomoz Hattının Başka Açıdan Görüntüsü.

Resim 2.15. Anastomoz Hattında Kaçak Olup Olmadığının Kontrolü.

Resim 2.16. Karın Duvarının Kapatılması.

Resim 2.17. Derinin Sürekli Dikişle Kapatılması.

Resim 2.18.Kapatılan Derinin Basit Dikişlerle Desteklenmesi.

Resim 2.19.Postoperatif Yara Bakımı Yapılan Rat'ın Kafesine Alınmadan Önceki Durumu.



1.GİRİŞ

1.1.Rat

Rat, yabani boz sıçanın bir varyetesidir. Kemirgenlerin faregiller ailesindendir. Kılırları süt beyaz rengine, sert ve uzundur. Siyah lekesi veya beneği yoktur. Kuyruđu vücut uzunluğu kadar veya biraz daha kısa olup, pullarla örtüldür. Çekingen bir hayvan olan rat, laboratuvar deneyleri için bakılır ve üretilir. Erişkinlerde ağırlık 150-200 g'dır.

Beden ısısı: 37.5 C°

Solunum sayısı: 100-150 dk

Kalp ritmi: 200-360 (240) dk

Ortalama yaşam: 3-4 yıl

Diş formülü: $2(I_{\frac{8}{8}}^{\frac{8}{8}}, C_{\frac{0}{0}}^{\frac{0}{0}}, M_{\frac{3}{3}}^{\frac{3}{3}})$ (Yavru ve Yavru, 1996).



Resim 1.1. Wistar Cinsi Albino Rat (<https://goo.gl/images/XYwMou>)

1.1.1.Ratlarda Sindirim Sistemi Anatomisi

Mide: Mide glanduler kısım ya da başka bir ifadeyle digestif mide ve ön mideden oluşmuştur. Ön midenin büyük bir kısmı hypokondria'nın önünde yerleştiği halde, glanduler mide hypokondria'nın arkasında yerleşmiştir. Midenin hacmi doluluk oranına göre değişiklik gösterir (Yavru ve Yavru, 1996).

Mide; gövdenin orta hattının solunda, karaciğerin üstünde ve geride bulunur. Karaciğere lig. Gastro-hepatika ile bağlanmıştır. Mide geride ve aşağıda pankreas ile kolona dayanır. Bunlarla mezenterium aracılığıyla birleşmiştir. Ayrıca jejunum halkaları ve sekumun ucu midenin arka yüzüne kadar gelebilir (Yavru ve Yavru, 1996).

Dalak midenin yanındadır. Cranial ucu midenin dorsal dış yüzüne yerleşmiştir. Arka ucu daha çok caudo-ventral bölgede bulunur. İki organ birbirine lig. gastro-lineale ile bağlıdır (Yavru ve Yavru, 1996).

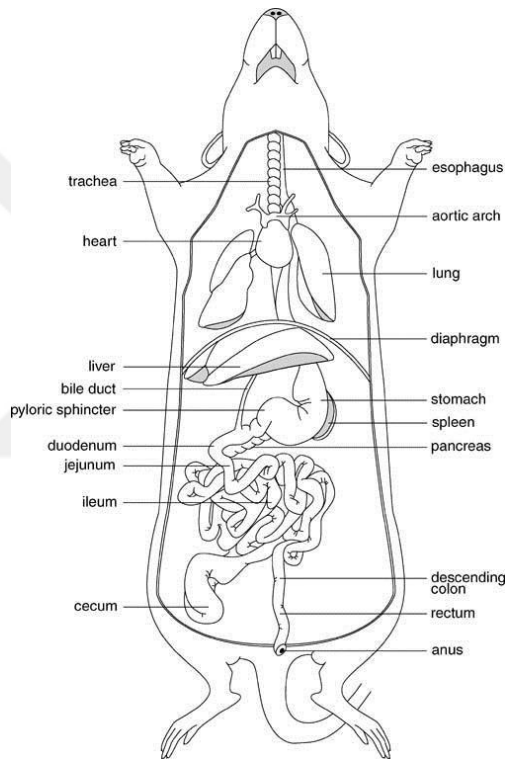
Özofagus curvatura minor'un en çukur kısmına açılır. Ön mideyi cardia izler. Eldiven parmağı şeklinde olup, öne doğru karaciğerin sol lateral lobuna ve diafragma kadar uzanmıştır. Cardia'nın hemen sağında Pylorus bulunur. Bu öne ve median hatta doğru çıkıntı yapar (Yavru ve Yavru, 1996).

Bağırsak: Duedonum pyloris'ten ayrılır ve karın duvarına doğru seyreder. Karaciğerin arka yüzünü sağ karın duvarına kadar izler. Burada geriye kıvrılır. Lumbal kasların hizasına gelince orta hatta doğru bir kıvrım daha yapar. Önde colon transversus'un hizasına kadar gelir. Burada jejunum olarak devam eder. Colon descendens ile lig. duedono-colicum aracılığıyla birleşir (Yavru ve Yavru, 1996).

Jejunum uzun mezenterium ile asılır. Birçok halka oluşturur. Bunun büyük bir kısmı karın boşluğunun sağ yarımındadır. Burada karının ventral duvarı ile temas halindedir. Bununla birlikte birkaç halkası, sekumun önünde ve arkasında yerleşmiştir. Mezenterium orjiniinde birkaç lenfatik ganglion vardır (Yavru ve Yavru, 1996).

İleum jejunum'u izler. Sekuma dorsal kismından açılır. İleoceacal orificium bölgesinde bir ganglion bulunur (Yavru ve Yavru, 1996).

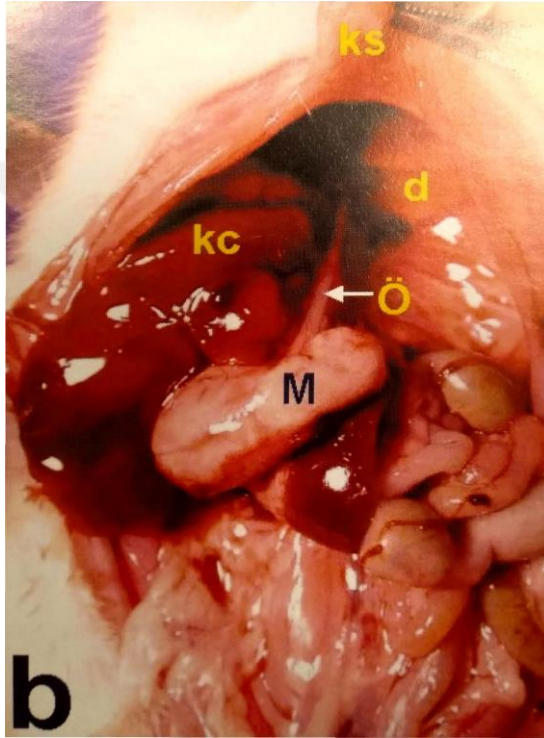
Secum bağırsak kanalının en hacimli bölümünü oluşturur. Altı (6) rakamı şeklinde kıvrılmıştır. Karın boşluğunun orta ve sol kısmını kaplar. Karın alt duvarı ile temas halindedir. Sekumun kaputu geriye doğru yönelmiştir. Erkeklerde sol testis karın boşluğunda olduğu zaman bununla temas halindedir. Ucu öne doğru yönelmiştir. Hemen hemen belirsiz bir şekilde kolon ile devam eder (Yavru ve Yavru, 1996).



Resim 1.2. Rat' ın Anatomik Yapısı (<https://goo.gl/images/XHL19X>)

Kolon önce at nalı şeklinde bir yapı gösterir. Sola doğru yönelmiştir. Colon ascendens duodenuma ve karaciğere kadar göğüs boşluğu yönünde gider. Orada kıvrılır ve colon transversus olur. Orta hatta sol yarıma ulaşır. Colon descendens pelvis boşluğuna doğru seyrederek burada rektum olarak devam eder (Yavru ve Yavru, 1996).

Karaciğer: Rat karaciğerinde safra kesesi yoktur. Lobulasyon bellidir. Karaciğer diafragmaı tamamen örtmez. Sol üstte ¼'lük bir kısım açıkta kalır. Bu kısımda ön mide diafragma ile temas eder. Karaciğerin önemli bir kısmı hypokondria'nın dışındadır ve arkaya doğru cartilago xyphoidea'nın arkasında uzanır. Processus caudatus sağ böbreğin ön kutbunu çevreler. Karaciğer geride mideye, pankreas'a, duodenum, jejunum halkalarına ve bazende sekumun ucuna temas eder (Yavru ve Yavru, 1996).



Resim 1.3. Kadavrada karın içi organların görünümü. b) Karaciğer ekarte edilip ksifoid yukarı kaldırılarak diyaframı delip karın boşluğuna geçen özofagus izleniyor. **M:** Mide; **Ç:** Sekum; **kc:** Karaciğer; **ks:** Ksifoid; **Ö:** Özofagus; **d:** Diyafram (Bayramiçli, 2005).

Karaciğerin lopları birbirinden derin yarıklarla ayrılmıştır. Lobus hepatis sinister lateralis oldukça hacimlidir. Sonra yarım ay biçiminde lobus hepatis sinister medialis gelir. Lobus quadratus yoktur. Bazen bunun yerine üçgen biçiminde, ucu sivri, dil şeklinde, komşu loplara birleşmiş bir lop bulunur. Bundan başka lobus hepatis dextra medialis vardır. Soldakinden daha büyüktür ve sağ lateral lobun yanındadır. Diğer bir lop olan lobus hepatis dextra lateralis'in gerisinde lobus caudatus'un, processus caudatus'u yer almıştır. Processus caudatus'ta böbrek için bir

çukurluk bulunur. Processus papillaris ikiye bölünmüştür ve iki yassı uzantısı midenin curvatura minor'una göre biçim almıştır (Yavru ve Yavru, 1996).

Vena cava caudalis lobus quadratus'un orta kısmından geçer (Yavru ve Yavru, 1996).

Pankreas: Gevşek bir yapıya sahiptir. İki daldan oluşmuştur. Sol dal duodenum boyunca uzanır. Sağ dal ise midenin gerisinde bulunur (Yavru ve Yavru, 1996).

Dalak: Beyaz ratın dalağı oldukça hacimli olup, dil şeklindedir. Midenin facies externa'sı boyunca tüm mide uzunluğunca yerleşmiştir. Yukarıdan aşağıya, önden arkaya doğru yönelmiştir. Ön ucu hypokondriak bölgenin içinde, arka ucu ise dışındadır. Facies externa'sı parlaktır. Visceral yüzünün median eksenli çıkıntılıdır ve dalağı dorsal kısım (renal), ventral kısım (gastrik) diye ayırır. Kan damarları genellikle bu orta kabartı uzunluğunca parenşim içine girerler. Dalağın kesit yüzü üçgen şeklindedir (Yavru ve Yavru, 1996).



Resim 1.4. Wistar Albino Rat (<https://goo.gl/images/kofkj5>)

1.2.Yara ve İyileşmesi

Deri ve/veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin, geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir (Kılıçoğlu ve ark., 2005).

Herhangi bir mekanizmayla oluşmuş bir yaradaki iyileşme, genellikle önceden tahmin edilebilir bir düzeni takip eder. Normal şartlarda, yara iyileşme aşamaları üç bölümde incelenebilir. Bunlar; sıralı bir düzen içinde tarif edilmelerine rağmen gerçekte üst üste binen karışık etkileşimleri içermektedirler (Yalı, 2017).

Bu aşamalar;

- Hemostaz ve inflamasyon
- Proliferasyon
- Matürasyon ve remodeling (Yalı, 2017).

1.2.1. Hemostaz ve İnflamasyon

Tanım itibariyle yaralanma; doku bütünlüğünün bozularak kan damarlarının bölünmesine ve ekstrasellüler matriksin trombositlere direk olarak maruz kalmasına yol açar (Çınar ve Kendirci, 2016). Vucudun kanamayı durdurmak amacıyla verdiği ilk ve hızlı tepki, hasarlı bölgedeki arteriyel kan akışını damar düz kaslarının sitoplazmik kalsiyum seviyesindeki artışı izleyen kasılma (vazokonstrüksiyon) ile azalmasıdır. Vazokonstrüksiyonla kan akımının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan hipoksi ve asidoz sonucunda salınan nitrik oksit (NO), adenosin ve diğer vazoaaktif metabolitler refleks vazodilatasyona ve arteriyel damarların gevşemesine neden olur (Berk ve ark., 2015).

Akut Faz Yangı Medyatörleri

Tablo 1.1. Bazı büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki yeri (Berk ve ark., 2015).

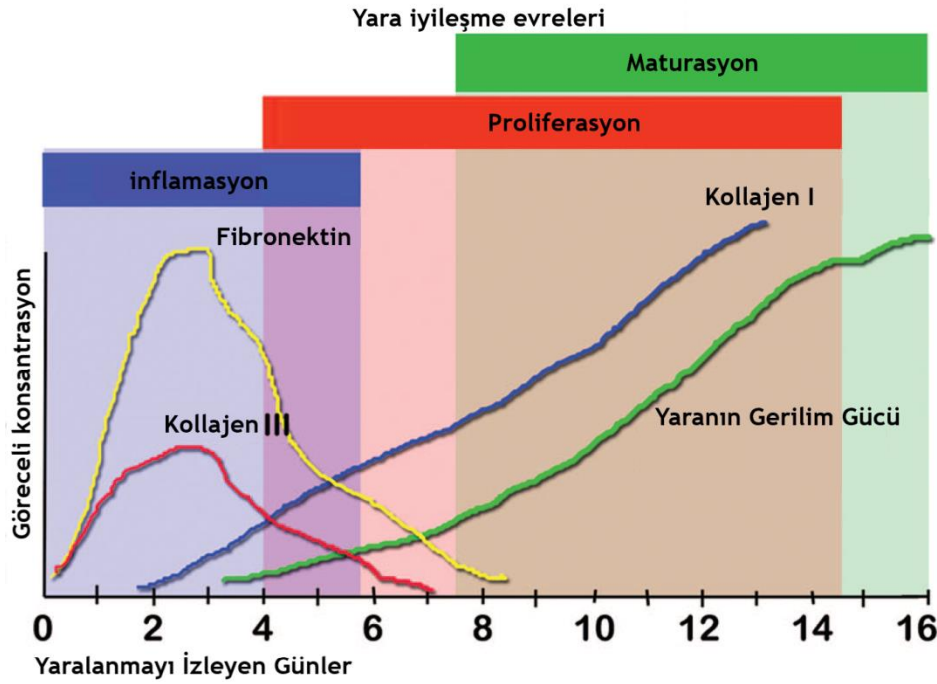
Büyüme Faktörleri	Salındığı Yer	Fonksiyonu
TGF- α	Makrofaj Trombosit	Granülasyon dokusu oluşumu Fibroblast ve endotel hücrelerin proliferasyonunun uyarılması

Tablo 1.1.(devamı) Bazı büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki yeri (Berk ve ark., 2015).

TGF-β	Trombosit Makrofaj Nötrofil Fibroblast	Kemotaksi Anjiyogenezin uyarılması Fibroblast ve miyofibrillerin farklılaşması Kollojen matriks yapımı Yara kontraksiyonu Diğer büyüme faktörlerinin salınımının uyarılması
VEGF	Trombosit Nötrofil Keratinosit	Neovaskülarizasyon ve anjiyogenezin situmulasyonu
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 Vazokonstrüksiyon
İnterlökin - 1	Trombosit Endotelyal hücre Lenfosit	Kemotaksi
Serotonin	Trombosit	Kemotaksi Vazokonstrüksiyon Trombosit agregasyonu Vasküler permabilite artışı

Kısaltmalar: **PDGF**: Trombosit kökenli büyüme faktörü, **TGF**: Dönüştürücü büyüme faktörü, **TNF**: Tümör nekroz faktör, **VEGF**: Vasküler endotelial büyüme faktörü.

Hemostazisi izleyerek yara yatağından kemotaktik faktörlerin salınımı ile inflamasyon başlar. Subendotelial kollajenin trombositlere maruziyeti trombosit agregasyonuna, degranülasyonuna ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna neden olur. Trombosit α granülleri trombosit benzeri büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), Trombosit aktive edici faktör (PAF), fibronektin ve serotonin gibi bir takım yara uyarıcı maddeleri yapar. Ek olarak, hemostazisi sağlamak için fibrin pıhtısı polimorf nükleer lökositler (PMN, nötrofiller) ve monositler gibi inflamatuvar hücrelerin yaraya migrasyonu için bir iskele olarak görev yapar (Çınar ve Kendirci, 2016).



Şekil 1.1. Yarada matriks bileşenlerinin zamanla birikmesi. (Her ne kadar fibronektin ve Kollajen tip III erken matriksi oluşturur ise de, kollajen tip I daha sonra birikir ve yara dayanım gücündeki artışa karşı gelir (Broughton ve ark., 2006).

Yaralanma sonrası hücrel infiltrasyon karakteristik, önceden belirlenmiş bir sırayı takip eder. Yara yatağına ilk giren infiltre edici hücreler PMN' lerdir. Yirmidört-Kırksekiz saatte pik yaparlar. Artmış vasküler geçirgenlik, Lokal

prostaglandin salınımı ve Kompleman faktörleri, İnterlökin-1 (IL-1), Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), TGF- β , Trombosit faktör 4 veya bakteriyel ürünler gibi kemotaktik maddelerin varlığı nötrofil migrasyonunu uyarır (Sipahi, 2009; Çınar ve Kendirci, 2016).

Tablo 1.2. Yara iyileşmesinde bazı hücrelerin rolü (Berk ve ark.,2015).

Hücre Tipi	Aktivite Zamanı	Fonkiyon
Trombosit	Saniyeler içinde	Trombus oluşumu Koagülasyon sürecinin aktivasyonu İnflamatuvar 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 permeabilite artışı
Lenfositler	72-120 saat	Kollojen depozisyonu Proliferasyon fazının düzenlenmesi

Nötrofiller nonspesifik savunma sisteminin elemanı olarak, yara yüzeyindeki ana görevi yabancı cisim ve bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir (Kılıçoğlu ve ark., 2005). PMN' ler aynı zamanda erken inflamasyon aşamasında sitokinlerin, özellikle de takip eden anjiyogenez ve kollajen sentezinde belirgin etkisi olan TNF- α , en önemli kaynağıdır. PMN' ler ayrıca yara iyileşmesinin erken evrelerinde matrikse ve doku madde bozulmalarına katılan kollajenaz gibi proteazlarında salınımını yapar. Enfeksiyonun sınırlanması dışında bu hücrelerin kollajen birikimi ya da yaranın mekanik gücünün kazanılmasında bir rolleri yoktur. Aksine, nötrofil faktörleri yaraların epitelial kapanmasında gecikmeyle ilişkilendirilirler (Çınar ve Kendirci, 2016; Enoch ve Leaper, 2007).

Yaraya saldıran ikinci inflamatuvar hücre popülasyonu başarılı iyileşme için esansiyel olarak kabul edilen makrofaj oluşumudur. Dolaşımdaki monositlerden türetilen makrofajlar yaralanma sonrası 48-96 saat içinde yara da belirgin sayılara ulaşır ve yara iyileşmesi tamamlanıncaya kadar kalır (Çınar ve Kendirci, 2016; Enoch ve Leaper, 2007).

Nötrofiller gibi makrofajlar da fagositoz ile yara debridmanına katılır ve Serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit sentezi ile mikrobiyal staza katkıda bulunur. Makrofajların asıl fonksiyonu direk hüce-hücre etkileşimi ve intersellüler adezyon molekülleri (ICAM) ile olduğu kadar sitokinler ve büyüme faktörleri gibi mediyatörler vasıtasıyla diğer hücrelerin aktivasyonu ve takviyesidir. TGF- β , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epitelial büyüme faktörü (EGF) ve laktat gibi medyatörlerin salınımı ile makrofajlar hücre proliferasyonunu, matriks sentezini ve anjiyogenezini düzenlerler. Makrofajlar aynı zamanda anjiyogenezis düzenlenmesinde ve matriks birikimi ve remodelingte de önemli rol oynarlar (Çınar ve Kendirci, 2016).

T lenfositler yaraya rutin olarak saldıran bir diğer inflamatuvar/immün hücre proliferasyonunu oluşturur. Makrofajlardan daha az sayıda olmak kaydıyla T-lenfosit sayıları yaralanma sonrası yaklaşık bir hafta içinde pik yapar ve gerçek anlamda iyileşmenin inflamatuvar evresinden proliferatif evresine geçişte köprü oluştururlar. Yara iyileşmesi için esansiyel oldukları bilinse de lenfositlerin yara iyileşmesindeki rolü tamamıyla tanımlanmış değildir. Önemli miktarda veri T-lenfositlerin yara ortamının modülasyonunda aktif rol aldığı hipotezini desteklemektedir. Çoğu yara T-lenfositlerinin tükenmesi yara gücünü ve kollajen içeriğini azaltırken T-lenfositlerin CD8⁺ supresor alt kümesinin tükenmesinin hiçbir etkisi yoktur. Lenfositler ayrıca hücre ilişkili interferon (IFN)- γ , TNF- α ve IL-1 ile fibroblast kollajen sentezi üzerinde engelleyici etki oluştururlar. Bu etki, ekstrasellüler matriks sentezi sadece çözünebilen faktörlerle değil aynı zamanda lenfositler ve fibroblastlar arasında direk hücre-hücre teması ile de düzenlendiği düşünüldüğünde, hücreler fiziksel olarak ayrı ayrı ise kaybolur (Çınar ve Kendirci, 2016).

