

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**CURCUMİNİN TEK AKCİĞER VENTİLASYONU
SONRASINDA OLUŞAN AKCİĞER HASARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Dilara TÜFEK

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2014**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**CURCUMİNİN TEK AKCİĞER VENTİLASYONU
SONRASINDA OLUŞAN AKCİĞER HASARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Dilara TÜFEK

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Serdar EKEMEN**

**ESKİŞEHİR
2014**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Dilara TÜFEK'e ait "Curcumini tek akciğer ventilasyonu sonrasında oluşan akciğer hasarı üzerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:10/06/2014

Jüri Başkanı	Doç. Dr.Serdar EKEMEN Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye	Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye	Prof. Dr. Ayten BİLİR Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof. Dr. Birgül YELKEN'e, Prof. Dr. Ayten BİLİR'e, Prof.Dr. Sacit GÜLEÇ'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇETİNKAYA'ya ve emekli olan Prof. Dr. Cemil SABUNCU'ya teşekkür ederim. Son olarak bu çalışmanın yapılmasında bana güvenen, desteklerini esirgemeyen ve sonuna kadar yanımda olan tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e teşekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

Tüfek, D. Curcuminin tek akciğer ventilasyonu sonrası akciğerlerde oluşan iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine antioksidan etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Bu çalışmanın amacı tek akciğer ventilasyonu sonrası akciğerlerde oluşan iskemi/reperfüzyon hasarı üzerinde curcuminin antioksidan özelliğinin araştırılmasıdır. Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi TICAM laboratuvarında cinsiyeti erkek, ağırlıkları 260-320 gr olan Sprague-Dawley cinsi 30 sıçan ile yapıldı. Sıçanlar rastgele 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 60 dk.TAV sonrasında 30 dk ÇAV uygulandı. DMSO grubuna işlem öncesinde CUR çözmek için kullanılan miktarda DMSO intraperitoneal olarak uygulandı. CUR grubuna işlem öncesinde 200 mg/kg CUR + DMSO intraperitoneal olarak uygulandı.Çalışma sonunda deneklerden alınan akciğer doku örneklerinden MDA, SOD, TNF- α çalışıldı, hemotoksilen-eozin boyama ile doku mikroskopisi yapıldı. Çalışmamızda kullandığımız curcuminin yapılan pek çok araştırmada MDA ve TNF- α düzeylerini düşürüp SOD düzeylerini yükselterek antioksidan etki yaptığı gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımız değerlendirildiğinde MDA ve TNF- α değerlerinde düşme tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. SOD değerinde yükselme tespit edilmiş olup bu değerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. AC doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesinde kontrol grubunda meydana gelen alveoler konjesyon, interstisyel ödem, intraalveoler kanama, PMNL ve lökosit infiltrasyonu göre diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi. Sonuç olarak; sıçanlarda TAV ile oluşan İ/R hasar modelinde curcuminin İ/R hasarını, antioksidan mekanizma ile azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna vardık. CUR bu etkisini net olarak değerlendirebilmek için ileri çalışmaların yapılması kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Tek akciğer ventilasyonu, iskemi/reperfüzyon, curcumin

ABSTRACT

Tüfek, D. The effect of curcumine to one-lung ventilation in rats. Eskişehir Osmangazi University Medical School, Department of Anesthesiology, Medical specialization thesis, Eskişehir, 2014. The aim of this study, to investigate that antioxidant properties of curcumin on lungs ischemia / reperfusion injury after one lung ventilation. This study was performed with 30 male gender, weight 260-320 g Sprague-Dawley rats in TICAM lab, Eskişehir Osmangazi University. Rats were randomly divided into 3 groups. TLV was administered 30 min after 60 min OLV in control group. In DMSO group, before the procedure the amount of DMSO to solve CUR was given intraperitoneally. Before the procedure 200 mg / kg of CUR+DMSO was given intraperitoneally in CUR group. At the end of the study, MDA, SOD, TNF- α were studied in lung tissue samples, tissue microscopy with hematoxylin-eosin staining was performed. In most of studies, it shown that curcumine has been antioxidant effect by reduce TNF- α , increasing SOD levels. The decrease in MDA and TNF- α levels were detected in our results, but not statistically significant. Increase in SOD level were not statistically significant. Histopathological evaluation of lung tissue samples showed that alveolar congestion, interstitial edema, intra-alveolar hemorrhage, and leukocyte infiltration by PMNL were significantly decreased in control group. As a result we concluded that in TAV caused by I / R injury model, curcumin reduced I / R injury by antioxidant mechanism in rats but is not statistically significant.