Tablo 1.3. Yara İyileşmesinde Sitokinlerin Rolü (Gezer, 2018)

Sitokin	Hücre Kaynağı	Biyolojik Aktivite
Proinflamatuvar sitokinler		
TNF-α	Makrofajlar	PMN marjinasyonu ve sitotoksiste, $\pm$ kollajen sentezi; metabolik substrat sağlar
IL-1	Makrofajlar Keratinositler	Fibroblast ve keratinosit kemotaksisi, kollajen sentezi
IL-2	T-Lenfositler	Fibroblast infiltrasyonu ve metabolizmayı artırır
IL-6	Makrofajlar PMNL ler Fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu, hepatik akut faz protein sentezi
IL-8	Makrofajlar Fibroblastlar	Makrofaj ve PMNL kemotaksisi, keratinosit maturasyonu
Anti-inflamatuvar sitokinler		
IL-4	T-lenfositler Bazofiller Mast hücreleri	TNF,IL-1,IL-6 üretiminin, fibroblast üretiminin, kollajen sentezinin inhibisyonu

IL-10	T-lenfositler Makrofajlar Keratinositler	TNF,IL-1,IL-6 üretiminin, makrofaj ve PMNL aktivasyonunun inhibisyonu
--------------	--	---

TNF: Tümör nekroz faktör; **IL:** İnterlökin; **IFN- γ :** interferon- γ ; **PMNL'ler:** polimorfonüleer lökositler

1.2.2. Proliferasyon

Proliferatif evre yara iyileşmesinin ikinci evresidir ve 4. günden 12. güne kadar sürer. Doku devamlılığının tekrar sağlanması bu evrede olur. İyileşen yaraya son infiltrate olan hücre popülasyonları fibroblastlar ve endotelial hücrelerdir, fibroblastlar için en kuvvetli kemotaktik faktör PDGF' dir. Yara ortamına girdikten sonra toplanan fibroblastlar önce proliferere olmaya ihtiyaç duyarlar. Ardından matriks sentezi oluşumundaki asli fonksiyonlarını yapmak için aktive edilirler. Bu aktivasyon temel olarak yara makrofajlarından salınan sitokinler ve büyüme faktörleri ile uyarılır (Çınar ve Kendirci, 2016; Gezer, 2018).

Yaralardan izole edilen fibroblastlar yara dışı fibroblastlardan daha çok kollajen sentezler, daha az proliferere olur ve aktif olarak matriks kontraksiyonu sağlarlar. Her ne kadar sitokinden zengin yara ortamının bu fenotipik değişiklik ve aktivasyonda belirgin rol aldığı açıksa da kesin mediyatörler ancak kısmen karakterize edilmiştir. Ek olarak, zaman içinde yara ortamında belirgin miktarlarda (~10 mmol) biriken laktat, adenosin difosfat (ADP)- ribozilasyonunu kapsayan bir mekanizma vasıtasıyla kollajen sentezinin güçlü bir düzenleyicisidir (Çınar ve Kendirci, 2016).

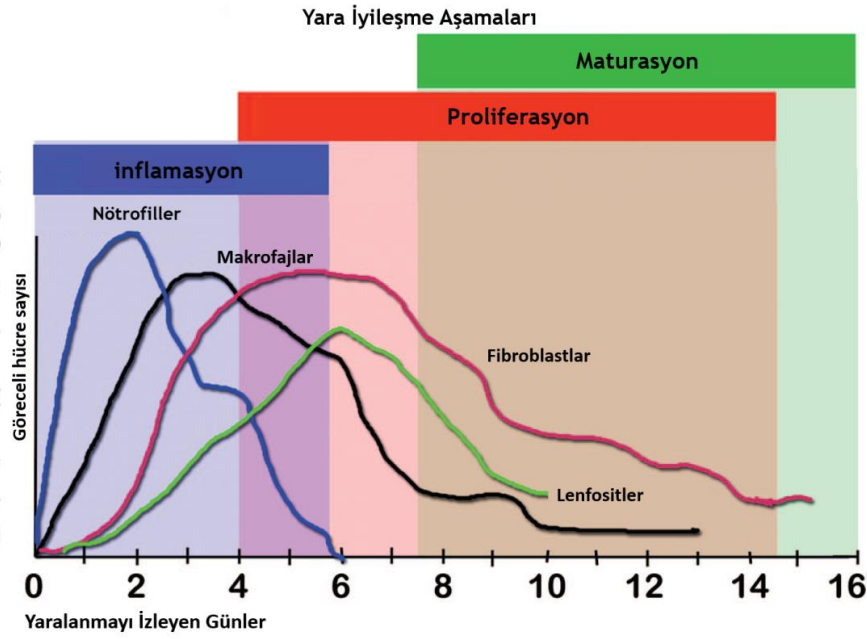
İyileşmenin bu evresinde endotel hücreleri de yaygın olarak proliferere olurlar. Bu hücreler başarılı bir yara iyileşmesi için mutlak gerekli bir süreç olan yeni kapiller oluşumuna (anjiyogenezis) katılırlar. Endotel hücreleri yaraya yakın intakt venüllerden migre olurlar. Bu migrasyon, replikasyon ve yeni kapiller tübül oluşumu TNF- α , TGF- β ve VEGF gibi sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır.

Bir çok hücre, VEGF üretebilse de iyileşen yaradaki ana kaynak makrofajlardır ve VEGF reseptörleri özellikle endotel hücrelerinde yer alır (Çınar ve Kendirci, 2016; Broughton ve ark., 2006).

1.2.3. Maturasyon ve Remodeling (Olgunlaşma ve Yeniden Şekillenme)

Skar dokusunun maturasyonu ve remodelingi fibroblastik evrede başlar ve daha önce sentezlenen kollajenin reorganizasyonu ile karakterizedir. Kollajen matriks metalloproteinazlarca (MMP) kırılır ve son yara kollajeni kollajenolizis ve kollajen sentezi arasındaki dengenin bir sonucudur. Kollajen sentezine doğru net bir kayma vardır ve sonuç olarak ekstrasellüler matriksin tekrar yapılanması nispeten aselüler kollajenden zengin bir skardan oluşur (Çınar ve Kendirci, 2016; Gezer, 2018).

Taze yarada yara gücü ve mekanik bütünlüğü yeni biriken kollajenin kantite ve kalitesi ile belirlenir. Yara yatağında matriks birikimini karakteristik bir paterni takip eder: fibronektin ve Tip 3 kollajen erken matriks iskelesini inşa eder; Bir sonraki belirgin matriks bileşenlerini glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar oluşturur. Ve tip 1 kollajen de son matrikstir. Yaralanmadan birkaç hafta sonra, yaradaki kollajen miktarı bir plato değere ulaşır, ancak gerilim kuvveti birkaç ay daha artmaya devam eder. Fibril oluşumu ve fibril çapraz bağlanması kollajen çözünürlüğünde azalmaya, kuvvette artışa ve kollajen matriksin enzimatik bozulmasında direnç artışına neden olur. Fibroblastlardan salgılanan fibrilin, bağ dokuda bulunan elastik liflerin oluşumu için esansiyeldir. Yaralanma sonrası skar remodeling uzun süre (6-12 ay) devam eder, kademeli olarak matür, avasküler ve aselüler skar oluşur. Skarın mekanik kuvveti asla yaralanmış dokununkine ulaşamaz (Çınar ve Kendirci, 2016).



Şekil 1.2. İyileşme sürecini oluşturan yara dokusunda ortaya çıkan farklı hücrelerin zaman içerisinde seyri. Makrofajlar ve nötrofiller inflamasyon sırasında baskın iken, daha sonra lenfositler pik yapar ve ve proliferatif fazda fibroblastlar baskındır. (Broughton ve ark., 2006).

Ekstraselüler matriksde kollajenin hem iyileşen yarada hem de normal doku hemostazisinde sürekli bir devri vardır. Kollajenolizis kollajenaz aktivitesinin bir sonucudur, MMPLerin bir sınıfı bu aktivasyona ihtiyaç duyar. Hem kollajen sentezi hemde lizisi sitokinler ve büyüme faktörlerince sıkı olarak kontrol edilirler. Bazı faktörler kollajen remodelinginin her iki yönüne de etki ederler. Örneğin, TGF- β yeni kollajen transkripsiyonunu artırırken aynı zamanda metalloproteinazların doku inhibitörlerinin sentezini uyararak kollajen yıkımını azaltır. Kollajen birikim ve yıkımının bu dengesi yara kuvvetinin ve bütünlüğünün nihai belirleyicisidir (Çınar ve Kendirci, 2016).

1.3.Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi temel olarak tüm dokularda birbirine benzemekle birlikte, gastrointestinal sistemde farklı bazı özellikler taşır (Kılıçoğlu ve ark., 2005).

Barsak yaralarında, cilt yaralarının aksine fibroblastlarla birlikte düz kas hücreleri de kollajen sentezi yapar ve gerilme kuvveti bağırsakta çok daha hızlı oluşur (Yağcı, 2011). Gastrointestinal sistemde geniş mikroorganizma havuzu, dikiş hattının kapatılmasında serozanın etkisi, mide bağırsak sistemine özel damarsal beslenme gibi birçok farklı özellikler mevcuttur. Gastrointestinal anastomoz iyileşmesine etki eden lokal ve sistemik faktörler hakkında bilgimiz artsa da anastomotik kaçak ve ayrılma, yüksek mortalitesi olan ve sık karşılaşılan ciddi problemlerdendir (Yağcı, 2011).

Gastrointestinal sistem çok tabakalı duvar yapısına içi boşluklu organlardan oluşmaktadır. En içte mukoza tabakası ve bunun altında damarlardan ve bağ dokusundan oluşan submukoza tabakası mevcuttur. Sağlam gastrointestinal sistemde duvarın bütünlüğünü ve mekanik gücünün çoğunu submukoza sağlar ve anastomoz yapılmış bağırsak uçlarını bir araya getiren dikişleri tutabilecek güce sahip tek tabaka submukozadır. Gastrointestinal sistemdeki kollajenin büyük kısmı da buradadır ki tip I, tip III ve tip V kollajenden meydana gelir (Yağcı, 2011; Bat, 2009). Ayrıca içerdiği elastin de yara iyileşmesinde önem arz etmektedir. Submukozanın üzerinde kas tabakası, en dışta bağ dokusu ve mezotel hücrelerinden oluşan seroza tabakası mevcuttur. Submukoza sağlam bağırsaktaki gerilim kuvvetinin en önemli kaynağı ve anastomotik uçları bir araya getiren dikişlerin tutunduğu başlıca katmandır. Bu tabakadaki kollajen birikimi yaranın mekanik direncini ve dikişleri taşıma kapasitesini belirler (Yağcı, 2011).

İyileşen dikiş hattının gerilim kuvveti, nitelik ve niceliksel olarak onarım olayının düzeyini yansıtır. Yapılan birçok çalışmada ilk 3-4 günde bağırsak anastomoz kuvvetinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun öncelikli olarak

yara bölgesindeki artmış kollajenaz aktivitesine bağlı olduğu düşünülmüş, ancak gerçekte kollajen miktarında bir azalma tespit edilememiştir. Bu nedenle anastomoz kuvvetindeki düşüşün kollajen liflerinin enzimatik yapısındaki yetersizliğe bağlı olduğu kabul edilmiştir (Yağcı, 2011). Bir başka çalışmaya göre yara bölgesine geçici olarak geçen nötrofillerden alınan proteazlar ve serbest oksijen radikallerinin, hücre dışı matriste değişiklik meydana getirerek gerilim kuvvetinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Dördüncü günden itibaren yara bölgesinde kollajen yapımı ve birikimi belirginleşmeye başlar ve kollajen miktarındaki artışla birlikte anastomoz kuvvetinde de artış meydana gelir (Yağcı, 2011).

Submukozada sentezlenen kollajen fibrilleri anastomoz hattında köprüler oluşturur. Erken dönemde yara dudaklarını bir arada tutan kuvvet dikişler ise de kollajen köprülerinin artmasıyla 7-14. günlerde dikişlerin önemi kalmaz. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma evresiyle birlikte kollajen fibrillerindeki çapraz bağlar artar. Bu evrede yara daha az hücrel bir hale gelir ve granülasyon dokusu yerini sıkı dokusuna bırakılır (Yağcı, 2011).

Granülasyon dokusunu yaranın üstünü örter, boşlukları doldurur ve luminal içerik için bir bariyer oluşturur. Barsak duvarı tabakaları karşılıklı olarak birleştiğinde bile boşlukların doldurulması en az 3 gün sürer. Serozanın iyileşmesi ise kaçakları önlemede önemlidir ve en iyi invertte sütürlerle kapatılan yaralarda saptanır (Bat, 2009).

Mide ve ince bağırsakların kanlanması çok iyi olup ayrıca bakteri kolonizasyonu da azdır. Bu organların rezeksiyon ve anastomozları sonucu anastomoz kaçağı çok az görülmekte ve bir hafta sonra anastomoz yeterli sağlamlığa ulaşmaktadır. Özofagus ve kolon kanlanması ise mide ve ince bağırsaklara göre daha azdır. Distal kolondaki yüksek bakteri kolonizasyonu bir yandan kollajen sentezini geciktirirken diğer yandan da kollajenaz etkisini artırarak kollajenin aşırı lizisine neden olmaktadır (Yağcı, 2011).

1.3.1. Anastomoz İyileşmesine etki eden Faktörler

Kolon anastomozunun iyileşmesinde etkili olan faktörler lokal ve sistemik faktörler şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Anastomoz iyileşmesine etki eden faktörler Tablo 1.4.'de gösterilmiştir (Şendoğan, 2014).

Tablo:1.4.Anastomoz İyileşmesine Etki Eden Faktörler (Şendoğan, 2014)

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Yeterli kanlanma	Enfeksiyon
Anastomozda gerginlik olmaması	Şok, sepsis, asidoz
Sağlıklı doku uçları	Hipovolemi
Bakteriyel kontaminasyon	İlaç tedavisi(Steroidler,NSAİİ)
Distal obstrüksiyon	İmmun yetmezlik
Radyasyon hasarı	Obezite,alkolizm,malnütrisyon
Barsak hazırlığı ve antibiyotik kullanımı	Üremi
Mekanik travmalar	Karaciğer hastalığı,yetersizliği
Cerrahi teknik ve dikiş materyali	Malign hastalıklar
Lokal infeksiyon	Yaş
Hematom	Ağır anemi
Yabancı cisimler	Vitamin ve mineral eksiklikleri

1.4.Bor

Bor, periyodik cetvelde 3A grubunda ilk sırada yer alan, ‘B’ simgesiyle gösterilir (Nielsen, 1988; Sarıtaş, 2017). Atom numarası 5, atom ağırlığı 10.82, özgül ağırlığı 2.84, ergime noktası $2190\pm 20^{\circ}\text{C}$ 'dir. Doğada bor saf halde bulunmayan, oksijenle birleşerek, bor tuzları şeklinde veya silikatlar halinde bulunur. Doğada başta borik asit ve boraks olmak üzere iki yüze yakın bor bileşiği bulunmaktadır (Demir, 2005; Moseman, 1994). Doğada genellikle borat formu şeklinde bulunan bor elementi yer kabuğunda, atmosferde, denizde, toprakta, kömürde, yeraltı ve yerüstü sularında ve sedimentlerde yüksek oranda bulunmaktadır. (EFSA, 2004; Yazbeck ve ark., 2005). Yeryüzünde geniş bir alana yayılmış halde bulunan bor elementi doğada değişime uğramaz ve parçalanmaz. Ancak çevre koşullarına bağlı olarak (nem düzeyi, pH vb.) spesifik formlarına dönüşebilmektedir (Uçkun, 2013).

Bor adının Arapça Buraq veya Farsça Burah kelimesinden geldiği düşünülmektedir. Tarihte boru ilk kez Babilliler altın elde etmek için kullanmışlardır. Eski Yunanlılar ve Romalılar bor bileşiklerini temizlik maddesi olarak kullanmışlardır. İlaç olarak M.S. 875 yılında Arap doktorlar tarafından kullanılmıştır (Yiğitbaşıoğlu, 2004; Eren, 2004).

Bor, meyve, posa içeriği yüksek sebzeler, sert kabuklu meyveler, kuru baklagiller, şarap, bira ve elma suyunda zengin olarak bulunmaktadır (Nielsen, 1994). Borun, anti-inflamatuvar ve antibakteriyel etki yönleri de bildirilmiştir (Bailey ve ark., 1980; Hunt, 2003). Bor içerikli ilk doğal biyomolekül, Streptomyces antibioticus'un suşundan elde edilen ‘Boromisin’ denilen bir antibiyotiktir. Boromisinin, gram (+), belirli bazı mantarlar ve protozoalara karşı etkili olduğu fakat gram (-) bakterilere karşı etkisiz olduğu belirtilmiştir (Kahyaoğlu, 2009). Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, borat tuzlarının Herpes virüslerin replikasyon ve sitopatik aktivitelerini engellediği belirtilmektedir (İnce ve ark.,2010).

Borun, antioksidan bir ajan olan glutatyon ve türevlerini arttırarak ya da reaktif oksijen türevlerini nötralize eden diğer ajanları uyararak, oksidatif hasarı engellediği belirtilmiştir (Nielsen ve ark., 2007).

1.4.1. Bor Metabolizması

İnsanlarda ve hayvanlarda borun %90' dan fazlası 3 saat içerisinde gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve pasif difüzyon yolu ile vücut sıvıları boyunca hızlı bir şekilde dağılım gösterir. Borik asidin insan ve hayvanlarda yarılanma ömrü 24 saat veya daha da az olduğu belirtilmektedir. Sodyum borat ve borik asit olarak alınan bor, ayrıca solunum sisteminden de emilmektedir (EPA 2004; Sarıtaş ve ark., 2019). Borik asitin dokulara dağılmasının önceden sadece pasif difüzyon ile olduğu düşünülmekte iken, sodyum bağımlı borat taşıyıcı 1 (sodium coupled borate co-transporter 1, NABCI) izole edilmesinden sonra bu düşünce değişmiş ve borun hücreye alınmasında hem pasif difüzyonun hemde NABCI' in etkili olacağı düşünülmektedir (Murray 1998; Park ve ark., 2005; Sarıtaş ve ark.,2019). Ayrıca bor bileşiğinde bor-oksijen bağına kırmak için gereken enerji çok yüksek olduğundan bor bileşiğinin metabolize edilmeden vücuttan atıldığı ileri sürülmektedir. Vücutta inorganik borat bileşikleri borik asit formundadır. İdrarda tanımlanabilen bor bileşiği sadece borik asittir ve vücutta borik asidin ayrılmış formu bulunmaz (Murray, 1998; EPA, 2004; Sarıtaş ve ark., 2019).Organizmaya alınan inorganik boratlar emilim öncesinde mukozal yüzeylerin üst tabakasında fizyolojik pH sınırlarında BA'e dönüşürler (Murray 1998; Sarıtaş ve ark.,2019). İnsanlarda diyetle veya gıda takviyesi olarak alınan borun %84-85'inin idrar ile vücuttan atıldığı aktarılmaktadır (Sarıtaş ve ark., 2019). Plazma bor miktarı başlıca renal atılım ile kontrol altında tutulmaktadır (Sarıtaş ve ark., 2019).

Borun organizmada dağılımını ortaya koymak için yapılan bir çalışmada ratlara 7 gün boyunca oral yolla 68 mg/kg dozunda borik asit verilmiş, çalışma sonunda en yüksek bor konsantrasyonu kemikte, en düşük bor konsantrasyonu ise adipoz dokuda olduğu saptanmıştır (Ku ve ark., 1991; Sarıtaş ve ark., 2019).

İnsanlarda ağız yoluyla alınan en düşük öldürücü borik asit miktarının 640 mg/kg, deri yoluyla alınan bor miktarının 8600 mg/kg, enjeksiyonla alınan bor miktarının 29 mg/kg olduğu belirtilmektedir. Ancak gıda ve içme suyu ile alınan bor, belirtilen bu öldürücü dozu aşmanın mümkün olmayacağı ifade edilmektedir (Kuru

ve Yarat, 2017). Fare ve ratlarda borun oral dozunun LD₅₀ dozunun 400-700 mg/kg olduğu aktarılmaktadır (Weir Fisher, 1972; Sarıtaş ve ark., 2019).

1.4.2. Borun Kullanım Alanları

Ülkemizde dünya bor rezervlerinin %73.5' ine sahip olmamız ve bor bileşiklerinin kullanım alanlarının çok çeşitli olması ülkemizin stratejik önemini artırmaktadır (Sarıtaş ve ark., 2019).

Yüzlerce sanayi kolunda, çok çeşitli amaçlarla kullanılmasının yanında, bor sağlık açısından da önemli bir mineraldir. Kalsiyum ve fosfor mineralleri ile D vitamininin vücutta korunmasına ve etkili bir biçimde kullanılmasına yardımcı olarak diş ve kemik sağlığının korunmasına katkıda bulunur. Borun yeterli miktarda alınmaması, D vitamini eksikliğine ve buna bağlı olarak ta kemik erimesi ve zayıflamasına ve kemiklerin daha kolay kırılmasına neden olur. Meyveler, yeşil sebzeler, mantarlar, baklagiller ve kabuklu yemişler bor bakımından zengin besinlerdir. Tarımdan askeri sanayiye, camdan deterjana, ilaç sanayisinden enerjiye kadar pek çok alanda yararlanılmaktadır. Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylı multiple myelom tedavisinde ‘‘Bortezomib’’ adında bor içeren bir ilaç kullanılmaktadır (Kuru ve Yarat; 2017 Sarıtaş ve ark., 2019).

Borun yangısel yanıtın düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca günlük 6 mg bor (sodyum tetraborat dekahidrat) verilen bireylerde, eklemlerde ağrı ve enfeksiyonun azaldığı bildirilmektedir (Sarıtaş ve ark., 2019).

Özellikle göz iltihaplanmalarında antiseptik olarak kullanılır. Bazı merhemlerin yapımında Nükleer tıpta, borla nötron aranmasında BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle beyin kanserinin tedavisinde hasta hücrelerinin seçilerek imha edilmesine yaraması ve

sağlıklı hücelere zararının az düzeyde olması sebebiyle tercih sebebi olmaktadır (Yakıncı ve Kök, 2016).

Bu araştırmada, barsak yarası oluşturulan Ratlarda Borun, yara iyileşmesine olan etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.



2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Gereç

Bu araştırmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (AKÜHADYЕК) 24.05.2018 tarih ve 64-17 sayılı onayı ile başlanmıştır. Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen toplam 38 adet erkek Rat kullanıldı. Ratlar 12 saat aydınlık /12 saat karanlık standart kafeslerde, aynı laboratuvarında barındırıldı. Hayvanlar çalışmadan iki saat öncesine kadar ad libitum rat yemi ile beslendi ve serbest su içmeleri sağlandı.

Çalışmada Eti Bor Maden İşletmelerinden alınan Eti Bor 48 (Boraks Pentahidrat) bor bileşiğı kullanıldı.

2.2.Yöntem

2.2.1.Anestezi Protokolü

Deney hayvanlarında, 13 mg/kg Xylazin Hydrochlorid (Rompun, 50 ml fl. 23,32 mg/ml, Bayer-Germany) ve 87 mg/kg dozundaki Ketamin Hidroklorur (Alfamine % 10, Ata-Fen, İzmir, TÜRKİYE) kombinasyonu ile genel anestezi sağlandı.

Postoperatif yara bakım yapıldıktan sonra izofixle deri dikişleri kapatıldıktan sonra parenteral yolla 0.2 ml Gentamisin 5 gün süre ile İM uygulandı.



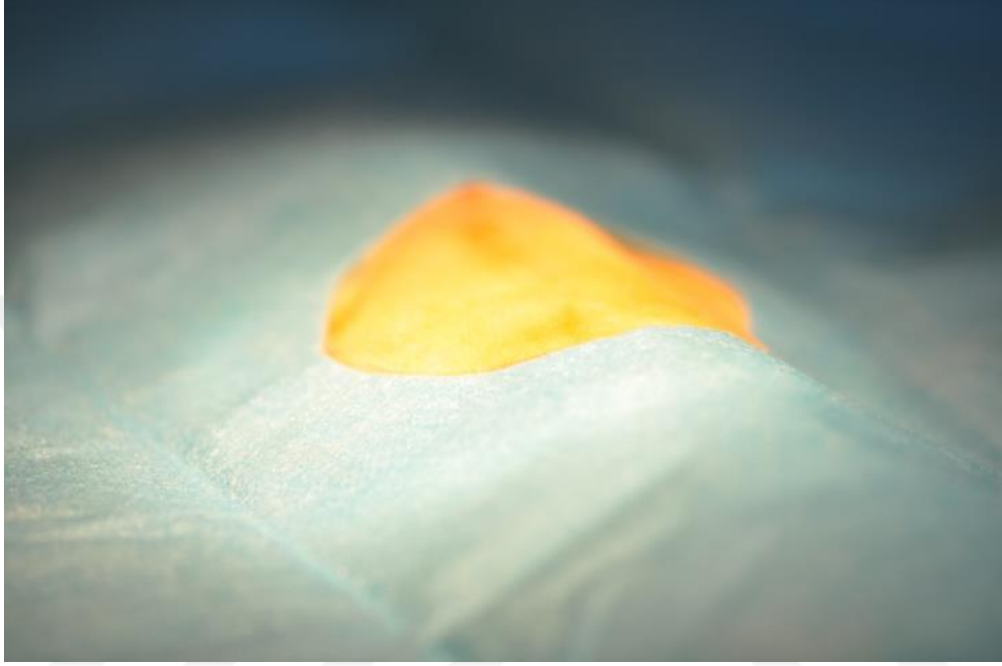
Resim 2.1. Genel Anestezi Altındaki Ratın Operasyon Bölgesinin povidone-iodine ile Temizlenmesi.



Resim 2.2. Operasyon Bölgesinin Serviyet ile Sınırlandırılması.

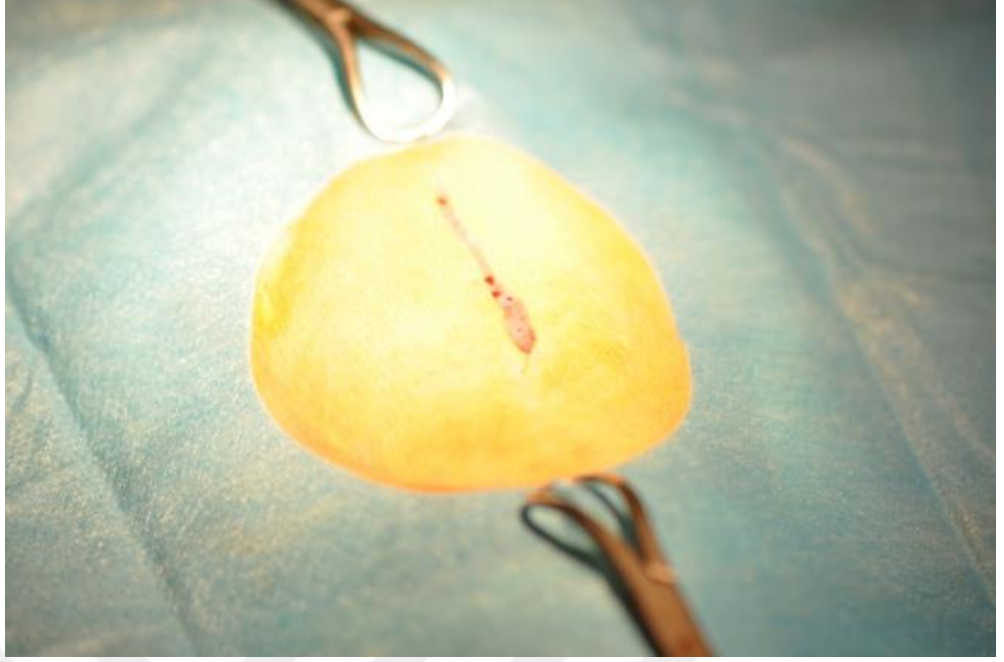
2.2.2.Cerrahi Protokol

Çalışmada; Ratların karın tüyleri traş bıçağı ile cilde hasar vermemeye özen gösterilerek traşlandıktan sonra, bölge cerrahi tekniklere uygun olarak Povidon iodine ile temizlendi (Resim 2.1).

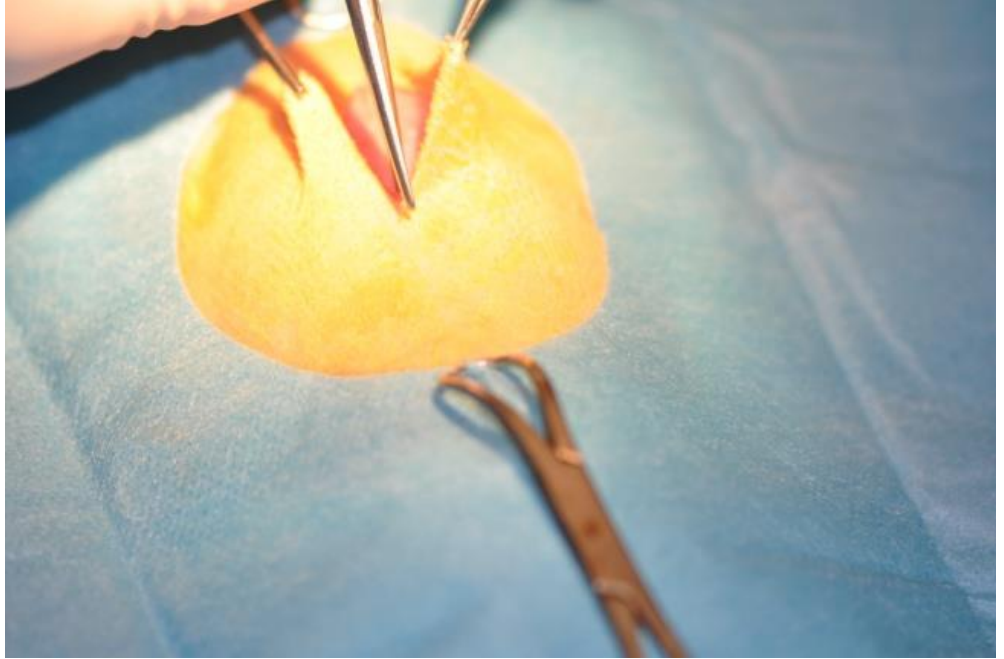


Resim 2.3. Ensizyon Yapılacak Operasyon Bölgesi.

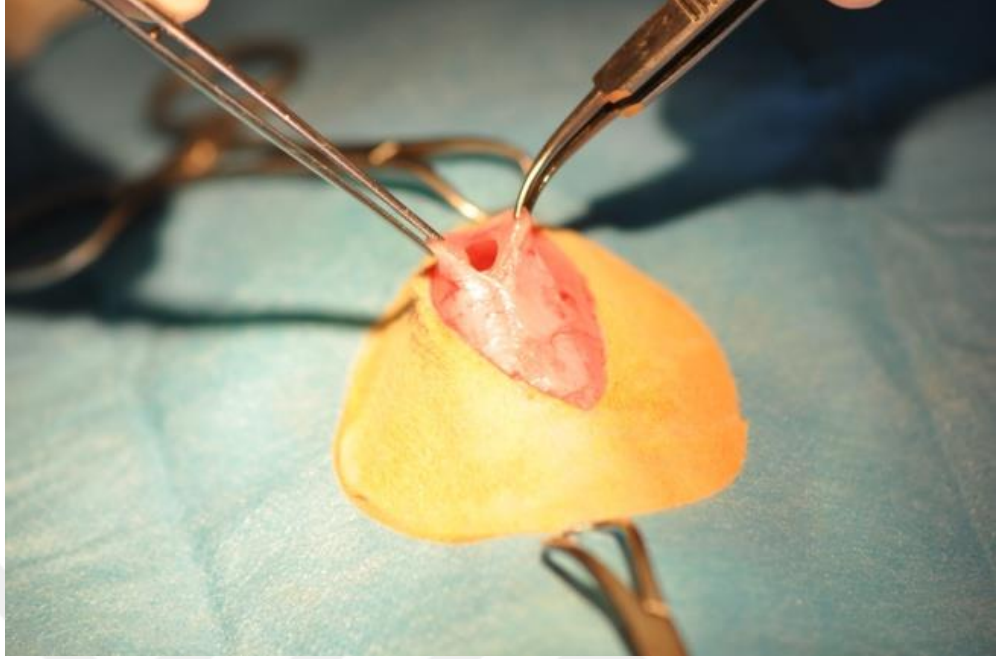
1.gün genel anestezi altında ve steril şartlarda laparotomi gerçekleştirildi. (Resim 2.2.-2.7.) ve desendens kolona ulaşarak (Resim 2.8.-2.9.) longitudinal ensizyon uygulandıktan sonra (Resim 2.10.), 6/0 numara prolen iplik ile ensizyon hattı çift kat barsak dikişleriyle dikildi (Resim 2.11.-2.14.). Daha sonra dikişler tamamlanınca dikiş hattında kaçak olup olmadığı kontrol edildi (Resim 2.15.). Tüm gruplarda karın duvarı (Resim 2.16.) ve deri bilinen yöntemle kapatıldı (Resim 2.17.-2.18.). Çalışma sonuna kadar karın duvarı yarası bakımı gerçekleştirildi (Resim 2.19.).



Resim 2.4. Deriye Yapılan Ensizyon.



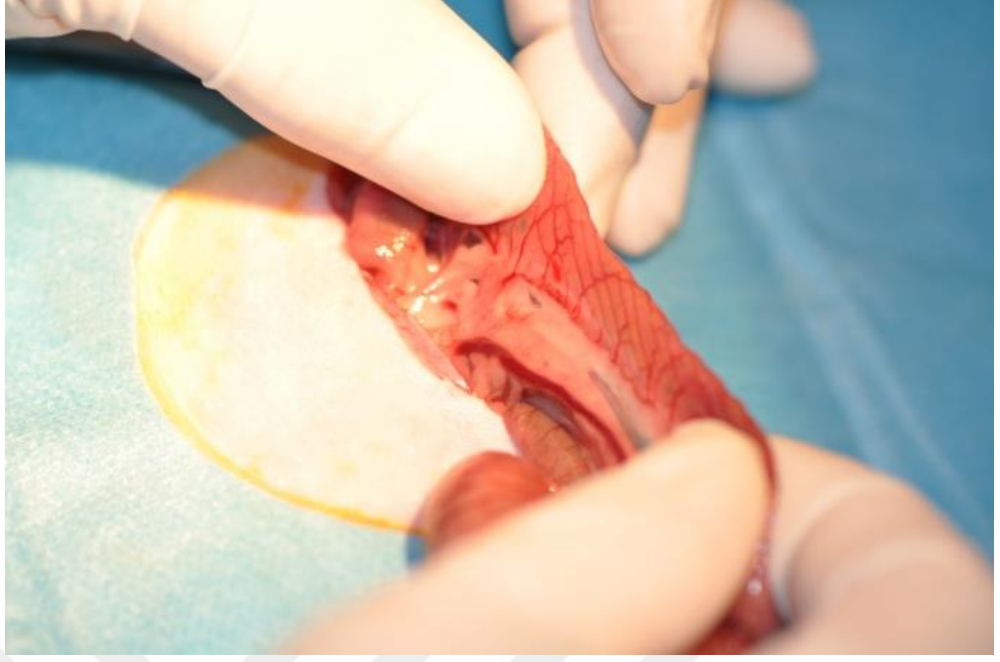
Resim 2.5. Deriye Yapılan Ensizyonun Genişletilmesi.



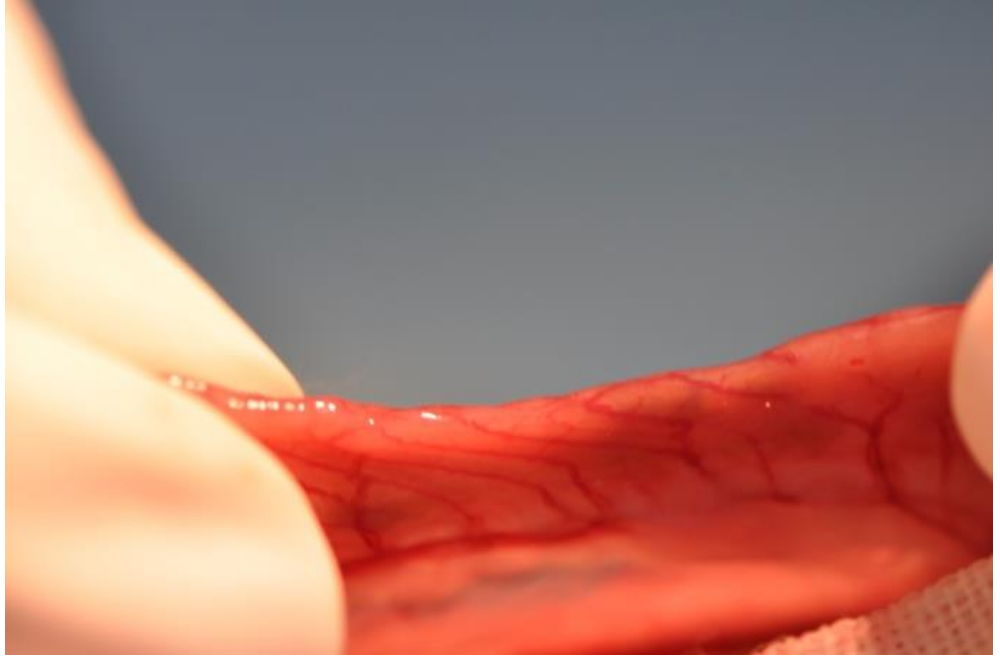
Resim 2.6. Karın Kaslarının Ekarte Edilip, Karın Boşluğuna Girilmesi.



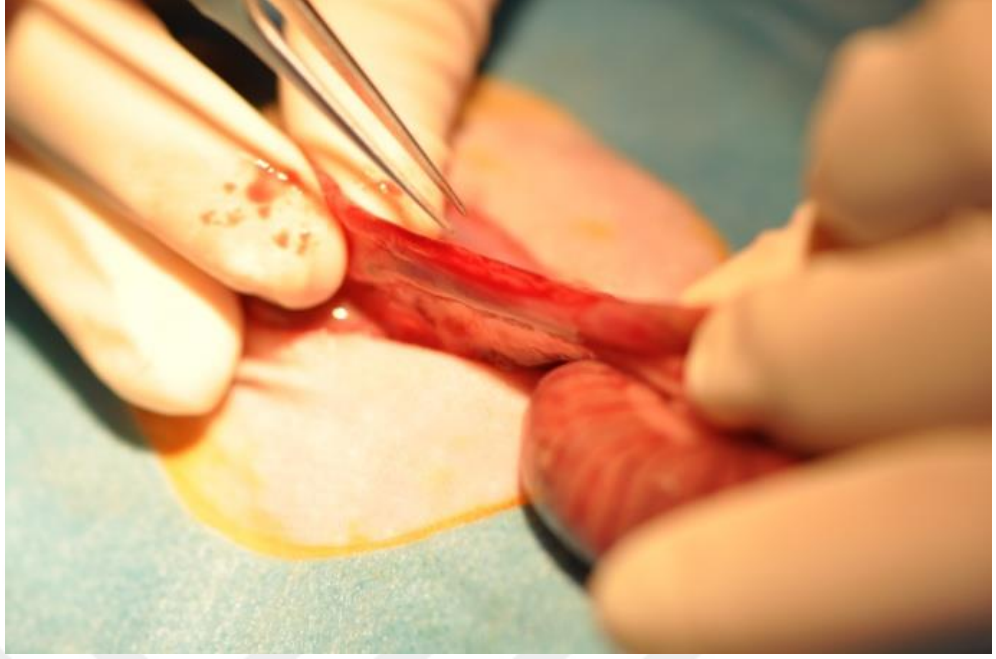
Resim 2.7. Açılmış Karın Duvarı ve Barsakların Görülmesi.



Resim 2.8. Desendens Kolonun Açığa Çıkarılması.



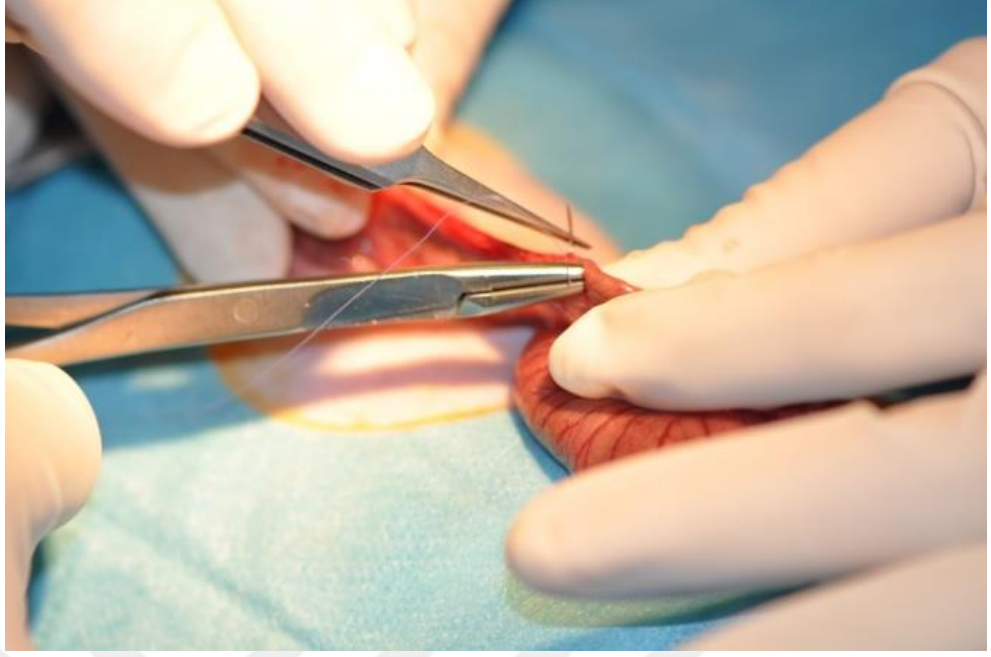
Resim 2.9. Kolonun Ensizyon İçin Hazırlanması.



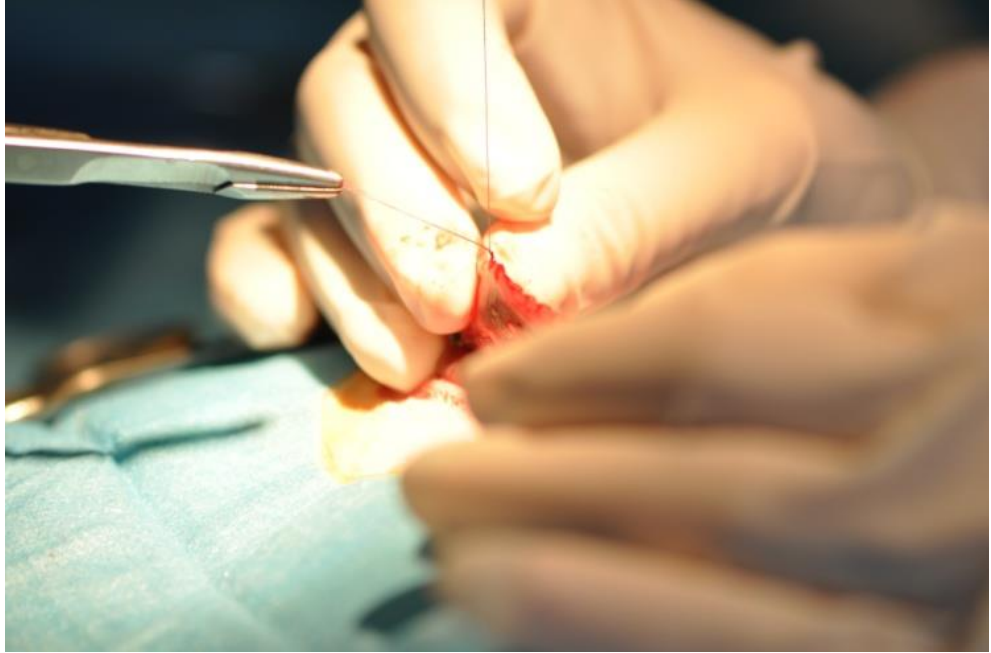
Resim 2.10. Kolon'a Yapılan Longitudinal Ensizyon Sonrası görünümü.



Resim 2.11. Longitudinal Ensizyon Sonrası Barsak Lumeninin Görüntüsü.



Resim 2.12. Barsak Duvarının 6/0 Numara Prolen İplik ile Kapatılması.



Resim 2.13. Kapatılan Ensizyon Hattı.



Resim 2.14. Kapatılan Ensizyon Hattının Başka Açıdan Görüntüsü.



Resim 2.15. Ensizyon Hattında Kaçak Olup Olmadığının Kontrolü.