Key Words: Curcumine, Ischemia reperfusion, one lung ventilation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tek Akciğer Ventilasyonunun tarihçesi	3
2.2. Tek Akciğer Ventilasyonunun Endikasyonları Ve Kontrendikasyonları	4
2.3. Akciğer Ayırma Teknikleri	5
2.4. Tek Akciğer Ventilasyonunun Patofizyolojisi	6
2.5. Tek Akciğer Ventilasyonu Sonrası Akciğer Hasarı	9
2.6.Curcumin	14
2.6.1.Curcumin Metabolizması	15
2.6.2.Moleküler Özellikleri	15
2.6.3.Biyolojik Özellikleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Deneklerin Hazırlanması Ve Operasyon Tekniği	18
3.2. Biyokimyasal Analizler	24
3.3. Akciğer Dokularını Histopatolojik İncelenmesi	24
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
4.1.Biyokimyasal Analiz	25
4.2.Histopatolojik İncelem	29
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİRH	Akciğer iskemi reperfüzyon hasarı
AC	Akciğer
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
ALI	Akut akciğer hasarı
Ark	Arkadaş
C	Kompleman
CUR	Curcumin
CO ₂	Karbondioksit
ÇAV	Çift akciğer ventilasyonu
cm	Santimetre
DNA	Deoksiribonükleik asit
DR	Delayed Rectifier
DMSO	Dimetil sülfoksit
dk	Dakika
ET-1	Endotelin
FiO ₂	Fraksiyone inspire edilen oksijen
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
G	Gauge
HPV	Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
H ₂ O	Su
IL	İnterlökin
IF	İnterferon
IU	İnternasyonal ünite
İ	İskemi
kg	Kilogram
KAT	Katalaz
LDP	Lateral dekübit pozisyonu
MDA	Malonildialdehit
MV	Mekanik ventilasyon
mg	Miligram
ml	Mililitre

NO	Nitrik Oksit
NaCl	Sodyum klorür
OLV	Tek akciğer ventilasyonu
O ₂	Oksijen
ort	Ortalama
OH	Hidroksil
PAB	Pulmoner arter basıncı
P(A-a)	Alveolo- arteriyel oksijen gradiyenti
PEEP	Pozitif end ekspiratuar basınç
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PO ₂	Parsiyel oksijen basıncı
PPÖ	Postpnömoni pulmoner ödem
PVR	Pulmoner vasküler rezistans
R	Reperfüzyon
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikali
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
ss	Standart sapma
TAV	Tek akciğer ventilasyonu
TLV	Çift akciğer ventilasyonu
TNF	Tümör nekroz faktör
VİAH	Ventilatör ilişkili akciğer hasarı
XD	Ksantin dehidrogenaz
XO	Ksantin oksidaz
α	Alfa
γ	Gama
%	Yüzde

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1.AC rezeksiyonu sonrası ALI/ARDS gelişmesinde sorumlu tutulan mekanizmalar	10
2.2.Pulmoner vasküler yatakta İ/R sırasında lökosit aktivasyonu ve sitokin salınımı arasındaki etkileşimin olası mekanizması	12
2.3.Curcuminin kimyasal yapısı	15
2.4.Curcuminin biyolojik etkileri	16
3.1.Povidon iodin ile bölge temizliği	19
3.2.Trakeostomi açılması	20
3.3.Trakeaya intraket yerleştirilmesi	20
3.4.Sağ torakotomi ile TAV doğrulanması	21
3.5.Rodent Ventilator 7025 Hugo Sachs Electronics Ventilatorü	21
3.6.Akciğer sağ orta lobun klempenmesi	22
3.7.Lobektomi	22
3.8.Doku örnekleri	23
3.9.Sıçanlara intraperitoneal olarak uygulanan cucumin	23
4.1.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun TAV sonu alveoler konjesyon grafiği	29
4.2.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu alveoler konjesyon grafiği	30
4.3.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun TAV sonu interstisyel ödem grafiği	31
4.4.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu interstisyel ödem grafiği	32
4.5.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun TAV sonu intraalveoler kanama grafiği	32
4.6.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu intraalveoler kanama grafiği	33
4.7.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun TAV sonu PMNL infiltrasyon grafiği	34
4.8.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu PMNL infiltrasyon grafiği	34
4.9.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun TAV sonu lenfosit infiltrasyonu grafiği	35

4.10.Kontrol,DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu lenfosit infiltrasyon grafiği	35
--	----

TABLULAR

	Sayfa
4.1. Kontrol ve DMSO gruplarında MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	25
4.2. Kontrol ve CUR gruplarında MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	25
4.3.DMSO ve CUR gruplarında MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	26
4.4. Kontrol ve DMSO gruplarında SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	26
4.5. Kontrol ve CUR gruplarında SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	27
4.6. DMSO ve CUR gruplarında SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	27
4.7. Kontrol ve DMSO gruplarında TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.	28
4.8. Kontrol ve CUR gruplarında TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	28
4.9. DMSO ve CUR gruplarında TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	29

1. GİRİŞ

Tek akciğer ventilasyonu (TAV); bir akciğer ventile edilerek, kanın oksijenasyonunun ve kandan CO₂ eliminasyonunun sağlanmasıdır. TAV, göğüs cerrahisi sırasındaki en önemli anestezi uygulaması olup, hem morbidite ve mortaliteyi azaltır, hem de cerrahinin kalitesini artırır (1). Özellikle akciğer, özefagus, aorta ve mediasteni ilgilendiren cerrahi işlemlerde sıkça kullanılan bir prosedürdür (2).