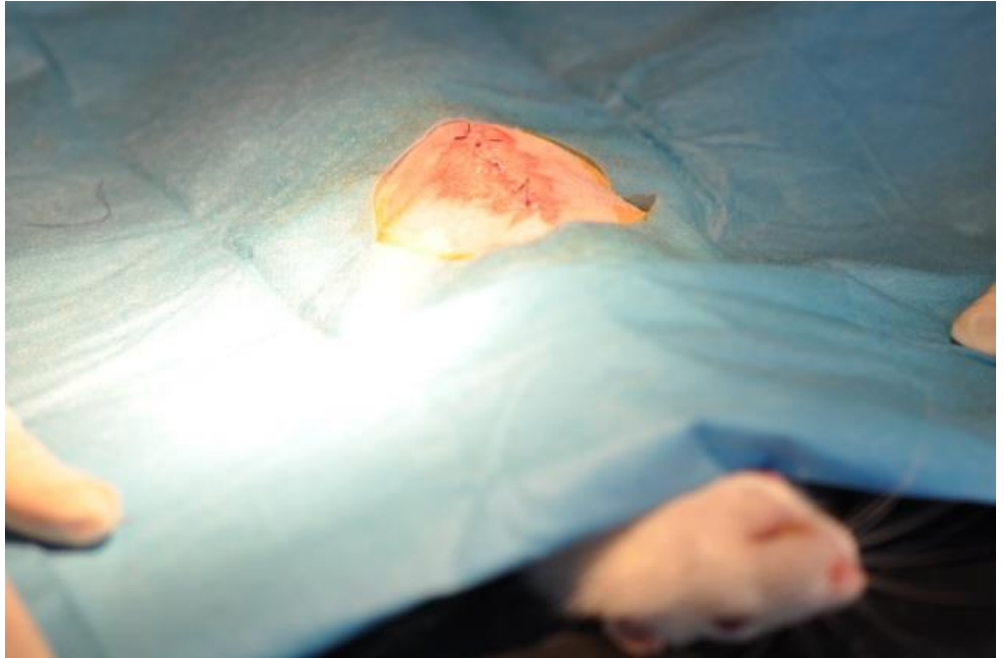
Resim 2.16. Karın Duvarının Kapatılması.



Resim 2.17. Derinin Sürekli Dikişle Kapatılması.



Resim 2.18. Kapatılan Derinin Basit Dikişlerle Desteklenmesi.



Resim 2.19. Postoperatif Yara Bakımı Yapılıp Rat'ın Kafesine Alınmadan Önceki Durumu.

2.2.3. Çalışma Grupları

Çalışmada kullanılan 38 rat rastgele aşağıdaki gibi 5 gruba ayrıldı.

Bor 1 (n=7) Grubunda çalışma öncesi 3 gün süre ile **10 mg/kg** Bor, serum fizyolojikte sulandırılıp gavaj yoluyla uygulandı. 0. günde genel anestezi altında laparotomiyle kolonda antimezenterik bölgede 2-3 cm ensizyon yapılarak çift kat barsak dikişi uygulandı (Korkmaz ve ark.,2015) ve postop 3. güne kadar bor uygulanmaya devam edildi. 3. günde olgular sakrifiye edilip histopatolojik inceleme için yara bölgesinden örnekler alındı. Biyokimyasal ölçüm için kardiyak enjeksiyonla kan örnekleri alındı.

Bor 2 (n=7) Grubunda Çalışma öncesi 7 gün süre ile **10 mg/kg** dozda Bor, Bor 1 grubundaki gibi uygulandı. 0. günde genel anestezi altında laparotomiyle kolonda antimezenterik bölgede 2-3 cm ensizyon yapılarak çift kat barsak dikişi uygulandı (Korkmaz ve ark.,2015) ve postop 7. güne kadar bor uygulamasına devam edilerek 7. günde olgular sakrifiye edildi. histopatolojik inceleme için dikiş hattından örnekler alındı ve biyokimyasal ölçüm için kardiyak enjeksiyonla kan örnekleri elde edildi.

Bor 3 (n=7) Grubunda çalışma öncesi 3 gün süre ile **30 mg/kg** Bor, serum fizyolojikte sulandırılıp gavaj yoluyla uygulandı. 0. günde genel anestezi altında laparotomiyle kolonda antimezenterik bölgede 2-3 cm ensizyon yapılarak çift kat barsak dikişi uygulandı (Korkmaz ve ark.,2015) ve postop 3. güne kadar Bor uygulanmaya devam edildi. Postop. 3. günde olgular sakrifiye edilip histopatolojik inceleme için dikiş hattından örnekler alındı ve biyokimyasal ölçüm için kardiyak enjeksiyonla kan örnekleri elde edildi.

Bor 4 (n=7) Grubunda Çalışma öncesi 7 gün süre ile **30 mg/kg** dozda Bor, Bor 1 grubundaki gibi uygulandı. 0. günde genel anestezi altında laparotomiyle kolonda antimezenterik bölgede 2-3 cm ensizyon yapılarak çift kat barsak dikişi uygulandı (Korkmaz ve ark.,2015) ve postop 7. güne kadar bor uygulamasına devam edilerek 7. günde olgular sakrifiye edildi.

Histopatolojik inceleme için dikiş hattından örnekler alındı ve biyokimyasal ölçüm için kardiyak enjeksiyonla kan örnekleri elde edildi.

Kontrol grubunda olgulara hiçbir ilaç uygulanmadı. 0. günde desendens yapılarak ve postop. 3. günde (n=5) ve 7. günde (n=5) kurifiye edildi. Histopatolojik inceleme için dikiş hattından örnekler alındı ve biyokimyasal ölçüm için kardiyak enjeksiyonla kan örnekleri elde edildi.

2.2.4.Biyokimyasal Ölçümler

Kan Serumunda MPO, IL-1, IL-6, TNF- α , Antioksidan Etkinlik ile Serum Düzeylerinin Belirlenmesi

Serumda IL-1 (Biont, Rat Interleukin 1 (IL-1) ELISA kit Catalog no: YLA0153RA), IL-6 (Biont, Rat Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit Catalog No: YLA0031RA), TNF- α (Biont, Rat TNF- α ELISA Kit, Catalog No:YLA0118RA) MPO (Biont, Rat Myeloperoxidase MPO ELISA Kit Catalog No:YLA0046RA), Antioksidan Etkinlik düzeyleri ticari ELISA kiti kullanılarak belirlendi.

Serumda MDA Düzeyinin Belirlenmesi

Örneklerde MDA düzeyi Drapper ve Hadley, (1990) yönteminin bir modifikasyonu olan ve çift kaynatma esasına dayanan metotla belirlendi. Birinci kaynatmada örneklerde bağı olan MDA proteinlerden serbestleştirilerek proteinler çöktürülürken, ikinci kaynatmada ise toplam MDA, TBA ile reaksiyona girerek oluşan renkli kompleksin absorbansı 532nm’ de ölçülür. MDA’ nın molar absorpsiyon katsayısından yararlanılarak konsantrasyonu hesap edilir.

Testin Yapılışı

Kontrol ve numune olmak üzere iki deney tüpü hazırlandı. Her iki tüpe 2.5 ml %10'luk Trikoloroasetik asit (TCA) çözeltisi konuldu. Numune tüpüne 0.5 ml örnek, kontrol tüpüne ise 0.5 ml distile su eklendi. Tüpün ağzı kapatılıp kaynamaktaki su banyosunda 15 dk bekletildi. Sonra çıkartılarak her iki tüp soğuk su altında soğutuldu ve 3000 devir/dk' da 10 dk santrifüj edildi. Üstteki süpernatandan 2'şer ml başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine %0.675 lik tiobarbitürik asit çözeltisinden 1 ml eklenerek ağzıları sıkıca kapatıldıktan sonra tekrar kaynar su banyosuna konuldu ve 15 dk bekletildikten sonra soğuk su altında soğutuldu. Spektrofotometrede 532 nm' de köre karşı numunenin absorbansı ölçüldü. MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki ekstinksiyon katsayısından yararlanılarak serum için nmol/ml cinsinden doku örnekleri için ise nmol/mg olarak MDA değeri bulundu.

Antioksidan Aktivite (AOA) Tayini

Fe-EDTA kompleksi standart solusyonu Fenton reaksiyonu tarafından hidrojen peroksit ile reaksiyona girer, hidroksil radikallerinin oluşumuna izin verir. Bu reaktif oksijen radikalleri TBARS salınımı sonucunda benzoatı bozar. İnsan sıvısına eklenen antioksidanlar, TBARS üretiminin baskılanmasına sebep olur. Bu reaksiyon kolorimetrik olarak ölçülür, renk gelişiminin baskılanması AOA olarak saptanır (Koracevic ve ark., 2001).

Serumda NO Düzeyinin Belirlenmesi

Doku ve serum örneklerinde nitrik oksit ölçümü için Miranda ve ark., (2001) bildirdiği NO'un göstergesi olarakta nitrit+nitrat (NOx) düzeylerinin belirlediği modifiye yöntem kullanıldı.

Serumda GSH Düzeyinin Belirlenmesi

Glutasyon (GSH) düzeyinin belirlenmesinde Cayman chemical glutathione Assay kit item no.703002, USA, kullanıldı.

2.2.5.Histopatolojik İnceleme

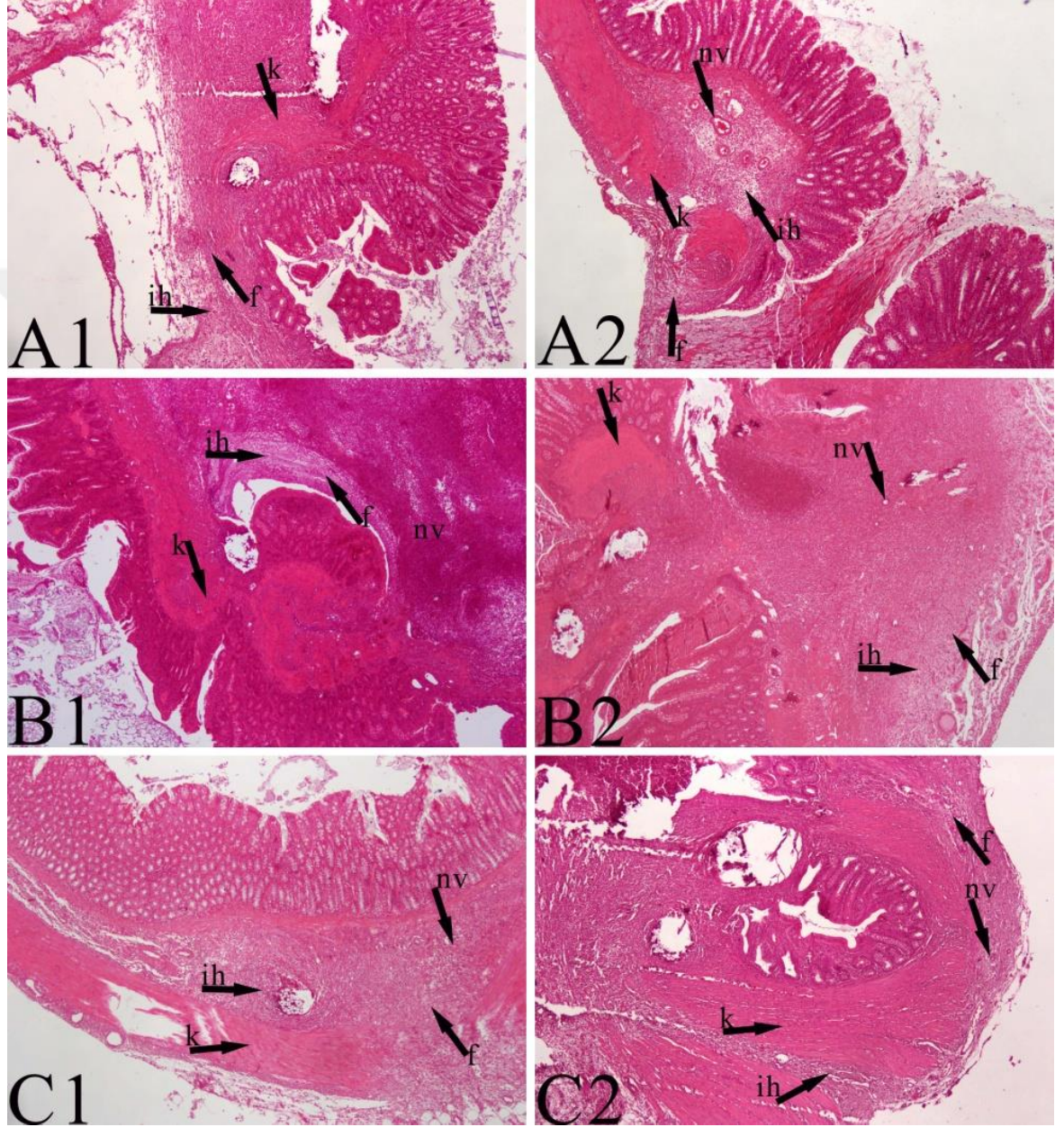
Nekropsileri yapılan hayvanların Kolonları tamponlu nötral %10'luk formoldehit solüsyonu içinde tespit edildi. 48 saat sonra trimlenerek doku takibi için kasetlere alındı. Alkol ve Ksilen serilerinden geçerek doku takibi yapıldı ve parafinde bloklandı. Mikrotom ile 4-5 mikron kalınlığında kesilen bloklar lamlara alındı. Hematoksilen-Eozin (HE) tekniği ile boyanan kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Anastomoz hattında şekillenen değişiklikler Tablo 2.1.'e göre değerlendirildi.

2.2.6.İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen sonuçlar, SPSS 16.0 istatistik paket programında tek yönlü olarak ANOVA testi uygulanarak yapılmıştır. İstatistiksel fark bulunan sonuçlara Duncan testi uygulanmış, veriler “Ortalama $\pm$ standart sapma” olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Bu çalışmada barsak anastomozu iyileşmesine 3 günlük, 7 günlük ve kontrol gruplarında, 10 mg/kg ve 30 mg/kg oral yolla verilen Bor'un etkilerini, histopatolojik ve biyokimyasal parametreler ile araştırılması amaçlandı.



Şekil 3.1. Grupların Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının Mikroskopik Görüntüsü A1:Kontrol 3 Gün Grubu; A2:Kontrol 7 Gün Grubu; B1:3 Gün Bor 10 Grubu; B2:7 Gün Bor 10 Grubu; C1:3 Gün Bor 30 Grubu; C2:7 Gün Bor 30 Grubu; Nv: Neovaskülarizasyon, f: Fibroblastik aktivite, İh: inflamatuvar hücre, k: kollajen

Tablo 3.1. Gruplarda inflamatuvar hücre, fibroblastik aktivite, neovaskülerizasyon ve kollajen düzeylerinin histopatolojik sonuçları.

Gruplar	İnflamatuvar hücre	Fibroblastik aktivite	Neovaskülerizasyon	Kollajen
Bor 1, 10 mg/kg 3gün	2,93±0,41 ^b	3,26±0,75 ^a	2,93±0,41 ^b	3,26±0,41 ^b
Bor2,10 mg/kg7 gün	3,93±0,41 ^a	3,43±0,82 ^a	3,77±0,52 ^b	3,43±0,52 ^b
Bor3,30 mg/kg 3gün	3,61±0,55 ^a	3,77±0,52 ^a	3,43±0,52 ^a	3,43±0,52 ^b
Bor4,30 mg/kg 7gün	3,93±0,41 ^a	3,77±0,52 ^a	3,93±0,41 ^a	4,10±0,00 ^a
Kontrol 3gün	1,26±0,41 ^c	1,11±0,10 ^b	1,26±0,41 ^c	1,10±0,00 ^c
Kontrol 7gün	1,43±0,51 ^c	1,43±0,52 ^b	1,43±0,52 ^c	1,10±0,00 ^c
P değeri	0.000	0.000	0.000	0.000

^{a, b, c:} Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan inflamatuvar hücre, fibroblastik aktivite, neovaskülerizasyon ve kollajen değerleri istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0,05$).

Tablo 3.2. Gruplarda Hemogram Sonuçları

Gruplar	WBC (10 ⁹ /L)	LYM (%)	MID (%)	GRA (%)	Hb (mg/dl)	MCH (pg)	RBC (10 ¹² /L)	MCV (fl)	HCT (%)	PLT (10 ⁹ /L)
Bor 1 10 mg/Kg Bor (3 Gün)	6,24±1,67	47,27±9,41	9,00±1,95	43,72±9,10 ^b	15,15±1,12 ^a	18,85±0,88 ^a	8,06±0,75	45,77±1,89	36,81±2,58	617,71±93,85
Bor 2 10 mg/Kg Bor (7 Gün)	8,46±5,92	52,27±22,07	11,08±3,45	36,64±21,34 ^c	14,11±1,44 ^a	19,30±1,20 ^b	7,35±1,07	47,28±1,85	34,66±4,37	818,85±168,84
Bor 3 30 mg/kg (3 Gün)	5,76±4,08	51,90±6,22	11,55±2,51	36,54±6,47 ^c	15,41±0,46 ^a	18,01±0,63	8,57±0,45	45,41±1,96	38,87±1,30	524,85±212,64
Bor 4 30 mg/Kg (7 Gün)	6,12±1,74	42,20±14,54	10,95±6,66	46,84±12,88 ^d	13,84±1,76 ^b	18,11±0,96 ^{abc}	7,66±1,14	45,08±2,13	34,44±4,76	785,42±155,44
Kontrol (3 Gün)	8,04±2,66	38,90±5,34	7,96±3,93	53,14±9,10 ^e	14,98±1,12 ^b	17,94±1,21	8,36±0,51	44,50±1,98	37,20±2,51	496,40±123,36
Kontrol (7 Gün)	5,66±2,35	37,18±9,90	8,18±3,53	54,64±12,78 ^a	14,20±0,66 ^b	18,30±0,89 ^{abd}	7,79±0,59	45,08±2,13	35,02±1,54	855,40±81,62

WBC: Lökosit (Beyaz Kan Hücreleri), LYM: Lenfosit, MID: Monositler, GRA: Granulosit, Hb: Hemogloblin, RBC: Alyuvarlar,

PLT: Trombositler, MCV: Mean Cell Volume (Ortalama Hücre Sayısı) HCT: Hematokrit, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Korpüsküler Hemogloblin)

Aynı sütünde gruplar arası farklı harf (a,b,c,d,e) taşıyan değerler istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,05).

Tablo 3.3. Gruplarda Biyokimya Analiz Sonuçları.

Gruplar	MDA (mcmol/gHb)	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	MPO (ng/ml)	AOA (mmol/L)	GSh (nmol/gHb)	NO (mcmol/ml)
Bor 1 10 mg/Kg Bor (3 Gün)	5,03 $\pm$ 0,11 ^a	20,64 $\pm$ 2,98	41,55 $\pm$ 8,68 ^a	47,12 $\pm$ 8,17	22,72 $\pm$ 5,61 ^a	7,38 $\pm$ 0,64 ^a	2,41 $\pm$ 0,32	12,56 $\pm$ 0,80 ^a
Bor 2 10 mg/Kg Bor (7 Gün)	4,96 $\pm$ 0,16 ^a	19,52 $\pm$ 1,70	25,34 $\pm$ 5,30 ^b	42,66 $\pm$ 4,85	16,57 $\pm$ 2,40 ^b	8,27 $\pm$ 0,57 ^{ab}	2,25 $\pm$ 0,27	10,52 $\pm$ 1,20 ^{ab}
Bor 3 30 mg/kg (3 Gün)	4,37 $\pm$ 0,44 ^{ab}	21,41 $\pm$ 2,10	31,43 $\pm$ 3,01 ^{abc}	43,46 $\pm$ 4,93	19,98 $\pm$ 1,43 ^{ef}	9,07 $\pm$ 1,16 ^{ab}	2,20 $\pm$ 0,37	11,33 $\pm$ 0,74 ^{ab}
Bor 4 30 mg/Kg (7 Gün)	3,81 $\pm$ 0,61 ^{ac}	21,24 $\pm$ 1,76	19,62 $\pm$ 3,61 ^{abd}	45,36 $\pm$ 10,29	15,51 $\pm$ 1,66 ^c	9,06 $\pm$ 0,86 ^{ab}	2,21 $\pm$ 0,33	10,12 $\pm$ 1,63 ^b
Kontrol (3 Gün)	4,03 $\pm$ 0,80 ^{ad}	22,67 $\pm$ 1,43	25,54 $\pm$ 4,99 ^{afb}	39,82 $\pm$ 6,31	16,11 $\pm$ 2,86 ^d	10,00 $\pm$ 1,47 ^b	2,11 $\pm$ 0,06	10,12 $\pm$ 1,55 ^b
Kontrol (7 Gün)	3,28 $\pm$ 0,25 ^{ae}	20,90 $\pm$ 2,51	16,14 $\pm$ 2,27 ^{abe}	39,22 $\pm$ 5,04	14,64 $\pm$ 1,44 ^e	9,86 $\pm$ 0,54 ^b	3,05 $\pm$ 1,18	9,68 $\pm$ 0,85 ^b

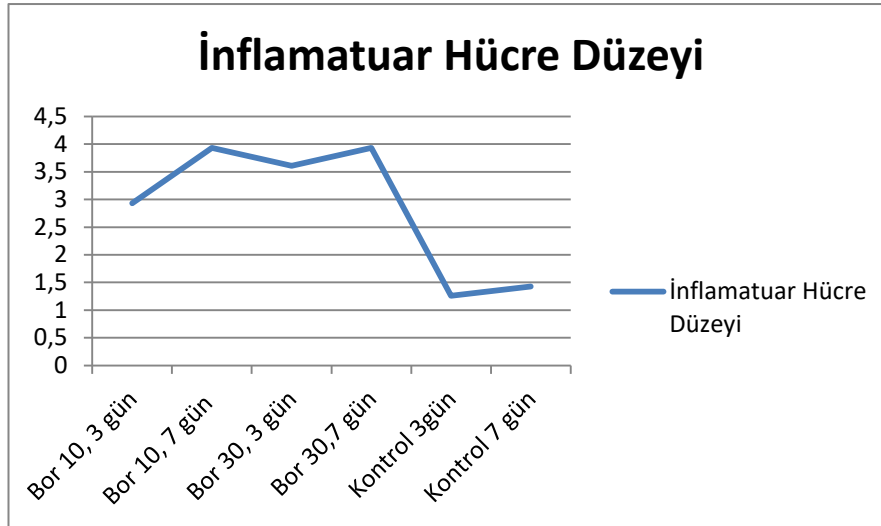
Aynı sütünde farklıharf (a,b,c,d,e) taşıyan değerler istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,05).

MDA: Malondialdehit, IL-1:İnterlökin-1, IL-6:İnterlökin-6, TNF- α :Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, MPO: Miyeloperoksidaz , IMA: İskemik Modifiye

Albumin, AOA: Antioksidan Aktivite; GSh: Glutatyon, NO: Nitrik Oksit.