TAV sırasında meydana gelen en önemli fizyolojik değişiklik hipoksemiye dir. TAV ile kollabe olan akciğerde hipoventilasyon sonucu alveoler hipoksi gelişir ve alveoler oksijen basıncının düşmesi sonucu kollabe olan akciğerin vasküler direnci artar (hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon). Kan ventile olmayan akciğerden ventile olan akciğere yönelir. Böylece ventile olmayan akciğerde hem hipoperfüzyona hem de hipoventilasyona bağlı hasar oluşurken ventile olan akciğerde de hiperperfüzyona ve volüm fazlalığına bağlı alveoler hasar oluşur. TAV' dan çift akciğer ventilasyonuna yeniden geçildiğinde ventile olmayan akciğere yeniden oksijen girişi ile pulmoner vazodilatasyon olup reperfüzyon süreci yeniden başlarken karşı akciğerde göreceli olarak hipoperfüzyon gelişir/olur. İskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar (3). Bu iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı cerrahi uygulamalarda sık karşılaşılan bir klinik tablodur.

Dokuların beslenmesi ve oksijenizasyonu bozulduktan sonra öncelikle serbest oksijen radikalleri (SOR) ortaya çıkar. Reperfüzyonu takiben de ortaya çıkan bu SOR sistemik dolaşıma katılarak periferde yıkıcı etkisini gösterir. Bu etkiyi önlemek amacıyla E vitamini, C vitamini, mannitol, melatonin, allopürinol gibi pek çok antioksidan ajan deneysel ve klinik birçok çalışmada kullanılmıştır (4). Curcumin de bu amaçla kullanılan bileşiklerden biridir.

Curcumin (CUR); biyolojik etkileri son zamanlarda bir çok araştırmacı tarafından *invivo* ve *invitro* çalışmada gösterilmiş "Curcuma longa" bitkisinin yumrusundan elde edilen, sarı renkte ve oldukça lipofilik bir pigmenttir (5). Curcuminin Vitamin C ve E ile karşılaştırılabilir düzeyde antioksidan etkisi mevcuttur (6,7). Oksijen radikallerini özellikle de süperoksit anyon radikalleri,

nitrojendioksit radikallerinin ve hidroksil radikallerinin atımını kolaylaştırdığı bilinmektedir (8).Yapılan bir çok hayvan modelinde curcuminin lipit peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (9). CUR'un antioksidan özelliğinin yanı sıra antiinflamatuvar, immunomodulatuvar, antitümoral ve antipsöriyatik, etkinliğı olduğu bildirilmiştir (10).

Literatür incelendiğinde; curcuminin akciğer üzerine etkilerinin incelendiğı çalışmalar var olmasına rağmen, akciğer iskemi/ reperfüzyon modelleriyle ilgili yapılmış çalışmalar gözümüze çarpmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, TAV sonrası akciğerlerde oluşan iskemi /reperfüzyon hasarı üzerinde curcuminin antioksidan özelliğinin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tek Akciğer Ventilasyonunun Tarihçesi

Tek akciğer ventilasyonu (TAV), sadece bir akciğer ventile edilerek, kanın oksijenizasyonunun ve kandan CO₂ eliminasyonunun sağlanması olup, (1) toraks cerrahisinde en sık kullanılan anestezi yöntemi olarak klinik hayatımızda yerini almıştır.

TAV 'ın geçmişi 1931 yılında kafalı endotrakeal tüplerin kullanılmaya başlamasından 3 yıl sonra Gale ve arkadaşları tarafından selektif tek akciğer ventilasyonunun tariflenmesi ile başlamıştır. Gale ve arkadaşları hastayı direk laringoskopi kullanarak kafalı endotrakeal tüp ile entübe ettikten sonra tüpü endobronşial olarak ilerletip hastalıklı akciğeri söndürüp sağlıklı akciğeri ventile etmeye devam etmişlerdir (11). 1935 yılında Archibald TAV sırasında sekresyonları kontrol etmek için bronşial blokörleri geliştirmiştir. Bronşial blokörü hastalıklı akciğere yerleştirip yerini ve konumunu radyografik olarak doğruladıktan sonra hem o akciğerin kolloba olmasını hemde sekresyon ve kanının hastalıklı olan bölgede kalmasını sağlamıştır.1949 yılında klinik fizyolog olan Carlens çift lümenli çift kafalı sol akciğer entübasyonunda kullanılan tüp tasarlamıştır.1950 yılında Bjork ve arkadaşları Carlens tüpünü tek akciğer ventilasyonu için kullanmışlardır. Carlens tüpünün karinal kancası mevcut olup bu kancanın hava yoluna hasar vermesi 1959 yılında Bryce-Smith'in karinal kancası olmayan sol akciğer ventilasyonunda kullanılan tüpün geliştirmesinin yolunu açmıştır.1960 yılında White ve Bryce-Smith sağ akciğer ventilasyonu için çift lümenli tüp tasarlamışlardır. Trakeal ve endobronşial entübasyon zorluğu, yüksek havayolu direncinin mevcut olması çift lümenli tüplerin klinik kullanımını sınırlamıştır. 1962 yılında Robertshow tarafından geliştirilen tüpler mevcut problemlerin çözümlenmesini sağlamıştır. Kauçuktan yapılmış olan bu tüpler hem daha geniş lümenli hemde endobronşial yerleşimi kolaylaştırmak için eğimli olarak tasarlanmışlardır.1980 yılların başından itibaren de tek kullanımlık plastik çift lümenli tüpler klinik kullanıma sunulmuştur (12).

2.2.Tek Akciğer Ventilasyonunun Endikasyonları ve Kontrendikasyonları (13)

Mutlak Endikasyonlar

1) Dağılma veya kontaminasyonu önlemek için bir akciğerin diğerinden izolasyonu

- A) Enfeksiyon
- B) Masif hemoroji

2) Ventilasyon dağılımının kontrolü

- A) Bronkoplevral fistül
- B) Bronkoplevral kütan fistül
- C) Majör iletken havayolunun cerrahi olarak açılması
- D) Dev unilateral akciğer kisti veya bülü
- E) Trakeobronşiyal ağacın bozulması
- F) Unilateral akciğer hastalığına bağlı yaşamı tehdit edici hipoksemi

3) Unilateral bronkopulmoner lavaj

- A) Pulmoner alveoler proteinöz

Rölatif Endikasyonlar

1) Cerrahi maruziyet – yüksek öncelik

- A) Torasik aort anevrizması
- B) Pnömonektomi
- C) Üst lobektomi
- D) Mediyastinal maruziyet
- E) Torakoskopi

2) Cerrahi maruziyet – düşük öncelik

- A) Orta ve alt lobektomiler ve subsegmental rezeksiyon
- B) Özefageal rezeksiyon
- C) Torasik omurga üzerindeki prosedürler

3) Total tıkaçıcı kronik unilateral pulmoner embolinin ekstraksiyonundan sonra post kardiyopulmoner bypass durumu

4) Unilateral akciğer hastalığına bağlı ciddi hipoksemi

Kontrendikasyonları

- 1) Dolu mide
- 2) Zor havayolu
- 3) Küçük hasta
- 4) Havayolu üzerinde mevcut olan lezyonlar

2.3. Akciğer Ayırma Teknikleri

Genel olarak anestezi sırasında TAV sağlanmasında üç tip cihaz kullanılmaktadır. İlk grupta yer alan çift lümenli tüpler sağ yada sol akciğeri bağımsız olarak bloke edebilmekte ve sekresyonların kör bir şekilde veya fiberoptik bronkoskop yardımıyla aspirasyona olanak sağlamaktadır. İkinci grupta yer alan bronşial blokerler akciğerin selektif parsiyel kollapsına veya total kollapsına olanak sağlamaktadır. Üçüncü grupta kullandığımız standart tek lümenli tüpleri ise bize hemoptizili hastalarda iki akciğeri ayırmanın en hızlı, en kolay ve en etkin şekilde endobronşial entübasyon olanağını sağlamaktadır.(13).

A-Bronşial Blokerler

1. Arndt endobronşiyal bloker set
2. Cohen Flexitip endobronşiyal bloker
3. Balon uçlu kataterler
 - a. Fogarty embolektomi katateri
 - b. Swan Ganz kateteri
 - c. Magill veya Foley kateteri
4. Univent tüp

B- Çift Lümenli Endotrakeal Tüpler

1. Carlens
2. White
3. Bryce Smith
4. Robert Shaw

C. Tek lümenli endotrakeal tüpler

2.4. Tek Akciğer Ventilasyonunun Patofizyolojisi

Toraks cerrahisi sıklıkla posterolateral torakotomiyle yapılmakta ve hastalara lateral dekübit pozisyonu (LDP) verilmektedir. LDP’de bulunan anestezili, paralizeli, açık göğüslü hastalarda çift akciğer ventilasyonu sırasında ventilasyon ve perfüzyon oranı bozulmaktadır. Bunun nedeni, nondependan akciğerin iyi ventilasyonu, yetersiz perfüzyonu dependan akciğerin ise yetersiz ventilasyonu ve iyi perfüzyonudur (14). Kan akımı dağılımının yerçekimi etkisi ile dependan akciğerde % 10 daha fazla olarak belirlenmesi dependan akciğerin perfüzyonunun neden iyi olduğunu açıklarken nondependan akciğerin nispeten iyi ventilasyonu kısmen açık göğüs ve paralizeli sonucu olduğu görülmüştür(15). Dependan akciğerin nispeten yetersiz ventilasyonunun mediasten, abdominal içerik ve suboptimal pozisyon etkisiyle kompresyon sonucu olduğu belirtilmiştir. Dependan akciğerin kompresyonu, bu akciğerde şant kompartmanı gelişmesine neden olabilmekte ve bu koşullar altında çift akciğer ventilasyonu, artmış P(A-a)O₂ gradienti ve bozuk oksijenizasyona yol açabilmektedir. TAV da nondependan akciğer ventile edilmediğinde, non ventile akciğere giden her türlü kan akımı, dependan akciğerde mevcut olabilecek her türlü şant akımına ek şant oluşumuna neden olur. Bu nedenle TAV ventile edilmeyen nondependan akciğerde, çift akciğerde görülmeyen zorunlu bir sağdan sola transpulmoner şant akımı oluşturur. Sonuç olarak, aynı FiO₂, hemodinamik ve metabolik şartlar altında, TAV nun çift akciğer ventilasyonuna göre daha büyük P(A-a)O₂ gradientine ve daha düşük PaO₂ değerine yol açar. TAV da, PaO₂ düşme olmasına karşın PaCO₂ değeri sabit kalmaktadır. Bunun nedeni, difüzyon kapasitesi O₂’ye göre daha fazla olan CO₂’nin atılımının dakika ventilasyonu sabit kaldığı takdirde devam etmesi ve ventilasyonu iyi olan akciğer alanlarında CO₂ atılımının artmasıdır. TAV sırasında ventile olan akciğer ventile olmayan akciğeri kompanse edecek kadar yeterli CO₂ atılımını sağlayabilmektedir(13).