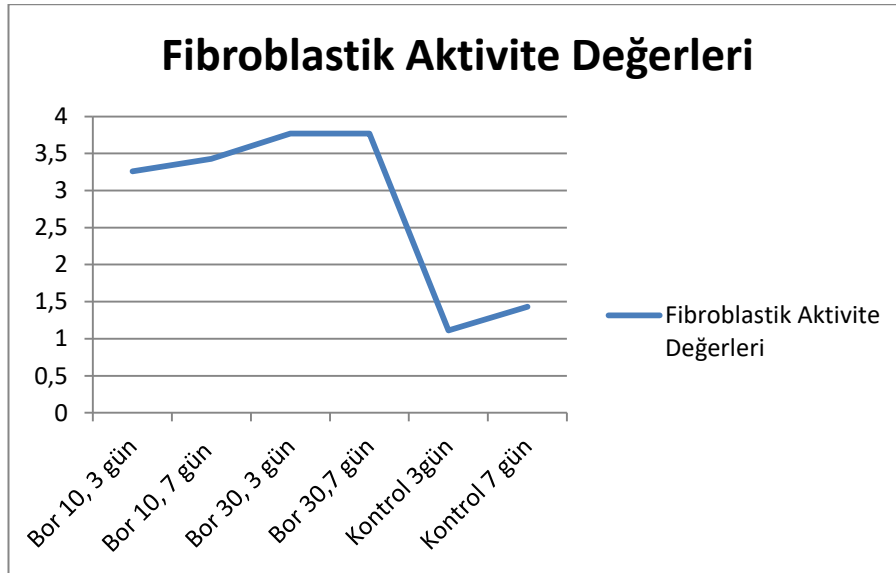
Gruplarda Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının İstatistik Grafikleri

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik inceleme sonuçları sırasıyla İnflamatuar Hücre, Fibroblastik Aktivite, Neovaskülarizasyon ve Kollajen düzeyi olarak verilmiştir. İnflamatuar Hücre ölçüm düzeyleri sırasıyla; $2,93 \pm 0,41$, $3,93 \pm 0,41$, $3,61 \pm 0,55$, $3,93 \pm 0,41$, $1,26 \pm 0,41$, $1,43 \pm 0,51$ olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, bor 1 grubu ile bor 2, bor 3, bor 4, kontrol 3 ve kontrol 7 grupları arasında istatistiksel fark vardır ($P < 0,05$). İnflamatuar hücre sayısı istatistiksel önemi olacak şekilde bor 2, bor 3 ve bor 4 grubunda yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 3.1., Şekil 3.2).



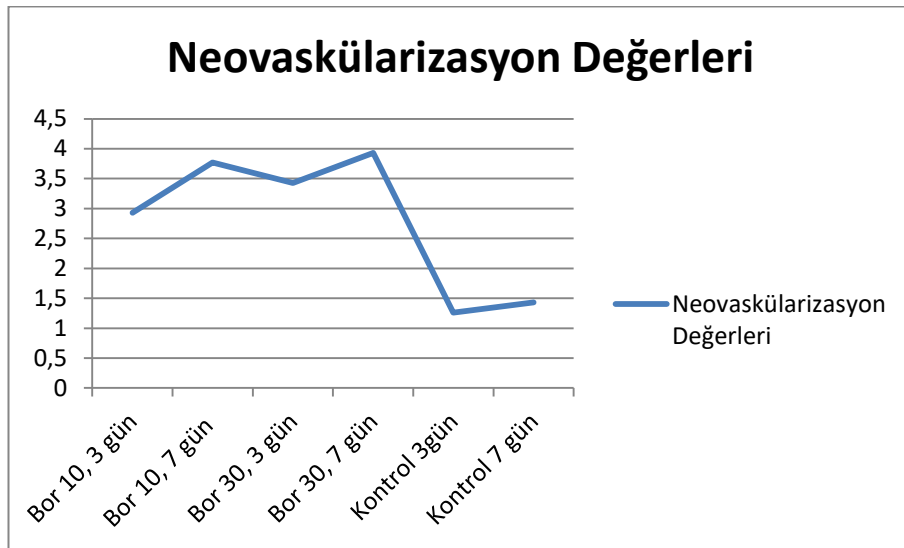
Şekil 3.2. Gruplarda İnflamatuar Hücre Ölçüm Düzeyleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik incelemede Fibroblastik Aktivite ölçüm değerleri sırasıyla; $3,26 \pm 0,75$, $3,43 \pm 0,82$, $3,77 \pm 0,52$, $3,77 \pm 0,52$, $1,11 \pm 0,10$, $1,43 \pm 0,52$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol 3 grubu ve kontrol 7 grubu diğer gruplardan istatistik olarak düşük bulunmuştur. ($p < 0,001$). (Tablo 3.1., Şekil 3.3) bulunmuştur.



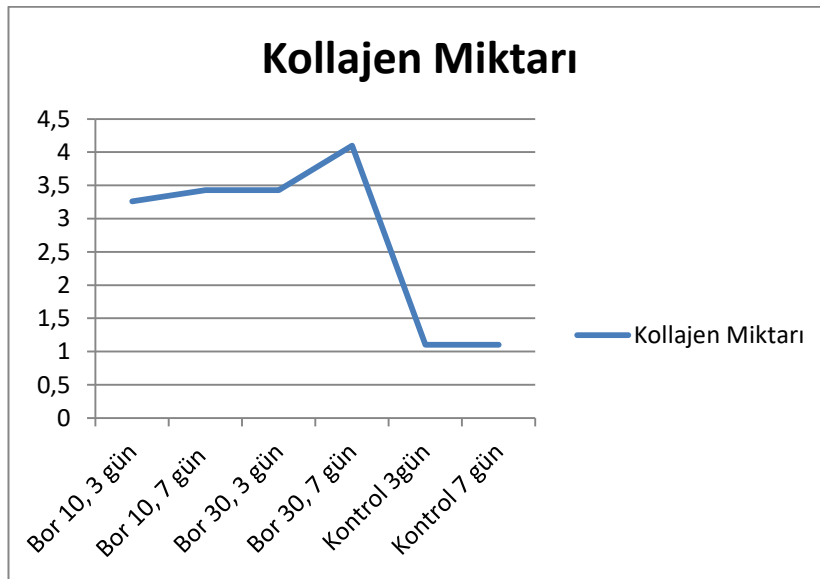
Şekil 3.3. Gruplarda Fibroblastik Aktivite Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik incelenmesinde Neovaskülarizasyon ölçüm değerleri sırasıyla; $2,93 \pm 0,41$, $3,77 \pm 0,52$, $3,43 \pm 0,52$, $3,93 \pm 0,41$, $1,26 \pm 0,41$, $1,43 \pm 0,52$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bor 4 grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında en yüksek düzeyde bulunmuştur ($p < 0,001$). Diğer yandan kontrol 3 ve kontrol 7, diğer bor gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde küçük bulunmuştur ($p < 0,001$). (Tablo 3.1., Şekil 3.4).



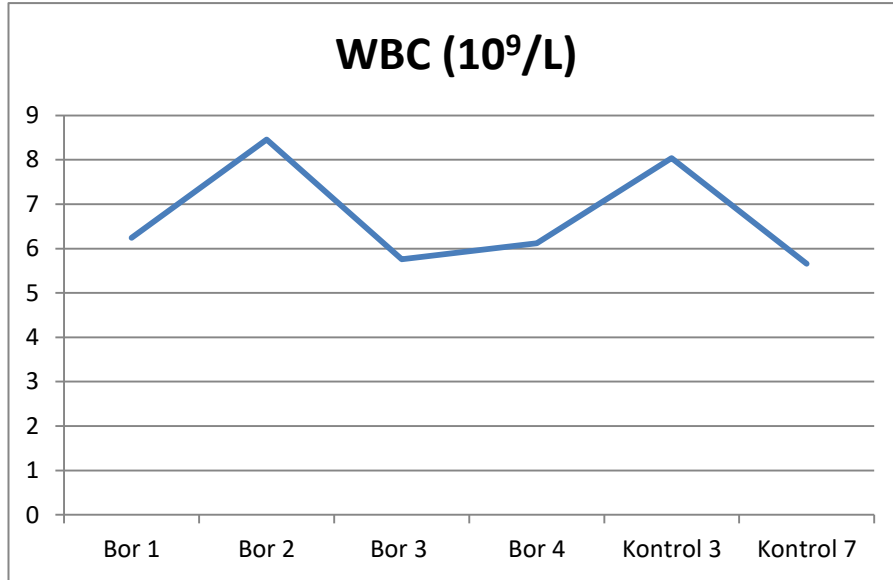
Şekil 3.4. Gruplarda Neovaskülarizasyon Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik incelenmesinde, Kolajen ölçüm değerleri sırasıyla; $3,26 \pm 0,41$, $3,43 \pm 0,52$, $3,43 \pm 0,52$, $4,10 \pm 0,00$, $1,10 \pm 0,00$, $1,10 \pm 0,00$ olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Bor 4 grubu Bor 1, Bor 2 ve Bor 3 grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Diğer yandan Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında kollajen düzeyi bor gruplarının hepsiyle karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). (Tablo 3.1., Şekil 3.5).



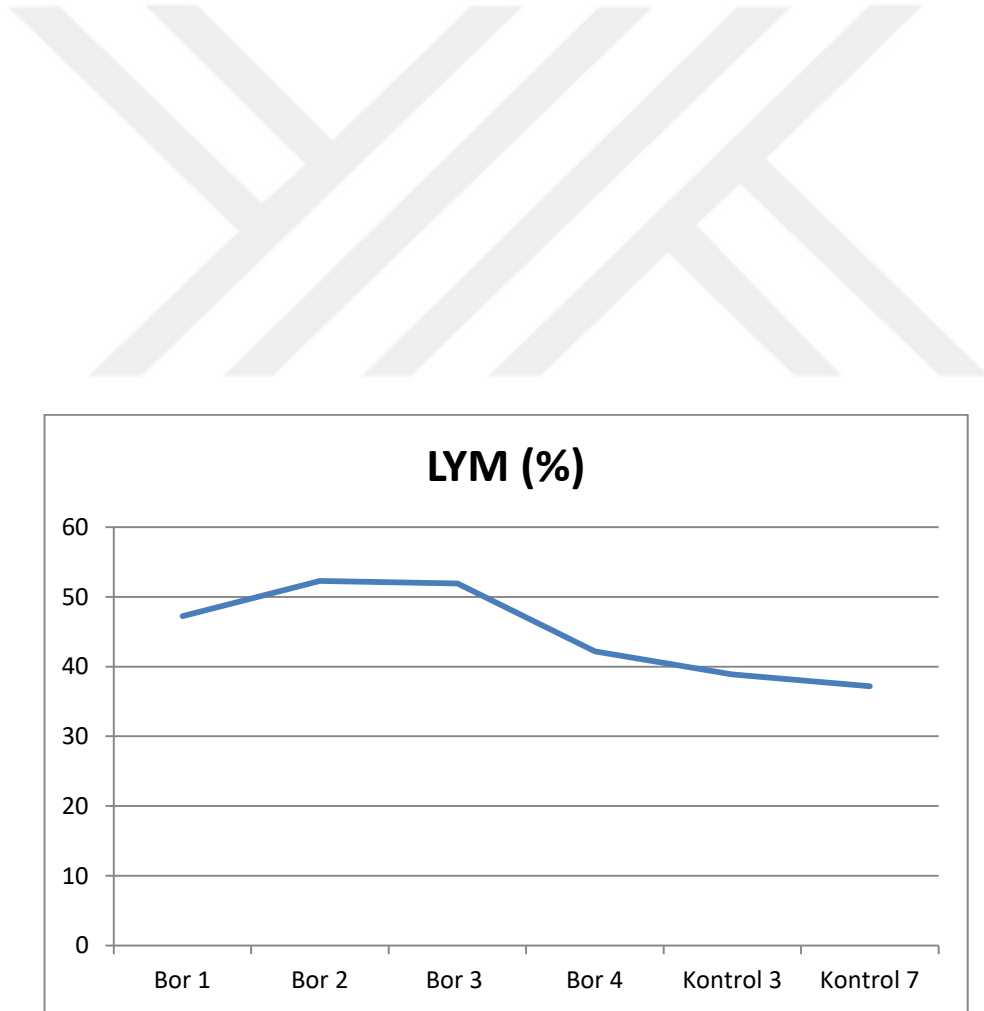
Şekil 3.5. Gruplarda Kollajen Ölçüm Düzeyleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve WBC ölçüm değerleri sırasıyla; $6,24 \pm 1,67$, $8,46 \pm 5,92$, $5,76 \pm 4,08$, $6,12 \pm 1,74$, $8,04 \pm 2,66$, $5,66 \pm 2,35$ $10^9/L$ olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular tüm gruplarda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P>0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.6).



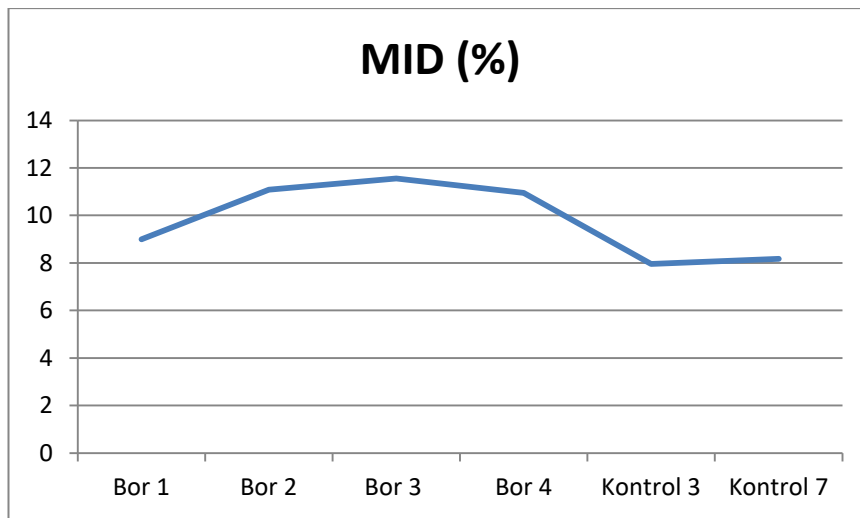
Şekil 3.6. Gruplarda WBC (Lökosit (Beyaz Kan Hücreleri) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve LYM ölçüm değerleri sırasıyla; $47,27 \pm 9,41$, $52,27 \pm 22,07$, $51,90 \pm 6,22$, $42,20 \pm 14,54$, $38,90 \pm 5,34$, $37,18 \pm 9,90$ % olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular tüm gruplarda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.7).



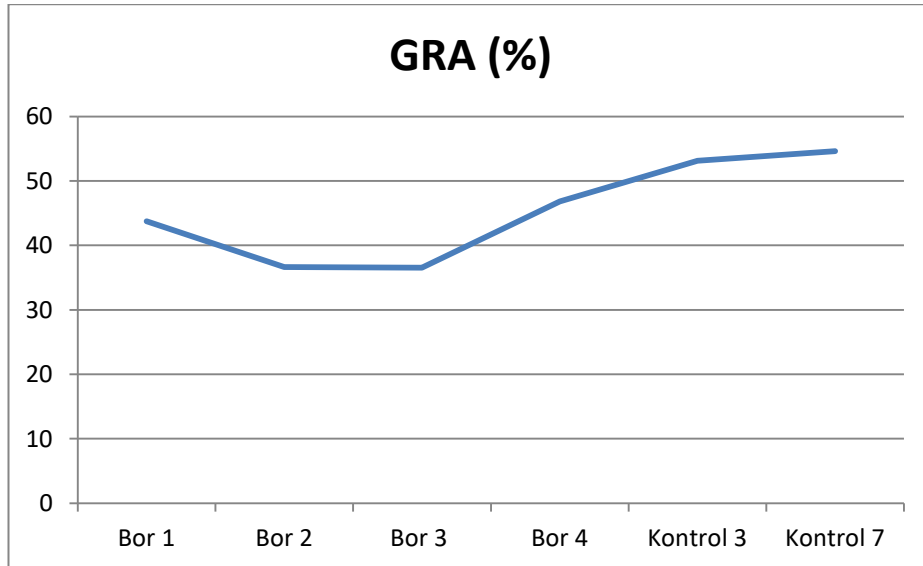
Şekil 3.7. Gruplarda LYM (Lenfosit) % Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve MID ölçüm değerleri sırasıyla; $9,00 \pm 1,95$, $11,08 \pm 3,45$, $11,55 \pm 2,51$, $10,95 \pm 6,66$, $7,96 \pm 3,93$, $8,18 \pm 3,53$ % olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular tüm gruplarda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.8).



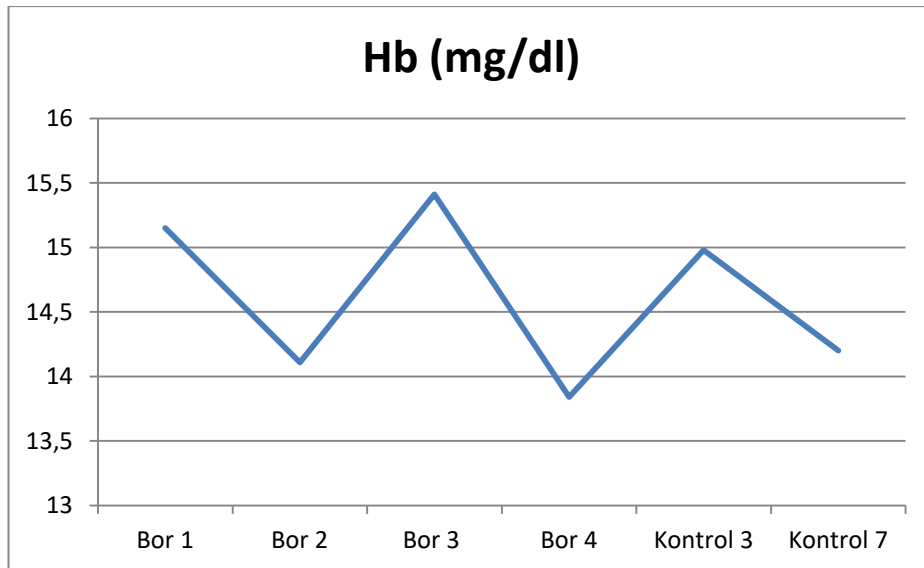
Şekil 3.8. Gruplarda MID (Monosit) % Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve GRA ölçüm değerleri sırasıyla; $43,72 \pm 9,10$, $36,64 \pm 21,34$, $36,54 \pm 6,47$, $46,84 \pm 12,88$, $53,14 \pm 9,10$, $54,64 \pm 12,78$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Kontrol 7 diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($P < 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.9).



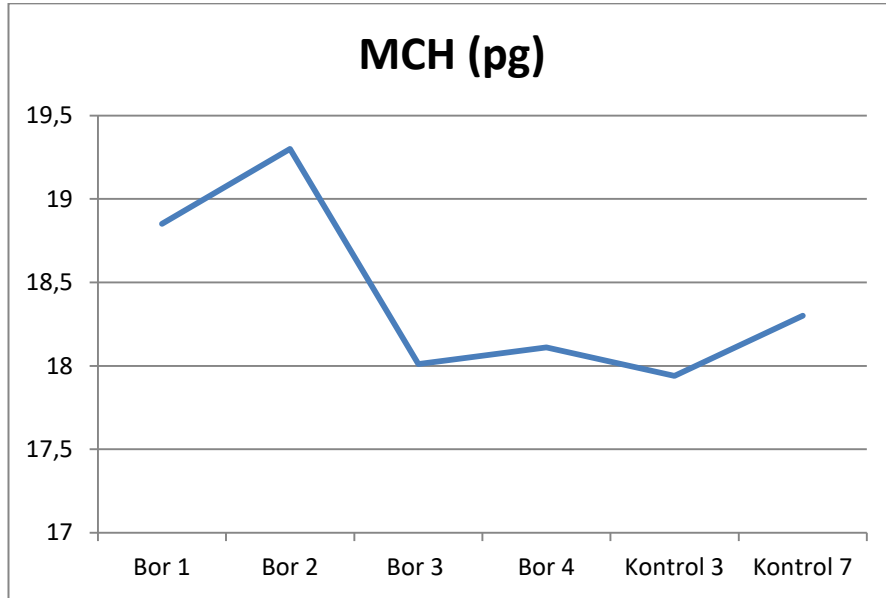
Şekil 3.9. Gruplarda GRA (Granulosit) % Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve Hb ölçüm değerleri sırasıyla; $15,15 \pm 1,12$, $14,11 \pm 1,44$, $15,41 \pm 0,46$, $13,84 \pm 1,76$, $14,98 \pm 1,12$, $14,20 \pm 0,66$ mg/dl olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 4 grubu bor 1, bor 2, bor 3 gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde düşük bulunmuştur. Diğer yandan hemoglobin düzeyi tüm gruplarda referans aralıkta ölçülmüştür. Bor 1 ile Bor 4, Kontrol 3 günlük ve Kontrol 7 günlükler arasında anlamlı fark vardır ($P < 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.10).



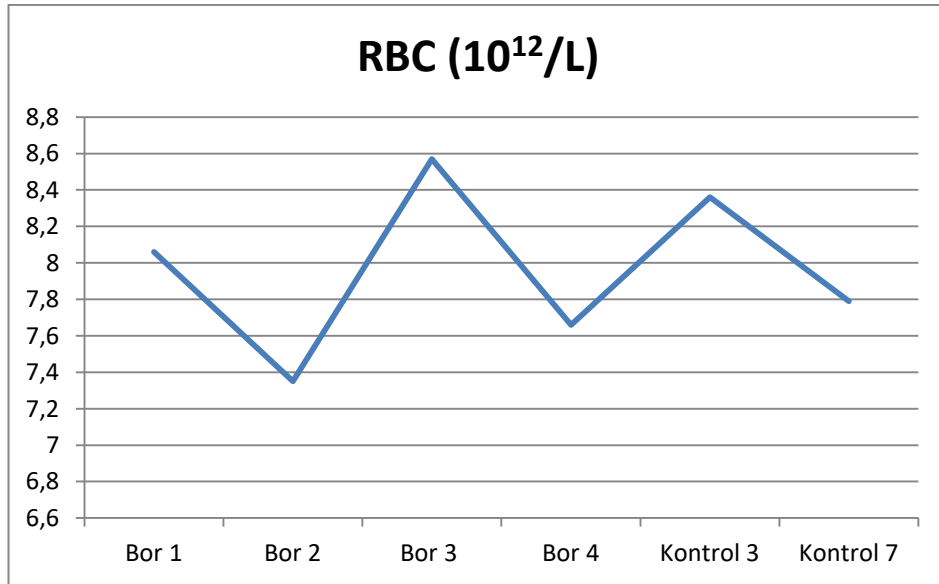
Şekil 3.10. Gruplarda Hb (Hemoglobin) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve MCH ölçüm değerleri sırasıyla; $18,85 \pm 0,88$, $19,30 \pm 1,20$, $18,01 \pm 0,63$, $18,11 \pm 0,96$, $17,94 \pm 1,21$, $18,30 \pm 0,89$ pg olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Bor 1, Bor 2, Bor 4, Kontrol 7 günlük, gruplar arasında anlamlı fark vardır ($P < 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.11).