TAV sırasında gelişen patofizyolojik değişikliklere karşı, kompanzasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile hastalarda hipoksemi gelişmeden bu yöntem güvenle uygulanabilmektedir. Bu kompanzasyon mekanizmalarından en önemlisi hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondur (HPV)(16).

Hipoksinin pulmoner dolaşımında vazokonstriksiyon yaptığını ilk kez 1946 yılında Von Euler ve Liljestrand ifade etmiştir (17).

Damarlar özünde aynı hücresel komponentleri içermelerine rağmen buldukları damar yatağına göre farklı morfolojik ve fonksiyonel yapı sergilemektedirler. Bu farklılığı sitoskeletal ve mevcut kontraktıl proteinler kadar mevcut membran iyon kanallarının tip, etkinlik ve sayıları da belirlemektedir. Bu sebeptendir ki; vazoaaktif ilaçlar, vasküler hasar ve hipoksiye verilen damar yanıtı organlar arasında olduğu kadar aynı organın değişik segmentlerinde de farklılık göstermektedir(18).

Hipoksiye pulmoner ve sistemik dolaşımın cevabı farklılık göstermektedir. Sistemik arterler hipoksi ile dilate olmakta iken, pulmoner arterler konstrükte olmaktadır. Hipoksiye yanıt olarak gelişen pulmoner arteriyoller vazokonstriksiyon havalanmayan yada az havalanan akciğerdeki perfüzyonu yaklaşık %50 oranında azaltır ve kanı daha iyi havalanan birimlere yönlendirir. Böylece bozulmuş ventilasyon/perfüzyon dengesini yeniden kurarak PaO₂ düzeyini artırır (19). Alveoler hipoksi pulmoner vasküler rezistansa yol açan en önemli faktördür ve Akut hipoksi pulmoner vazokonstriksiyondan sorumlu PVR ve PAB artışına neden olur. HPV pulmoner vasküler rezistansı %50 - %300 oranında arttırabilir (20).

Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon erken ve geç olmak üzere iki fazdan oluşmaktadır. Pulmoner arterler hipoksiye maruz kaldıktan sonra saniyeler içinde başlayan ve birkaç dakika süren vazokonstriksiyon meydana gelmekte ancak ardında vazodilatatör bir reaksiyonla vasküler tonus normale dönmektedir. Buna erken faz HPV denilmektedir. Daha sonra vasküler tonus kademeli olarak artarak 40.dakikada zirveye ulaşır plato çizmekte ve geç faz HPV oluşturmaktadır (21,22).

Erken faz hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonda düz kas ve endotel hücresi birlikte görev almaktadır (17). Hipoksinin vazokonstriksiyon yapabilmesi için ya endotelden salınan bir vazodilatatörün azalması ya da bir vazokonstriktörün artması lazımdır. Erken fazda endotelden salınan nitrik oksit (NO) isimli vazodilatatör azalmaktadır. Pulmoner endotel hücrelerinde NO sentezi alveoldeki parsiyel oksijen basıncına bağlıdır. Dolayısıyla hipoksi NO sentezini bloke ederek pulmoner arteriyel tonüste artışa neden olmaktadır (23). Bununla birlikte erken fazda düz kasında önemli bir etkisi bulunmaktadır. Düz kasta hipoksiyi algılayan potasyum kanallarıdır

(17). Özellikle DR (Delayed Rectifier) tip potasyum kanalları pulmoner dolaşımdaki istirahat membran potansiyelini belirleyen dominant kanallardır (18). Hipokside DR tipi potasyum kanalları inhibe olmakta ve membran depolarizasyonu ile kalsiyum kanalları açılmaktadır. Kalsiyum kanallarını açılması vasküler düz kasların kasılmasına neden olmaktadır. Bu mekanizma bize hipoksiye verilen endotel bağımsız vazokonstriksiyonu açıklamaktadır (17,18,24).