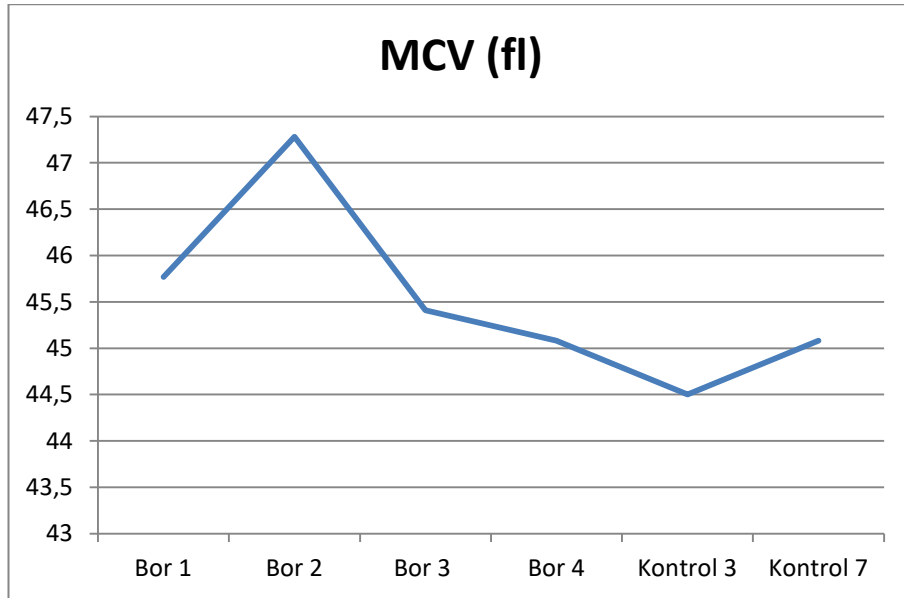
Şekil 3.11. Gruplarda MCH (Ortalama Hücre Sayısı) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve RBC ölçüm değerleri sırasıyla; $8,06 \pm 0,75$, $7,35 \pm 1,07$, $8,57 \pm 0,45$, $7,66 \pm 1,14$, $8,36 \pm 0,51$, $7,79 \pm 0,59$ $10^{12}/L$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir ($P > 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.12).



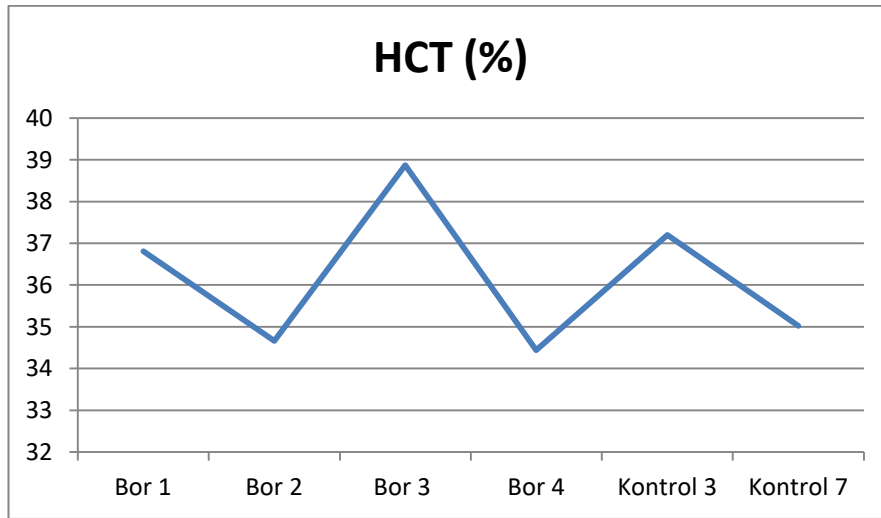
Şekil 3.12. Gruplarda RBC (Alyuvar) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve MCV ölçüm değerleri sırasıyla; $45,77 \pm 1,89$, $47,28 \pm 1,85$, $45,41 \pm 1,96$, $45,08 \pm 2,13$, $44,50 \pm 1,98$, $45,08 \pm 2,13$ fl olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.13).



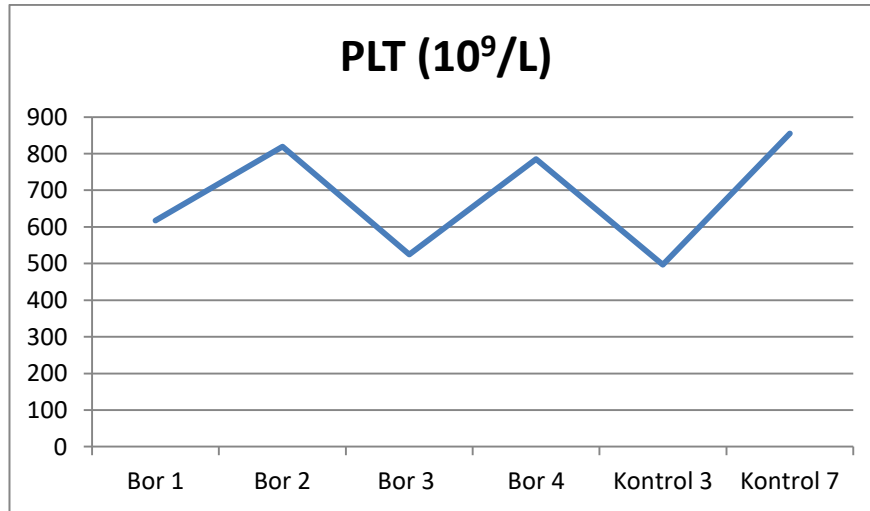
Şekil 3.13. Gruplarda MCV (Ortalama Hücre Sayısı) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve HCT ölçüm değerleri sırasıyla; $36,81 \pm 2,58$, $34,66 \pm 4,37$, $38,87 \pm 1,30$, $34,44 \pm 4,76$, $37,20 \pm 2,51$, $35,02 \pm 1,54$ % olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Gruplarda HCT (Hematokrit) % Ölçüm Değerleri.

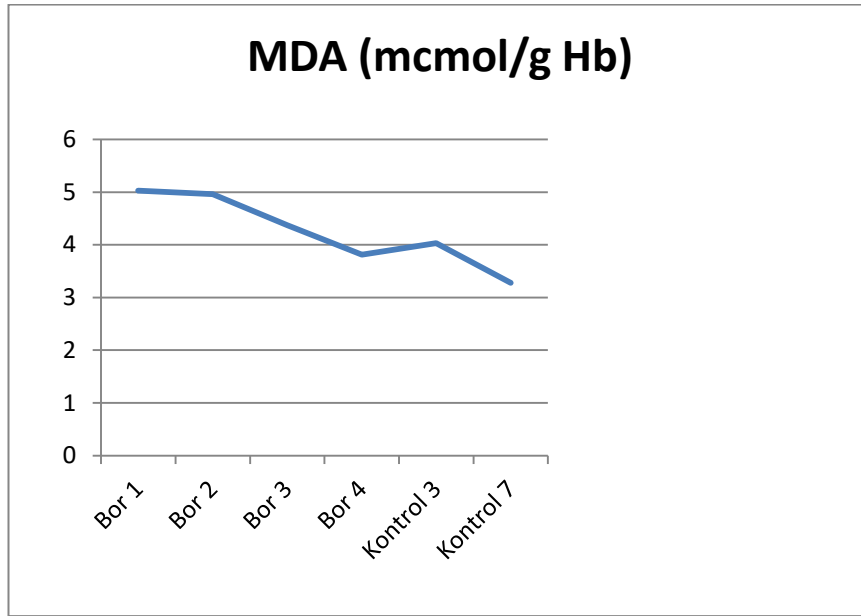
Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının İntrakardiyak enjeksiyonla alınan kan örneklerinde hemogram sonuçlarının istatistiksel analizleri yapılmış ve PLT ölçüm değerleri sırasıyla; $617,71 \pm 93,85$, $818,85 \pm 168,84$, $524,85 \pm 212,64$, $785,42 \pm 155,44$, $496,40 \pm 123,36$, $855,40 \pm 81,62 \text{ } 10^9/\text{L}$ olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). (Tablo 3.2., Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Gruplarda PLT (Trombosit) Ölçüm Değerleri.

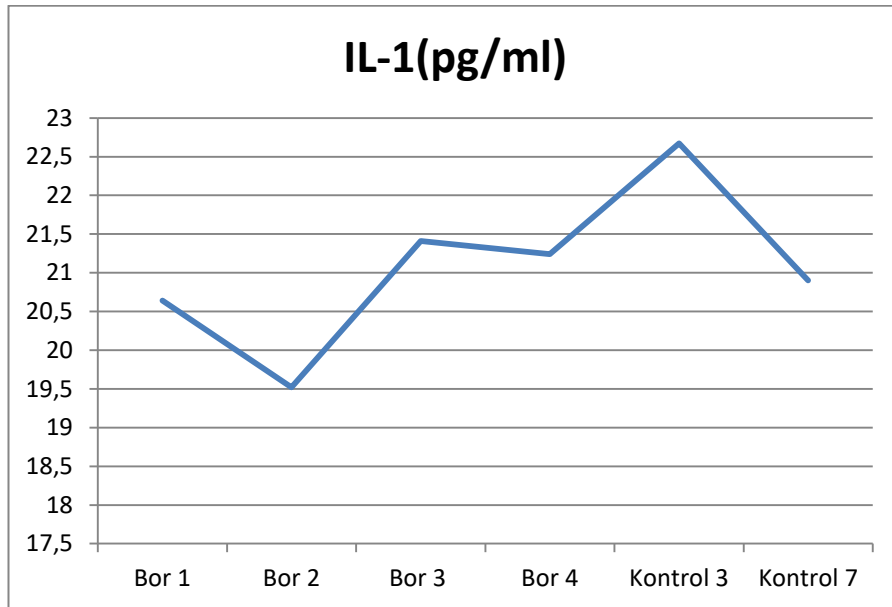
Gruplarda biyokimyasal ölçüm sonuçlarının istatistik grafikleri

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde MDA ölçüm sonuçları değerleri; $5,03 \pm 0,11$, $4,96 \pm 0,16$, $4,37 \pm 0,44$, $3,81 \pm 0,61$, $4,03 \pm 0,80$, $3,28 \pm 0,25$ mcmol/g Hb olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Tukey testi analiz sonuçlarına göre, Bor 1 grubu ile Bor 3, Bor 4 Kontrol 3 ve Kontrol 7 grupları arasında, Bor 2 grubu ile Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 grupları arasında, Bor 3 grubu ile Kontrol 7 günlük grup arasında fark vardır ($P < 0,05$). (Tablo 3.3., Şekil 3.16).



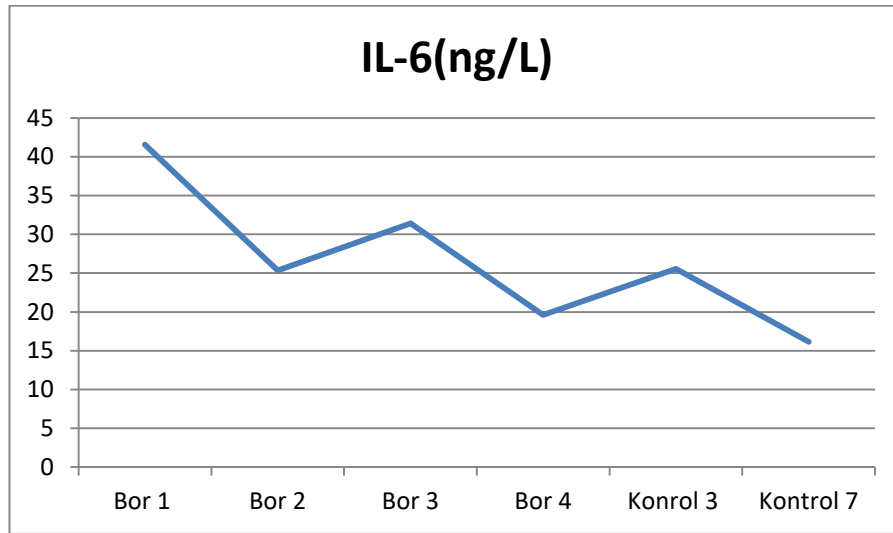
Şekil 3.16. Gruplarda MDA (Malondialdehit) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde IL-1 ölçüm sonuçları değerleri; $20,64 \pm 2,98$, $19,52 \pm 1,70$, $21,41 \pm 2,10$, $21,24 \pm 1,76$, $22,67 \pm 1,43$, $20,90 \pm 2,51$ pg/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark yoktur ($P > 0,05$). (Tablo 3.3., Şekil 3.17).



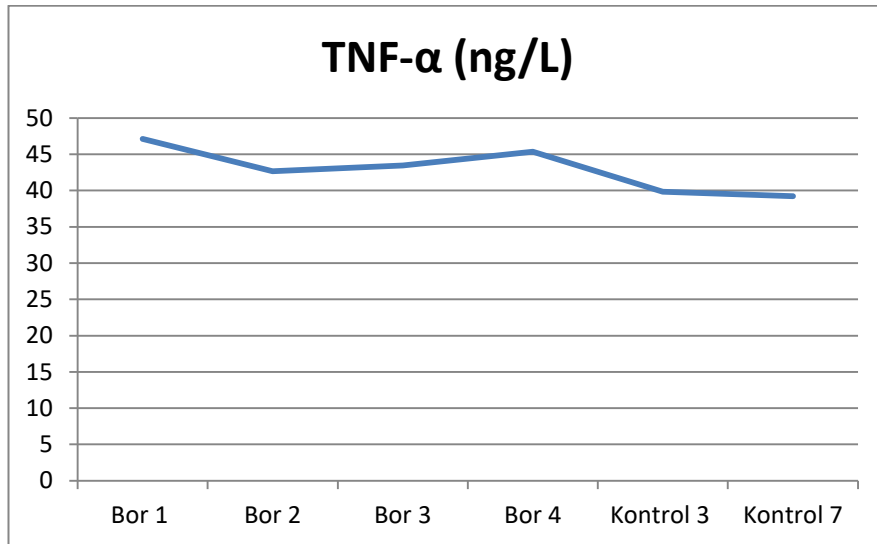
Şekil 3.17. Gruplarda IL-1 (İnterlökin-1) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde IL-6 ölçüm sonuçları değerleri; $41,55 \pm 8,68$, $25,34 \pm 5,30$, $31,43 \pm 3,01$, $19,62 \pm 3,61$, $25,54 \pm 4,99$, $16,14 \pm 2,27$ ng/L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubundaki yükseliş Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0,05$). Bor 3 grubundaki yükseliş, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($P < 0,05$). (Tablo 3.3., Şekil 3.18).



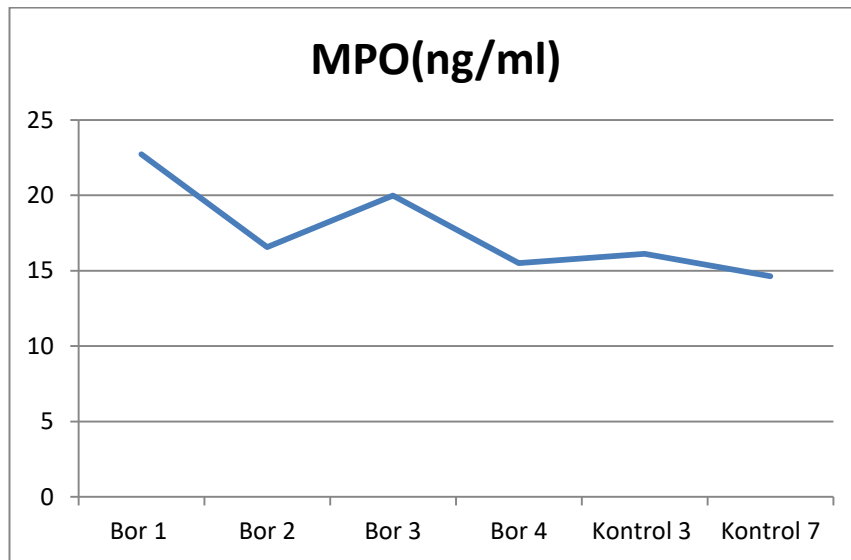
Şekil 3.18. Gruplarda IL-6 (İnterlökin-6) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde TNF- α ölçüm sonuçları değerleri; 47,12 $\pm$ 8,17, 42,66 $\pm$ 4,85, 43,46 $\pm$ 4,93, 45,36 $\pm$ 10,29, 39,82 $\pm$ 6,31, 39,22 $\pm$ 5,04 ng/ L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Gruplar arasında fark yoktur ($P>0,05$). (Tablo 3.3.,Şekil 3.19).



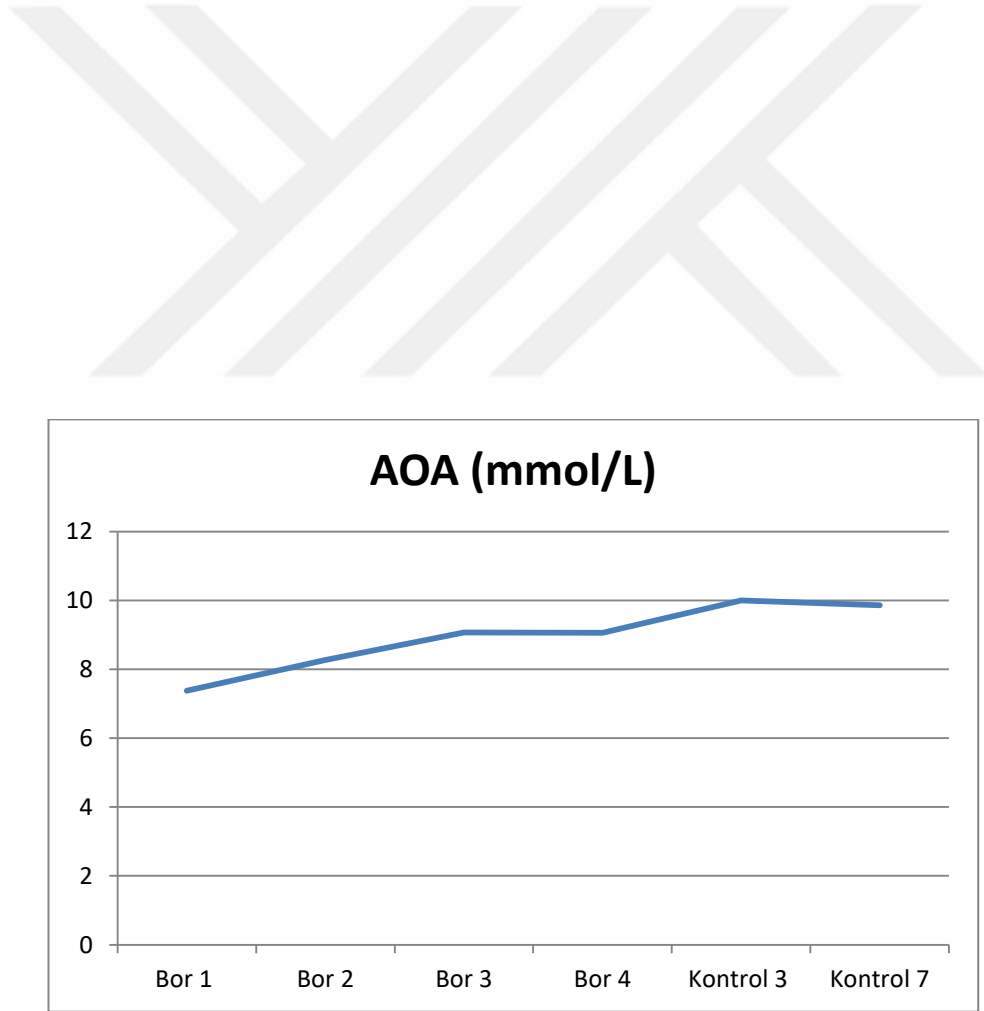
Şekil 3.19. Gruplarda TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-Alfa) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde MPO ölçüm sonuçları değerleri; $22,72 \pm 5,61$, $16,57 \pm 2,40$, $19,98 \pm 1,43$, $15,51 \pm 1,66$, $16,11 \pm 2,86$, $14,64 \pm 1,44$ ng / ml olarak belirlendi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubundaki yükseliş, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Bor 3 grubu ile Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük grup arasında istatistiksel olarak fark vardır. Bor 3 grubundaki yükseliş anlamlıdır ($P < 0,05$). (Tablo 3.3., Şekil 3.20).



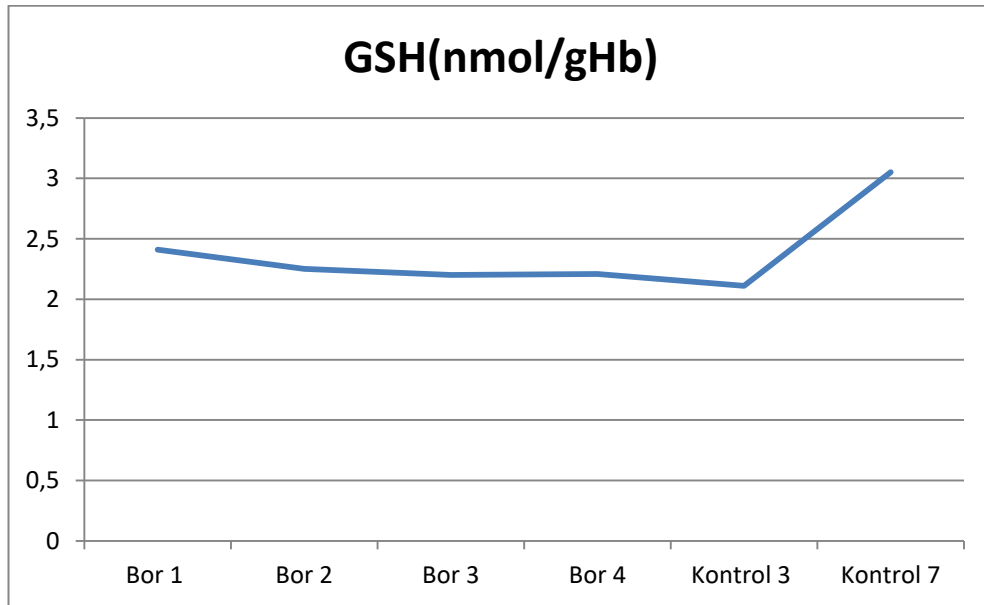
Şekil 3.20. Gruplarda MPO (Miyeloperoksidaz) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 grupları'nın serum örneklerinde AOA ölçüm sonuçları değerleri; $7,38 \pm 0,64$, $8,27 \pm 0,57$, $9,07 \pm 1,16$, $9,06 \pm 0,86$, $10,00 \pm 1,47$, $9,86 \pm 0,54$ mmol/L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubu ile Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük gruplar arasında fark vardır ($p < 0,05$). Bor 2, Bor 3, Bor 4 grupları ile diğer hiçbir grup arasında fark yoktur ($P > 0,05$). (Tablo 3.3., Şekil 3.21).