Geç faz hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonda endotelin (ET-1) adı verilen 21 aminoasitli peptid sorumlu tutulmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada hipoksinin endotel hücrelerinden vasküler lümeneye ET-1 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (17). Hipoksiye maruz kalmak nitrik oksit sentezini bozmaktadır, nitrik oksit ET-1 salgısını baskılayan bir ajandır. Dolayısıyla hipoksi nedeniyle nitrik oksit sentezi bozulunca ET-1 salgısı üzerindeki baskı kalkmaktadır(18). Endotel hücrelerinden salgılanan ET-1 voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açarak önce kısa geçici bir vazodilatasyon sonrasında uzun süreli etkisi kolayca geri çevrilemeyen vazokonstriksiyon yapmaktadır (21,25,26).

HPV yi inhibe eden ve sağdan sola şanti artıran faktörler (3):

- Çok yüksek veya çok düşük pulmoner arter basıncı
- Hipokapni
- Çok yüksek yada çok düşük mikst venöz PO₂
- Nitrogliserin, nitroprusit, beta-adrenerjik agonistler, kalsiyum kanal blokerleri
- Pulmoner enfeksiyon
- İnhalasyon anesteziikleri (MAC > 1)
- Hipotermi
- Yaşlılık

Yukarda sayılan faktörlerin dışında operasyon sırasındaki bir takım cerrahi manüplasyonlar (kompresyon , retraksiyon) non-dependen akciğere giden kan akımını azaltabileceği gibi, vazodilatatör prostoglandin salınımını arttırarak pulmoner şanti arttırabilirler. Lobektomi ya da pnömektomi sırasında pulmoner damarların ligasyonu bu akciğere giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. TAV sırasında hipoksiyi etkileyecek bir başka faktörde cerrahi taraftır. Sol akciğer

sağ akciğere göre kardiyak output yaklaşık % 10 daha az alır, bu sebeple sol torakotomide PaO₂ sağ torakotomiye göre daha iyidir (27,28,29).

2.5. Tek Akciğer Ventilasyonu Sonrası Akciğer Hasarı

Mekanik ventilasyon (MV) fizyolojik olmayan bir süreçtir. Çoğunlukla akciğerlerin tolere edemeyeceği volüm, basınç ve FiO₂ düzeyleri kullanılarak akciğerde hasara yol açılır.

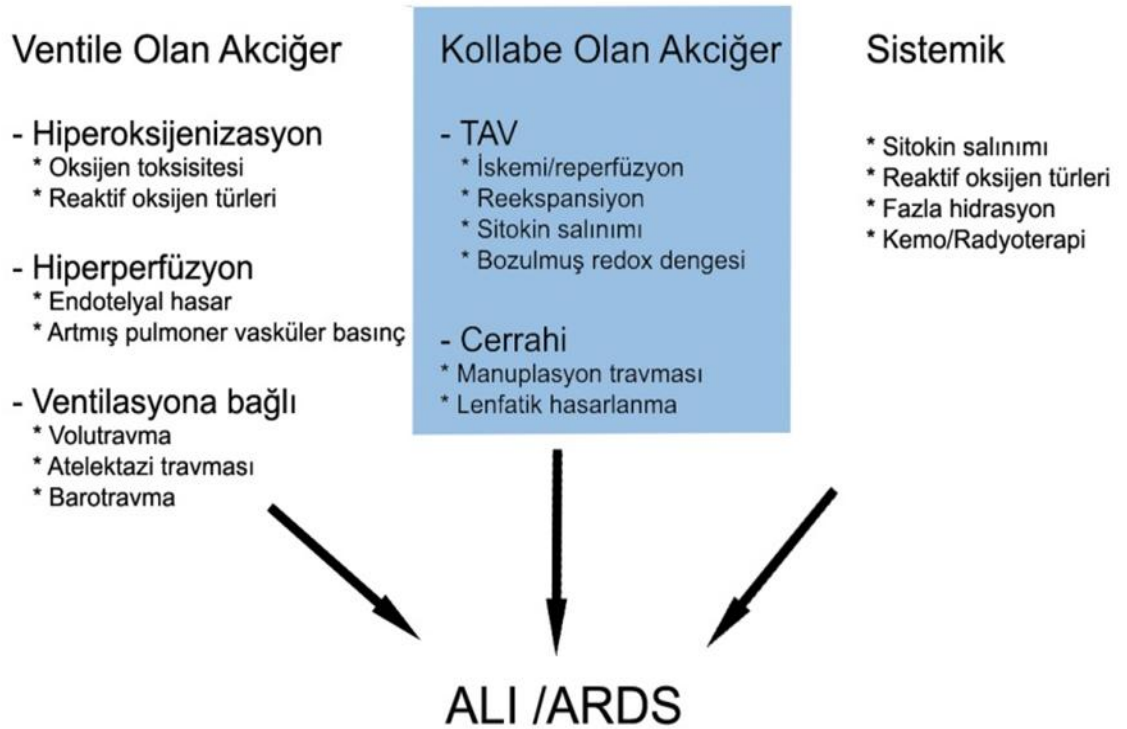
Bazılarının volütravma bazılarının barotravma diye adlandırdığı MV'ye bağlı akciğer hasarı temel olarak iki şekilde ortaya çıkmaktadır (30,31,32).

Bunlardan ilki normalde bulunmayan lokalizasyonlarda, ekstra alveoler hava varlığı olarak ilk Macklin tarafından tanımlanan anormal lokalizasyonlarda hava toplanmasıdır. Özellikle ARDS, astım ve aspirasyon pnömonisinde görülme sıklığı artmıştır (33,34). Etiyolojisinde; volüm kontrollü ventilasyon, yüksek tidal volüm, yüksek inspirasyon basınçlarını varlığı, düşük akciğer veya göğüs duvarı kompliyansı, sürfaktan kaybı yer almaktadır (34, 35).

MV' ye bağlı akciğer hasarını ikincisi; ARDS' ye benzer akut akciğer parankim hasarıdır. Ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VIAH) olarak isimlendirilmektedir (30).VIAH oluşmasındaki olası mekanizmalar gözden geçirildiğinde inflamatuvar reaksiyonla sonuçlanan alveoler duvar gerilmesi başta gelmektedir. Biyotravma olarak bilinen bu inflamasyonda interlökin (IL) 8 başta olmak üzere sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir. Sürfaktan tüketimi, kapiller permeabilite artışı, interstisyel perivasküler basınç azalması, artmış pulmoner vasküler dirence bağlı mikrovasküler filtrasyon basınçlarında artma diğer olası mekanizmalardır (30,36,37). Tüm bu değişiklikler ekstra alveoler arter ve venlerden sıvının pulmoner interstisyuma transudasyonuna yol açar. Yüksek tidal volüm ve PEEP kullanımı, uzamış MV süresi predispozisyon oluşturmakta iken, ortalama havayolu basıncının 12 cmH₂O üzerinde olması, yüksek solunum hızı, kısa inspirasyon zamanı, yüksek FiO₂ VIAH oluşma riskini arttıran diğer faktörlerdir (30).

Geçmişte TAV sırasında ve sonrasında en sık karşılaşılan problem hipoksemi iken günümüzde bunun yerini akut akciğer hasarı (ALI) almıştır.

Akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda gelişen akciğer hasarı ilk olarak 1984 yılında Zelding ve arkadaşları tarafından ortaya konmuş ve postpnömonektomi pulmoner ödem(PPÖ) olarak isimlendirilmiştir (38). PPÖ ALI 'den ARDS 'ye kadar uzanan bir klinik tabloya dönüşebilir. TAV ile takip edilen ve akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda ALI 'nin ortaya çıkmasında TAV'ın katkıda bulunduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir (39,40,41) (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Akciğer rezeksiyonu sonrası ALI/ARDS gelişmesinde sorumlu tutulan mekanizmalar (41).

İskemi /Reperfüzyon

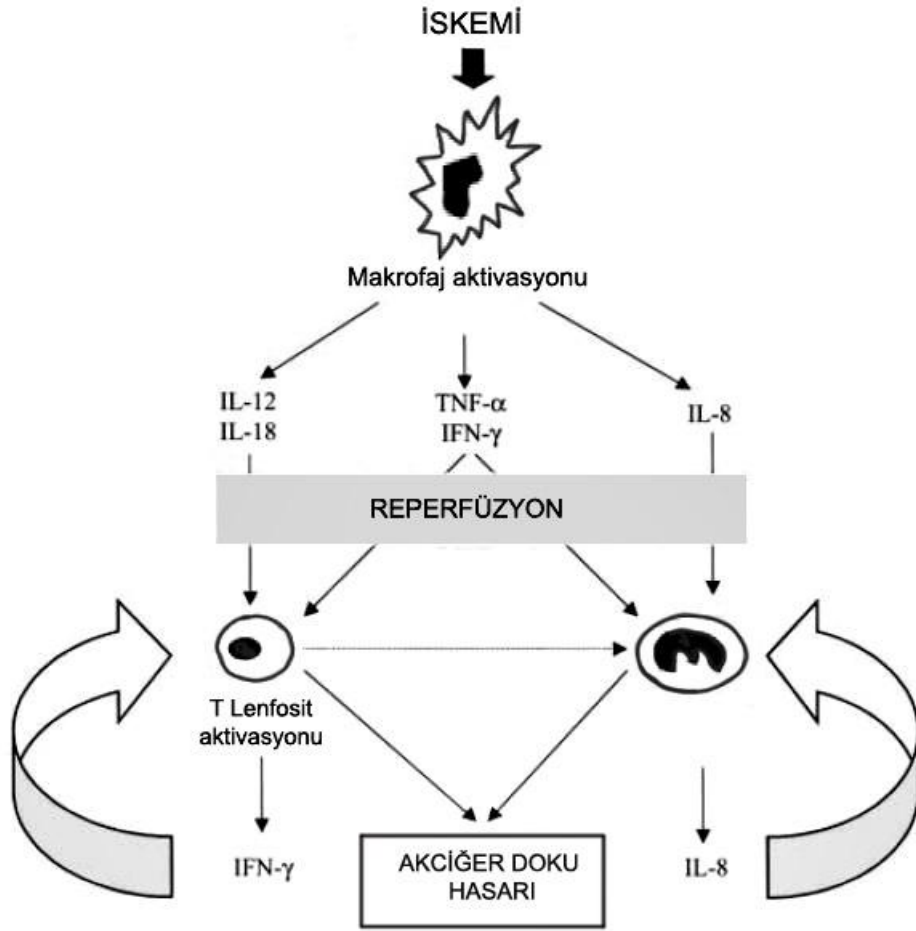
İskemi arteriyel yada venöz kan akımının azalmasına bağlı doku ve organın yetersiz perfüzyonu sonucu bu yapıların oksijenden yoksun kalması olup, hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu hemde toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için yeniden kan akımı sağlanmalıdır. İskemik