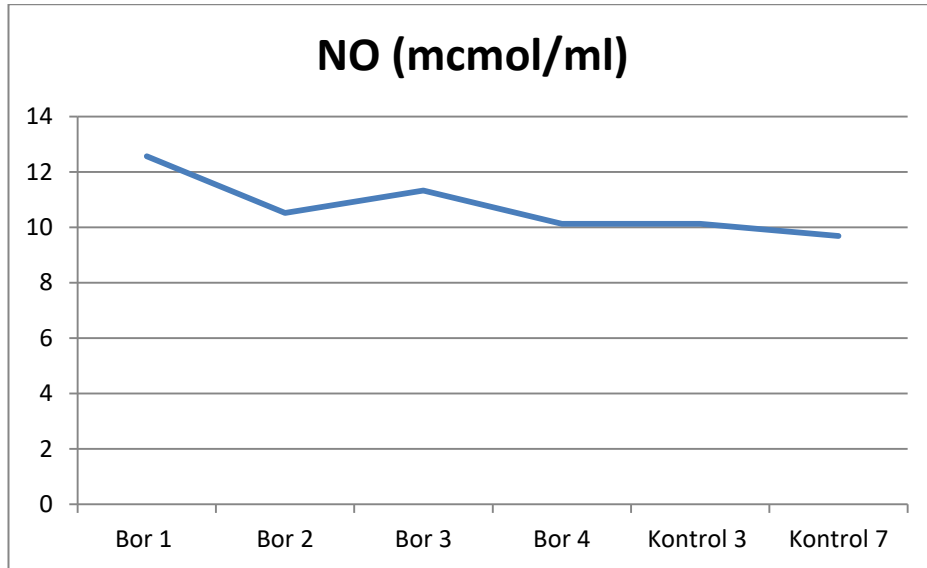
Şekil 3.21. Gruplarda AOA (Antioksidan Aktivite) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde GSh ölçüm sonuçları değerleri; $2,41 \pm 0,32$, $2,25 \pm 0,27$, $2,20 \pm 0,37$, $2,21 \pm 0,33$, $2,11 \pm 0,06$, $3,05 \pm 1,18$ nmol/gHb olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Hiçbir grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($P > 0,05$). (Tablo 3.3., Şekil 3.22).



Şekil 3.22. Gruplarda GSH (Glutasyon) Ölçüm Değerleri.

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde NO ölçüm sonuçları değerleri; $12,56 \pm 0,80$, $10,52 \pm 1,20$, $11,33 \pm 0,74$, $10,12 \pm 1,63$, $10,12 \pm 1,55$, $9,68 \pm 0,85$ mcmol/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubundaki yükseliş, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). (Tablo 3.3., Şekil 3.23).



Şekil 3.23. Gruplarda NO (Nitrik Oksit) Ölçüm Değerleri.

4.TARTIŞMA

Kolon anastomozları insanlarda ve hayvanlarda operasyonları çok sık yapılan cerrahi girişimlerdenidir. Yara iyileşmesi ve takibi konularında yapılan çalışmalarda, anastomoz kaçaklarının fazlaca karşılaşılan bir komplikasyon oluşu ve morbiditenin yüksek olması, yapılan çalışmaları ve araştırmaları hızlandırmıştır. Bu çalışmada Ratlarda kolon anastomozları üzerine oral yolla verilen Bor'un barsak yarası iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Yara iyileşmesi, dokunun kendini onardığı karmaşık bir süreçtir (Stadelman ve ark., 1998; Korkmaz ve ark., 2015). Yara iyileşmesi süreci çeşitli dokularda benzerlik gösterir. Bununla birlikte gastrointestinal sistemde barsak yarası, ciltten çok daha erken gelişen gerginlik süresi gibi bazı ayırt edici özelliklere sahiptir (Cronin ve ark., 1968; Korkmaz ve ark., 2015). Diğer yandan, barsak yaralarında düz kas hücreleri tarafından kolajen sentezlenir (Graham, 1987; Korkmaz ve ark., 2015).

Barsak yara iyileşmesi inflammasyon, proliferasyon-fibroplazi ve olgunlaşma aşamalarını içerir. İnflammasyon, yara kenarlarının vazokonstriksiyonunu izleyen 3 saat içinde vazodilatasyon, vazoaktif maddelerin salgılanması ve vasküler geçirgenliğin ve nötrofil infiltrasyonunun artması ile başlar. Daha sonra makrofajlar ve fibroblastlar yara bölgesine göç eder. Makrofajlar, sitokinleri serbest bırakarak inflammasyonu düzenler (Brasken, 1991; Graham ve ark., 1992; Korkmaz ve ark., 2015).

Ayrıca barsak yaralarının iyileşmesinde çok sayıda sistemik ve lokal faktörler olmak üzere iki ana faktör rol oynamaktadır (Frostberg ve ark., 2014, Korkmaz ve ark., 2015). Hücre dışı matriksteki önemli faktörler, erken postoperatif iyileşme sürecinde yara kuvvetini düzenleyen kollajen lifleri, fibroblastlar ve bağışıklık hücreleridir (Carrico, 1984; Frostberg ve ark., 2014; Korkmaz ve ark., 2015).

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik inceleme

sonuçları sırasıyla İnflamatuar Hücre, Fibroblastik Aktivite, Neovaskülarizasyon ve Kollajen düzeyi olarak verilmiştir. İnflamatuar Hücre ölçüm sonuçları sırasıyla; $2,93 \pm 0,41$, $3,93 \pm 0,41$, $3,61 \pm 0,55$, $3,93 \pm 0,41$, $1,26 \pm 0,41$, $1,43 \pm 0,51$ olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, bor 1 grubu ile bor 2, bor 3, bor 4, kontrol 3 ve kontrol 7 grupları arasında istatistiksel fark vardır ($P < 0,05$). İnflamatuar hücre sayısı istatistiksel önemi olacak şekilde bor 2, bor 3 ve bor 4 grubunda yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik incelemede Fibroblastik Aktivite ölçüm sonuçları sırasıyla; $3,26 \pm 0,75$, $3,43 \pm 0,82$, $3,77 \pm 0,52$, $3,77 \pm 0,52$, $1,11 \pm 0,10$, $1,43 \pm 0,52$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol 3 grubu ve kontrol 7 grubu diğer gruplardan istatistik olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik incelenmesinde Neovaskülarizasyon ölçüm sonuçları sırasıyla; $2,93 \pm 0,41$, $3,77 \pm 0,52$, $3,43 \pm 0,52$, $3,93 \pm 0,41$, $1,26 \pm 0,41$, $1,43 \pm 0,52$ olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bor 4 grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında en yüksek düzeyde bulunmuştur ($p < 0,001$). Diğer yandan kontrol 3 ve kontrol 7, diğer bor gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde küçük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik incelenmesinde, Kollajen ölçüm sonuçları sırasıyla; $3,26 \pm 0,41$, $3,43 \pm 0,52$, $3,43 \pm 0,52$, $4,10 \pm 0,00$, $1,10 \pm 0,00$, $1,10 \pm 0,00$ olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Bor 4 grubu Bor 1, Bor 2 ve Bor 3 grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Diğer yandan Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında kollajen düzeyi bor gruplarının hepsiyle karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Araştırmada Fibroblastik aktivite dikkate alındığında Bor 4 grubunda, Kontrol grupları ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artış olduğu kaydedilmiştir. Diğer yandan Histopatolojik incelemede neovaskülarizasyon baz alındığında Bor 4 grubunda önemli ölçüde artış olduğu gözlenmiştir. Kollajen formasyonu Bor 4 grubunda Kontrol 7 nin 4 katı kadar fazla miktarda artış gösterdiği belirlenmiştir. İnflamatuvar hücre formasyonu dikkate alındığında yine 10 mg ve 30 mg 7 günlük çalışma gruplarında (Bor 2 ve Bor 4 grubu) yüksek oranda belirlenmiştir. Bütün bu histopatolojik değerlendirmeler ışığında histopatolojik yönden Bor 4 grubunda iyileşmenin daha muntazam olduğu, bunu takip eden grubun ise Bor 2 grubu olduğu, dolayısıyla barsak yarası iyileşmesinin literatür bilgiye paralel olarak 7. Gün gruplarında klinik ve Histopatolojik olarak daha iyi olduğu kanaatine varılmıştır.

Operasyon sonrası ağrı, cerrahide en sık karşılaşılan endişelerden biridir. Bazı bildirimlere göre, hastaların neredeyse yarısında ağrı tedavisi yetersiz kalmaktadır (Gottschalk ve Smith, 2001; Korkmaz ve ark., 2015). Çeşitli mekanizmalardan kaynaklanan ağrının azaltılması için analjeziye multimodal bir yaklaşım önerilmektedir. Opioidler, lokal anestezi ajanları, Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler), parasetamol ve gabapentinoidler ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlardan sadece birkaçıdır (Carstensen ve Moller, 2010; Wood, 2010; Korkmaz ve ark., 2015).

Günümüzde barsak operasyonlarında sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri de adezyondur. Değişik nedenlerle abdominal cerrahi geçirmiş olan hastaların % 12 ile % 17' sinde operasyon sonrası erken ya da geç dönemde serozal adezyonlara bağlı subileus tablosunun geliştiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Saribeyoğlu ve ark., 2008; Koç ve ark., 2013).

İnce ve arkadaşları bor ve borik asidin karaciğer GSH seviyesini düşürdüğünü ve sıçanlarda bor ve borik asit eklenmiş olan sıçanlarda böbrek GSH seviyesini arttırdığını bildirmiştir (İnce ve ark., 2010). Bizde çalışmamızda gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Hiçbir grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P>0,05$).

Nitrik Oksit, MDA ve MPO inflamasyon hücrelerince üretilen ya da yan ürün olarak oluşan maddelerdir. NO Nötrofillerde bulunan İNOS (İndüklenebilir Nitrikoksit Sentetaz) enzimi aracılığıyla üretilir. Sepsis ve inflamasyonda İNOS enziminin tetiklenmesi sonucunda NO üretimi artar (Anup and Balasubramanian, 2000; Faist ve ark., 1996; Koç ve ark., 2013). Koç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında anastomoz yapılan gruplarda %4 ikodekstrin kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre NO düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Koç ve ark., 2013). Bu araştırmada NO düzeyinin tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubu ile Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0,05$), Bor 3 grubu ile diğer gruplar arasında fark olmadığı ortaya konulmuştur ($p<0,05$).

MDA yangısel yanıtta görevli hücreler tarafından oksijen radikallerinin plazma*- ve hücre mebranları gibi lipit içeren yapıları parçalamasıyla oluşan bir yan üründür. Hem doku hasarı hemde yangı şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir (Kaul ve ark., 1993; Singal ve ark., 1983; Koç ve ark., 2013). Koç ve arkadaşlarının aynı çalışmasında MDA düzeyleri açısından anastomoz yapılan gruplarda %4 lük ikodekstrin kullanılan grupta MDA düzeyinin anlamlı miktarda düşük olduğu saptandı (Koç ve ark., 2013). Biz de bu çalışmada MDA düzeyini tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubu ile Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 grupları arasında, Bor 2 grubu ile Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 grupları arasında, Bor 3 grubu ile Kontrol 7 günlük grup arasında anlamlı düzeyde fark olduğu, ($P<0,05$) bulunmuştur.

MPO nötrofillerin fagozite ettikleri ajanları parçalaması amacıyla kullandıkları toksik ajanların oluşturulmasında kullanılan bir enzimdir. Dokularda nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olarak kullanılır. Koç ve arkadaşlarının yine aynı çalışmalarında anastomoz yapılan gruplar arasında %4 lük ikodekstrin kullanılan grupta MPO anlamlı düzeyde düşük çıkmış, bu değer düşük saptanması daha düşük şiddetli inflamasyon yanıt dolayısıyla daha az adezyon oluştuğunun göstergesi olduğunu söylemişlerdir. (Koç ve ark., 2013).

Bizde çalışmamızda MPO düzeyini, tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 ile Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve

Kontrol 7 günlük grupları arasında fark vardır. Bor 3 grubu ile Kontrol 7 günlük grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu, ($P<0,05$) olarak bulunmuştur.

Bor' un biyokimyasal fonksiyonu hala netlik kazanmamıştır. Bor'un artrit ve osteoporoz gibi bazı patolojik durumlardaki besinsel önemi tanımlanmış bir fonksiyon olmasa bile, bor un yaşam döngüsü boyunca optimal fonksiyonu arttırdığı bildirilmektedir (Nielsen ve ark., 1987; Naghii ve ark., 2011).

Çeşitli çalışmalarda borun insanlar ve hayvanlar için önemli bir element olduğu ve makro mineral metabolizmasında, endokrin fonksiyonlarında (kalsitonin, östrojen, insülin tiroid) hormonları üzerindeki etkisi ve D vitamini metabolizmasında göreceli olarak rol oynadığı, kemik metabolizması ve bağışıklık fonksiyonu ortaya konmuştur (Kabu ve Akosman, 2013; Kabu ve ark., 2015; Korkmaz ve ark., 2019).

Klinik bir çalışmada 7 hafta boyunca 3 mg/ gün bor takviyesi alan menopoz sonrası kadınlarda hem 17-Beta-estradiol hemde testosteron seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Yine aynı çalışmada, bor takviyesi testosteron eşleşmesinde iki kat artışa ve kalsiyum tutulumunda anlamlı bir artışa neden olmuştur (Nielsen ve ark., 1987; Naghii ve ark., 2011).

Başka bir çalışmada, 4 hafta boyunca günde 10 mg bor takviyesi alan erkekler, 17-Beta-östradiol seviyelerinde anlamlı bir artış ve plazma testosteronunda bir artış olduğu belirtilmiştir (Naghii and Samman., 1997; Naghii ve ark., 2011). Wallace ve ark. yemekle birlikte verilen 102,6 mg sodyum tetraborat dekahidrat olarak 11,6 mg bor ile yapılan akut takviyenin, sağlıklı orta yaşlı erkeklerde Plasebo'ya kıyasla plazma bor konsantrasyonunda anlamlı bir artışa yol açtığını düşündürmüşlerdir (Wallace ve ark., 2002; Naghii ve ark., 2011). Genel olarak, plazma borunda açlık konsantrasyonlarından 10 kat artış olduğunu söylemişlerdir (Wallace ve ark., 2002; Naghii ve ark., 2011).

Naghii ve ark. yine aynı çalışmada SHGB'nin (Sex hormonu bağlayıcı globulin) bor tüketimini takiben önemli ölçüde düşük konsantrasyonlar göstermesi ve yine düşük konsantrasyonlar gösteren TNF- α dışında anlamlı bir fark göstermemiş

olduğunu, altı saatlik bor takviyesinin hormon konsantrasyonları üzerine önemli bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (Naghii ve ark., 2011).

Korkmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, bor ve HA'nın (Hyaluronik asit) hem kan hem de kıkırdak dokusunda antioksidan enzimleri, SOD ve katalaz seviyelerini arttırması, bu iki ajanın antioksidan savunma sistemine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, osteokondral defekti olan sıçanlara intravenöz olarak uygulanan borun hem kanda hemde eklem kıkırdak dokusunda MDA, GSH, SOD ve katalaz düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışma olduğunu bildirmişlerdir (Korkmaz ve ark., 2019). Bu tez çalışmasında antioksidan aktivitenin anlamlı olduğunu belirledik.

Çalışmada postoperatif 3. ve 7. günlerde nekropsisi yapılan gruplarda adezyon gelişimi (Lange ve ark. 1995) kullandığı sıkalaya göre (0-3+) değerlendirilmiştir. Bütün gruplarda 0-1+ düzeyinde adezyon gelişimi gözleendiği ancak anastomoz hattında peritona ve karın içi organlara adezyon oluşumu gözlenmedi.

Cerrahi travmadan hemen sonra akut faz yangısel yanıt olarak adlandırılan kompleks bir reaksiyonun başladığı (Pepys, 1981) ve cerrahi girişimlerden hemen sonra akut faz proteinlerin üretimi artacağı (Roumen ve ark., 1992; Wilmore, 1997) bildirmektedir. Akut faz protein yanıtı düzenleyen maddenin IL-6 olduğu (Policino ve ark., 1990; Heinrich ve ark., 1990) ve IL-6 sekresyonunun TNF- α ve IL-1 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sitümüle etmektedir (Heinrich ve ark., 1990; Ertel ve ark., 1990; Yamamoto ve ark., 1993). Bu araştırmada serum TNF- α değerleri ($47,12 \pm 8,17$, $42,66 \pm 4,85$, $43,46 \pm 4,93$, $45,36 \pm 10,29$, $39,82 \pm 6,31$, $39,22 \pm 5,04$ ng/ L ölçülmüş) Ancak, gruplar arasında ölçüm sonuçlarında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($P > 0,05$).

Serum IL-6 Düzeyi (gruplarda sırasıyla; $41,55 \pm 8,68$, $25,34 \pm 5,30$, $31,43 \pm 3,01$, $19,62 \pm 3,61$, $25,54 \pm 4,99$, $16,14 \pm 2,27$ ng/L) olarak ölçülmüştür. Bor 3 grubundaki yükseliş Bor 4 , Kontrol 3 ve 7 grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı şekilde Bor 1 grubundaki yükseliş ise diğer gruplarla

karşılaştırıldığında Bor 2, 3, 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarının serum örneklerinde IL-1 ölçüm sonuçları sırasıyla; $20,64\pm2,98$, $19,52\pm1,70$, $21,41\pm2,10$, $21,24\pm1,76$, $22,67\pm1,43$, $20,90\pm2,51$ pg/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark yoktur ($P>0,05$). (Curuickshank ve ark., 1990). Akut faz yanıtın travmadan sonra pik değere ulaştığını bu medyatörlerin cerrahi girişimden sonra da yükseldiğini (Conner ve ark., 1988; Nishimoto ve ark., 1989; Gruys ve ark., 1994) bildirmişlerdir. (Harada ve ark., 1997), yaptıkları araştırmada IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlemişlerdir. Bu veriler ışığında Bor 1 ve Bor 3 grubunda söz konusu parametrelerin yükselişi saptanmıştır. Çalışmadaki bu sonuçta her iki grubun 3 günlük grup olması ve literatüre paralel olarak 3. Günden sonra yangı medyatörlerinin düzeylerinin azaldığına yorumlanmıştır.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada 10 mg/kg dozda ve 30 mg/kg dozunda Borax pentahidrat verilen ratlarda gerçekleştirilen barsak yara iyileşmesinin 3. gün ve 7. gün Histopatolojik ve Biyokimyasal yönden ele alınmasında;

1-Bor 4 (30 mg/kg 7 gün grubu) grubunda histopatolojik olarak barsak yarası iyileşmesinin daha muntazam olduğu;

2-Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında gerek 10mg/kg dozda gerekse 30 mg/kg dozda borun barsak iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu,

3-Borun Biyokimyasal parametrelerden oksidan ve antioksidan parametreler dikkate alındığında, antioksidan özelliğinin olduğu ve öne çıktığı, bununda barsak yarası üzerine iyileşmeye olumlu etkisinin olduğu,

4-Yapılan Ölçüm sonuçlarına göre proinflamatuvar sitokinlerin dikkate alınmasından 3. Günden sonra bu sitokinlerin seviyesinin azaldığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak; Borax pentahidrat solüsyonunun oral yolla (gavaj ile) verildiği bu tez çalışmasında 30 mg/kg dozda uygulanmasının barsak yarası iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu ancak daha ayrıntılı araştırılmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatine varılmıştır.

Ratlarda Barsak İyileşmesi Üzerine Bor'un Etkisinin Araştırılması

Özet

Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen toplam 38 adet erkek Rat kullanıldı. Ratlar 12 saat aydınlık /12 saat karanlık standart kafeslerde, aynı laboratuvarında barındırıldı. Hayvanlar çalışmadan iki saat öncesine kadar ad libitum rat yemi ile beslendi ve serbest su içmeleri sağlandı.Çalışmada Eti Bor Maden İşletmelerinden alınan Eti Bor 48 (Boraks Pentahidrat) bor bileşiği kullanıldı.

Bor 1 (n=7) Grubunda çalışma öncesi 3 gün süre ile **10 mg/kg** Bor, serum fizyolojikte sulandırılıp gavaj yoluyla uygulandı. **Bor 2 (n=7)** Grubunda Çalışma öncesi 7 gün süre ile **10 mg/kg** dozda Bor, Bor 1 grubundaki gibi uygulandı. **Bor 3 (n=7)** Grubunda çalışma öncesi 3 gün süre ile **30 mg/kg** Bor, serum fizyolojikte sulandırılıp gavaj yoluyla uygulandı. 0. günde genel anestezi altında laparotomiyle kolona anastomoz yapılıp ve postop 3. güne kadar Bor uygulanmaya devam edildi. **Bor 4 (n=7)** Grubunda Çalışma öncesi 7 gün süre ile **30 mg/kg** dozda Bor, Bor 1 grubundaki gibi uygulandı. 0. günde anastomoz yapılıp ve postop 7. güne kadar bor uygulamasına devam edilerek 7. günde olgular sakrifiye edildi. **Kontrol grubunda** olgulara hiçbir ilaç uygulanmadı. 0. günde kolon anastomozu yapılarak ve postop. 3. günde (n=5) ve 7. günde (n=5) sakrifiye edildi ve kardiyak enjeksiyonla kan örnekleri alındı.

Kan Serumunda MPO, IL-1, IL-6, TNF- α , Antioksidan Etkinlik ile Serum Düzeyleri ELİS Yöntemi ile ölçüldü. MDA, NO GSH ve AOA ölçümleri gerçekleştirildi. Olgular Histopatolojik yönden değerlendirildi.Bu çalışmada sırasıyla Bor 1, Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 gruplarında anastomoz hattından alınan doku kesitlerinin histopatolojik inceleme sonuçları sırasıyla İnflamatuar Hücre, Fibroblastik Aktivite, Neovaskülarizasyon ve Kollajen düzeyi olarak verilmiştir. İnflamatuar Hücre ölçüm sonuçları sırasıyla; $2,93\pm0,41$, $3,93\pm0,41$, $3,61\pm0,55$, $3,93\pm0,41$, $1,26\pm0,41$, $1,43\pm0,51$ olarak kaydedildi. Tüm gruplar da elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, bor 1 grubu ile bor2, bor3,

bor4, kontrol 3 ve kontrol 7 grupları arasında istatistiksel fark vardır ($P<0,05$). İnflamatuvar hücre sayısı istatistiksel önemi olacak şekilde bor 2, bor 3 ve bor 4 grubunda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). IL-1 ölçüm sonuçları sırasıyla; $20,64\pm2,98$, $19,52\pm1,70$, $21,41\pm2,10$, $21,24\pm1,76$, $22,67\pm1,43$, $20,90\pm2,51$ pg/ml olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark yoktur ($P>0,05$) IL-6 ölçüm sonuçları sırasıyla; $41,55\pm8,68$, $25,34\pm5,30$, $31,43\pm3,01$, $19,62\pm3,61$, $25,54\pm4,99$, $16,14\pm2,27$ ng/L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubundaki yükseliş Bor 2, Bor 3, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,05$). Bor 3 grubundaki yükseliş, Bor 4, Kontrol 3 ve Kontrol 7 grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($P<0,05$) TNF- α ölçüm sonuçları sırasıyla; $47,12\pm8,17$, $42,66\pm4,85$, $43,46\pm4,93$, $45,36\pm10,29$, $39,82\pm6,31$, $39,22\pm5,04$ ng/ L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Gruplar arasında fark yoktur ($P>0,05$). AOA ölçüm sonuçları sırasıyla; $7,38\pm0,64$, $8,27\pm0,57$, $9,07\pm1,16$, $9,06\pm0,86$, $10,00\pm1,47$, $9,86\pm0,54$ mmol/L olarak kaydedildi. Tüm gruplarda elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Bor 1 grubu ile Kontrol 3 ve Kontrol 7 günlük gruplar arasında fark vardır ($p<0,05$). Bor 2, Bor 3, Bor 4 grupları ile diğer hiçbir grup arasında fark yoktur ($P>0,05$).

Sonuç olarak Boraks pentahidrat solüsyonunun oral yolla (gavaj ile) verilen bu tez çalışmasında literatür bilgilerin aksine 30 mg/kg dozda uygulanmasının barsak yarası iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Boraks pentahidrat, Rat, Barsak yara iyileşmesi, Antioksidan Aktivite.

Investigation of Effects of Boron on Bowel Healing in Rats

Abstract

In this study, a total of 38 male adult wistar albino rats weighing between 250- 300 gr were used. Rats were housed in same conditions by 12 light/dark periods in standard cages. Animals were fed ad-libidum and allowed to drink water until two hours before the study. Boron mineral was used from the Eti Bor 48 (Borax Pentahydrate) boron compound taken from the Eti Bor Mining Facilities.

In the Boron 1 (n = 7) group, 10 mg / kg Boron was diluted in saline and administered by gavage feeding for 3 days before the study. In the Boron 2 (n = 7) group, 10 mg / kg dose Boron was applied for 7 days as in the way it applied in Boron 1 group before the study. In the Boron 3 (n = 7) group, 30 mg / kg Boron was diluted in saline and administered by gavage feeding for 3 days before the study. On the 0th day, anastomosis was applied to the colon by open laparotomy under general anesthesia and boron was applied by gavage feeding till to the third day of the postoperative period. In the Boron 4 (n = 7) group, 30 mg / kg dosed boron was applied as in the Boron 1 group for 7 days before the study. On the 0th day, colon anastomosis was made and the boron application was continued by gavage feeding until the 7th day postoperatively, and the cases were sacrificed on the 7th day. No drugs were applied to the subjects in the control group. On day 0, colon anastomosis was performed and rats were sacrificed at day 3 (n = 5) and day 7 (n = 5) postoperatively and blood samples were taken by cardiac injection.

MPO, IL-1, IL-6, TNF- α , Antioxidant Activity and Serum Levels in Blood Serum were measured by ELISA. MDA, NO GSH and AOA measurements were recorded. Specimens were also evaluated histopathologically.

In this study, the results of histopathological examination of tissue sections taken from the anastomosis line in the Boron 1, Boron 2, Boron 3, Boron 4, Control 3 and Control 7 groups were evaluated as inflammatory cell, fibroblast activity, neovascularization and collagen levels, respectively. The results for inflammatory

cell measurement were, 2.93 ± 0.41 , 3.93 ± 0.41 , 3.61 ± 0.55 , 3.93 ± 0.41 , 1.26 ± 0.41 , 1.43 ± 0.51 respectively. All results were evaluated statistically and a statistical significant difference were found between boron 1 group and boron 2, boron 3, boron 4 control 3 and control 7 groups ($P < 0,05$). The number of inflammatory cells was found to be statistically significant in the boron 2, boron 3 and boron 4 group ($p < 0.001$). IL-1 measurement results are as follows; 20.64 ± 2.98 , 19.52 ± 1.70 , 21.41 ± 2.10 , 21.24 ± 1.76 , 22.67 ± 1.43 , 20.90 ± 2.51 pg / ml respectively. All groups results were compared statistically and there was no difference between the groups ($P > 0,05$). IL-6 measurement results were; 41.55 ± 8.68 , 25.34 ± 5.30 , 31.43 ± 3.01 , 19.62 ± 3.61 , 25.54 ± 4.99 , 16.14 ± 2.27 ng / L respectively. When the results in all groups were compared statistically, the increase in the Boron 1 group was statistically significant compared to the Boron 2, Boron 3, Boron 4, Control 3 and Control 7 groups ($P < 0,05$). When the increase in Boron 3 group is compared with Boron 4, Control 3 and Control 7 groups, a statistically significant difference was found between group 3 and the others ($P < 0,05$). 47.12 ± 8.17 , 42.66 ± 4.85 , 43.46 ± 4.93 , 45.36 ± 10.29 , 39.82 ± 6.31 , 39.22 ± 5.04 ng/L. When the findings obtained in all groups were compared statistically, there was no statistical difference between the groups ($P > 0,05$).

AOA measurement results were found as follows; 7.38 ± 0.64 , 8.27 ± 0.57 , 9.07 ± 1.16 , 9.06 ± 0.86 , 10.00 ± 1.47 , 9.86 ± 0.54 mmol / L recorded as. When the results in all groups were compared statistically, there was a difference between the Boron 1 group and the Control 3 and Control 7-day groups ($p < 0,05$). No difference was found between Boron 2, Boron 3, Boron 4 groups and other groups ($P > 0,05$).

In conclusion, contrary to existing findings in the literature when borax pentahydrate solution was given 30 mg / kg dose by oral route (gavage) it was found to have positive effects on bowel incision wound healing in rats.

Anahtar Kelimeler: borax pentahydrate, rat, bowel wound healing, antioxidant activity

KAYNAKLAR

- ANUP, R., & BALASUBRAMANIAN, K. A. (2000). Surgical stress and the gastrointestinal tract. *Journal of Surgical Research*, 92(2), 291-300.
- BAILEY, P. J., COUSIN, G., SNOW, G. A., & WHITE, A. J. (1980). Boron-containing antibacterial agents: effects on growth and morphology of bacteria under various culture conditions. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 17(4), 549-553.
- BAT, O. (2009). Sıçanlarda Oluşturulan, Kolon Anastomozlarında Klasik Teknik İle Doku Yapıştırıcı Uygulamasının (Siyanoakrilat) Kullanımlarının Karşılaştırılması. Düzce Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi A.B.D. Uzmanlık Tezi. Düzce:8.
- BAYRAMİÇLİ, M., (2005). Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakil Modelleri. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş. Mayıs. İstanbul. S;1-808.
- BERK, A., DOKUMACI, A., & KAYMAZ, M. (2015). Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler.
- BRASKEN, P. (1991). Healing of experimental colon anastomosis. *The European journal of surgery. Supplement.: Acta chirurgica. Supplement*, (566), 1-51.
- BROUGHTON, G., JANIS, J.E., ATTINGER, C.E., The Basic Science of Wound Healing. *Plast. and Reconstr. Surg.* 117 (Suppl.):7S p: 12-34, Dallas, Texas; and Washington, D.C. June 2006.
- CARRICO, T. J., MEHRHOF, Jr, A. I., & COHEN, I. K. (1984). Biology of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 64(4), 721-733.
- CARSTENSEN, M., & MOLLER, A. M. (2010). Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *British journal of anaesthesia*, 104(4), 401-406.
- CONNER, J. G., ECKERSALL, P. D., FERGUSON, J., & DOUGLAS, T. A. (1988). Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Research in veterinary science*, 45(1), 107-110.
- CRONIN, K., JACSON, D. S., & DUNPHY, J. E. (1968). Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 126(4), 747.
- CRUICKSHANK, A. M., FRASER, W. D., BURNS, H. J. G., VAN DAMME, J., & SHENKIN, A. (1990). Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinical science*, 79(2), 161-165.
- ÇINAR, A.Ç., & KENDİRCİ, M., (2016). Schwartz Cerrahinin İlkeleri, Güneş Tıp Kitap Evleri, Ankara: s:241-271.
- DEMİR, B. S. (2005). Borun İnsan ve bitki İçin önemi ve bazı üzüm çeşitlerinde bor tayini (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniv. Fen Bil. Enst., Adana).

- DRAPER, H. H., & HADLEY, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. In *Methods in enzymology* (Vol. 186, pp. 421-431). Academic press.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2004. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium Borate and Boric Acid). The EFSA Journal. 80:1-22.
- ENOCH, S., & LEAPER, D. J. (2007). Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 26(2), 31-37.
- EREN, M. (2004). Bor'un biyolojik önemi ve metabolizma üzerine etkileri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1).
- ERTEL, W., FAIST, E., NESTLE, C., HUELTLNER, L., STORCK, M., & SCHILDBERG, F. W. (1990). Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *Journal of Surgical Research*, 48(6), 622-628.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium Borate and Boric Acid). *EFSA Journal*, 2(8), 80.
- FAIST, E., SCHINKEL, C., & ZIMMER, S. (1996). Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World journal of surgery*, 20(4), 454-459.
- FROSTBERG, E., STRÖM, P., GERKE, O., & QVIST, N. (2014). Infliximab's influence on anastomotic strength and degree of inflammation in intestinal surgery in a rabbit model. *BMC surgery*, 14(1), 23.
- GEZER, A. (2018). Ratlarda Erken Dönem Yara İyileşmesinde Deksmetomidinin infiltrasyonunun Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi., T.C. Sağlık Bilimleri Univ., Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği. Ankara. S:1-57.
- GOTTSCHALK, A., & SMITH, D. S. (2001). New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *American family physician*, 63(10), 1979.
- GRAHAM, M. F., BLOMQUIST, P., & ZEDERFELDT, B. (1992). The alimentary canal. *Wound healing: biochemical and clinical aspects*. Philadelphia: WB Saunders, 433-449.
- GRAHAM, M. F., DRUCKER, D. E., DIEGELMANN, R. F., & ELSON, C. O. (1987). Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology*, 92(2), 400-405.
- GRUYS, E. (1994). Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Vet. Bull.*, 64, 1009-1018.
- HARADA, T., YOSHIOKA, H., YOSHIDA, S., IWABE, T., ONOHARA, Y., TANIKAWA, M., & TERAKAWA, N. (1997). Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 176(3), 593-597.
- HEINRICH, P. C., CASTELL, J. V., & ANDUS, T. (1990). Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical journal*, 265(3), 621.

<https://goo.gl/images/kofkj5> , Eriřim tarihi:26.01.2019.

<https://goo.gl/images/XHL19X> , Eriřim tarihi:26.01.2019.

<https://goo.gl/images/XYwMou> , Eriřim tarihi:26.01.2019.

- HUNT, C. D. (2003). Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans*, 16(4), 291-306.
- INCE, S., KUCUKKURT, I., CIGERCI, I. H., FIDAN, A. F., & ERYAVUZ, A. (2010). The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3), 161-164.
- JE, B. G. J. (2006). Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 117, 12S.
- KABU, M., & AKOSMAN, M. S. (2013). Biological effects of boron. In *Reviews of environmental contamination and toxicology* (pp. 57-75). Springer, New York, NY.
- KABU, M., UYARLAR, C., ZARCZYNSKA, K., MILEWSKA, W., & SOBIECH, P. (2015). The role of boron in animal health. *Journal of Elementology*, 20(2).
- KAHYAOĞLU, M. (2009). Bor bileşiklerinin mikrobiyal etkileri ve kullanım alanları. IV. Uluslararası Bor Sempozyumu. Eskiřehir 11-17 Ekim. s: 209-213.
- KAUL, N., SIVESKI-ILISKOVIC, N., HILL, M., SLEZAK, J., & SINGAL, P. K. (1993). Free radicals and the heart. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 30(2), 55-67.
- KILIÇOĞLU, B., KILIÇOĞLU, S., & GÖÇEN, V. (2005). Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. *SDÜ Tıp Fakóltesi Dergisi*, 12(1), 67-76.
- KOÇ, O., DAĞ, A., ÖCAL, A.K., DIRLIK, M.M., ÇOMELEKOĞLU, Ü., GÜMÜŞ, L.T., SERİNSÖZ, E., KANIK, E. A., AKÇA, H. (2013). Karın İçi Adezyon Önleyici % 4' lük İkodekstrin Solüsyonunun gastrointestinal Sistem Anastomozları Üzerine Etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 19(4), 305-312.
- KORACEVIC, D., KORACECEVIC, G., DIORDIEVIC, V., ANDREJEVIC, S., COSIC, V. (2001). Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J. Clin. Pathol.* May; 54 (5): 356-61.
- KORKMAZ, M., SARITAŞ, T. B., SEVİMLİ, A., SARITAŞ, Z. K., & ELİTOK, B. (2015). The effect of gabapentin and pregabalin on intestinal incision wound healing in rabbits. *Veterinary world*, 8(3), 279.
- KORKMAZ, M., TURKMEN, R., DEMİREL, H. H., & SARITAŞ, Z. K. (2019). Effect of Boron on the Repair of Osteochondral Defect and Oxidative Stress in Rats: an Experimental Study. *Biological trace element research*, 187(2), 425-433.
- KU, W. W., CHAPIN, R. E., MOSEMAN, R. F., BRINK, R. E., PIERCE, K. D., & ADAMS, K. Y. (1991). Tissue disposition of boron in male Fischer rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 111(1), 145-151.
- KURU, R., & YARAT, A. (2017). Bor ve sağılığımıza olan etkilerine güncel bir bakış. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(3), 107-114.

- LANGE, V., MEYER, G., SCHARDEY, H. M., HOLKER, A., LANG, R., NERLICH, A., & SCHILDBERG, F. W. (1995). Different techniques of laparoscopic end-to-end small-bowel anastomoses. *Surgical endoscopy*, 9(1), 82-87.
- MIRANDA, K. M., ESPEY, M. G., & WINK, D. A. (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric oxide*, 5(1), 62-71.
- MOSEMAN, R. F. (1994). Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environmental health perspectives*, 102(suppl 7), 113-117.
- MURRAY, F. J. (1998). A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biological trace element research*, 66(1-3), 331-341.
- NAGHII, M. R., & SAMMAN, S. (1997). The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biological trace element research*, 56(3), 273-286.
- NAGHII, M. R., MOFID, M., ASGARI, A. R., HEDAYATI, M., & DANESHPOUR, M. S. (2011). Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 25(1), 54-58.
- NIELSEN, F. H. (1994). Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environmental health perspectives*, 102(suppl 7), 59-63.
- NIELSEN, F. H., HUNT, C. D., MULLEN, L. M., & HUNT, J. R. (1987). Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *The FASEB journal*, 1(5), 394-397.
- NIELSEN, F. H., STOECKER, B. J., & PENLAND, J. G. (2007). Boron as a dietary factor for bone microarchitecture and central nervous system function. In *Advances in plant and animal boron nutrition* (pp. 277-290). Springer, Dordrecht.
- NISHIMOTO, N., YOSHIZAKI, K., TAGOH, H., MONDEN, M., KISHIMOTO, S., HIRANO, T., & KISHIMOTO, T. (1989). Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clinical immunology and immunopathology*, 50(3), 399-401.
- PARK, M., LI, Q., SHCHEYNIKOV, N., MUALLEM, S., & ZENG, W. (2005). Borate transport and cell growth and proliferation: not only in plants. *Cell Cycle*, 4(1), 24-26.
- PEPYS, M. B. (1981). C-reactive protein fifty years on. *The Lancet*, 317(8221), 653-657.
- PULLICINO, E. A., CARLI, F., POOLE, S., RAFFERTY, B., MALIK, S. T., & ELIA, M. (1990). The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine research*, 9(2), 231-238.
- ROUMEN, P.M.H., MEURES, P.A.V., KUYPERS, H.H.C., KRAAK, W.A.G., SAUERWEIN, R.W. (1992). Serum Interleukin and C-reactive Protein Response in Patient After Laparoscopic or Conventional Cholecystectomy. *Euro. J. Surg.* 158:541-544.

- SARITAŞ, T.B., SARITAŞ, H., KORKMAZ, M., BOZKURT, M.F., BULBUL, A., SARITAŞ, Z.K., (2017). Renal İskemi / Reperfüzyon Hasarı Modelinde Bor' un Etkilerinin Araştırılması, Afyon Kocatepe Üniversitesi. Bilimsel Araştırma Projesi Sonuç Raporu. Proje No:16.Kariyer.187.s:1-33.
- SARITAŞ, T. B., SARITAŞ, H., KORKMAZ, M., BOZKURT, M. F., BULBUL, A., & SARITAŞ, Z.K., (2019). Investigation of the effects of boron on a renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Int J Clin Exp Med*, 12(1), 899-906.
- SARIBEYOĞLU, K., PEKMEZCI, S., KORMAN, U., KOL, E., BACA, B., & GUNAY, S. (2008). Selective laparoscopic adhesiolysis in the management of acute and chronic recurrent adhesive bowel obstruction. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*, 14(1), 28-33.
- SINGAL, P. K., BEAMISH, R. E., & DHALLA, N. S. (1983). Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. In *Myocardial injury* (pp. 391-401). Springer, Boston, MA.
- SIPAHI, M. (2009). Ratlarda Sirkadiyen Ritim Bozukluğunun Yara İyileşmesi ve Barsak Anastomoz Kuvveti Üzerine Etkileri.Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.B.D., Kocaeli. s:19-20.
- STADELMANN, W. K., DIGENIS, A. G., & TOBIN, G. R. (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery*, 176(2), 26S-38S.
- ŞENDOĞAN, A. C. (2014). Kolon anastomozlarında kök hücre ve trombosit zengin fibrinin etkileri: Deneysel çalışma.
- U.S.EPA. (2004). Toxicological Review of Boron and Compounds (CAS No.7440-42-8). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).EPA 635/04/052.Washington, DC. June; P:12.
- UÇKUN, Z. (2013). Esansiyel bir komponent: bor-borun günlük alımı ve fizyolojik etkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 6(2), 119-123.
- WALLACE, J. M. W., HANNON-FLETCHER, M. P. A., ROBSON, P. J., GILMORE, W. S., HUBBARD, S. A., & STRAIN, J. J. (2002). Boron supplementation and activated factor VII in healthy men. *European journal of clinical nutrition*, 56(11), 1102-1107.
- WEIR, Jr, R. J., & FISHER, R. S. (1972). Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicology and applied pharmacology*, 23(3), 351-364.
- WILMORE, D.W. (1997). Homeostasis: Bodily Changes in Trauma and Surgery. In: Sabiston, DC JR., editor: Textbook Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, ed 15. Philadelphia. WB. Saunders. Pp.: 55-68.
- WOOD, S. (2010). Postoperative pain 1: understanding the factors affecting patients' experiences of pain. *Nursing times*, 106(45), 10-13.
- YAĞCI, M. A., (2011). Ratlarda Curcumin'in Kolon Anastomozu İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Trakya Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilimdalı. Uzmanlık Tezi. Edirne. S:1-52.
- YAKINCI, Z. D., & KOK, M. (2016). BORUN SAĞLIK ALANINDA KULLANIMI. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 4(1), 36-44.
- YALI, A.C., (2017). Plateletten Zengin Plazmanın Yüksek Riskli Kolon Anastomozlarında Anastomoz iyileşmesi üzerine Etkisi, Türkiye Kamu Hastaneleri Sağlık Bilimleri

Üniv. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastaneleri Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, Kayseri-2017

YAMAMOTO, S., SHIDA, T., MIYAJI, S., SANTSUKA, H., FUJISE, H., MUKAWA, K., & NAIKI, M. (1993). Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Veterinary research communications*, 17(2), 85-93.

YAVRU, N., ve YAVRU, S. (1996).Deney Hayvanları,Selçuk Üniv.Vet. Fak. Yayın Ünitesi, Konya:179,187,188.

YAZBECK, C., KLOPPMANN, W., COTTIER, R., SAHUQUILLO, J., DEBOTTE, G., & HUEL, G. (2005). Health impact evaluation of boron in drinking water: a geographical risk assessment in Northern France. *Environmental geochemistry and health*, 27(5-6), 419-427.

YİĞİTBAŞIOĞLU, H. (2014). Türkiye için önemli bir maden: Bor. *Coğrafi Bilimler Dergisi*, 2(2), 13-25.



ÖZGEÇMİŞ

29.06.1992 Muş/Merkez doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Muş' ta tamamladım. Lisan Öğrenimimi 2015 yılında Şanlıurfa Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesinde tamamladıktan sonra, Yedek Subay olarak Şırnak 23. Tümen Komutanlığında Vatani görevimi tamamladım. Bir süre çeşitli Özel Veteriner Kliniklerinde çalıştıktan sonra Yüksek Lisansımı Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi A.B.D.' da 2017 yılında başladım.



BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

05/06/2020

İmza

Yakup ALARSLAN