dokunun reperfüze edilmesi paradoksal olarak sadece iskekiye oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açmaktadır (42). Reperfüzyon döneminde gözlenen bu hasarda hücre içine moleküler oksijen girişi ile oluşan SOR türevleri başta olmak üzere pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Reperfüzyon hasarı incelendiğinde bu hasara en fazla duyarlı olan hücresel yapıların zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleri olduğu gözlenmiştir (43).

Akciğer diğer organlarla karşılaştırıldığında iskekiye çok daha dirençli bir organ olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğeri bu kadar dirençli kılan, oksijeni pulmoner ve bronşial arterden oluşun çift dolaşım sisteminden ve alveoler gaz alışverişinden sağlıyor olabilmesidir. TAV'da her iki koruyucu mekanizma da darbe görmektedir. TAV'da öncelikle akciğer ventilasyonunun kesilmesi ile alveoler hipoksi, sonrasında alveoler hipoksiye sekonder pulmoner arteriyel sistemde vazokonstüksiyon ve kan akımında azalma meydana gelmektedir. Bu da akciğer de iskekiye neden olmaktadır.

Akciğer iskekiye reperfüzyon hasarının (AİRH) klinik olarak iki çeşidi mevcuttur. İlki kan akımının bozulduğu fakat ventilasyonun ve oksijenin alveoler dokudan difüzyonunun devam ettiği iskekiye çeşididir. Pulmoner arter embolisi, primer pulmoner hipertansiyon bunun en güzel örneğini oluşturmaktadır. İkincisi kan akımı ve ventilasyonun beraber kesildiği iskekiye çeşididir ve akciğer transplantasyonu, kardiyopulmoner bypass verilebilecek en uygun örneklerdir. Travma ve kardiyak arrest sonrası resüstasyon da AİRH ile ilişkilendirilmiş tablolardandır (44,45,46).

Akciğerlerde oluşun bu I/R hasarına lenfositler, pulmoner arteriyel endotel hücreleri, alveoler makrofajlar pulmoner alveoler Tip II hücreleri aracılık etmektedir (47). İskekiye bağılı olarak akciğerlerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmakta, mononükleer ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ve dokuya invazyonu görülmektedir. İskekiye makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımını tetiklemekte ve erken reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. IL-8, IL-12, IL-18, Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interferon gama (IF- γ) gibi sitokinler ise geç dönemde nötrofil ve T-lenfosit aktivasyonuna yol açmakta ve beraberinde geç dönem reperfüzyon hasarı oluşmaktadır (48,49,50) (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Pulmoner vasküler yatakta İ/R sırasında lökosit aktivasyonu ve sitokin salınımı arasındaki etkileşimin olası mekanizması.

Genel olarak I/R hasarı fizyopatolojisi değerlendirildiğinde; serbest oksijen radikalleri, PMNL, kompleman sistemi ve endotel hücreleri olmak üzere dört ana faktör öne çıkmaktadır.

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genelde reaktif olmamakla birlikte, moleküle bir elektron ilavesi yada bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir (51). Süperoksit radikali ,oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan , oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksite (H₂O₂) indirgenir (52). H₂O₂ katalaz (KAT) veya glutatyon

peroksidaz (GSH-Px) ile toksik olmayan ürünlere dönüşür yada geçiş metalleri varlığında toksik olan hidroksil (OH) radikaline dönüşür. OH radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat, lipit gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur (53).

İskemi reperfüzyon ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adezyonu meydana gelir. Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin ve TNF- α üretimine yol açarlar (54).

Kompleman sisteminin iskemi reperfüzyon hasarında rolü tam olarak açıklığa kavuşmamış olup, aktivasyonu sonucunda proinflamatuvar komponentler oluşur. Bunların içinde kompleman (C) 3a ve C5a lökositleri aktive eder. C5a lökosit aktivasyonu ve kemotaksis yanısıra TNF- α , IL-1, IL-6 üretimini uyarak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder (55).

Endotel hücreleri iskemi reperfüzyon oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Oksidatif stres, endotel hücrelerinin işlevlerini bozulmasına neden olmaktadır. Endotel, mikrovasküler hemostazdan sorumlu olan ET-1 ve NO'yu üretmekte olup I/R hasarında ET-1/ NO oranı ET-1 lehine bozulmakta ve arterlerde vazokonstriksiyon venlerde vazodilatasyon oluşmaktadır (56).

Malonildialdehit (MDA)

Serbest radikallerin hücrede başlattığı en önemli etkilerden biri de lipit peroksidasyonudur. Bu reaksiyon organizma da oluşan kuvvetli yükseltgen bir radikal etkisiyle membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidindeki alfa metilen grubundaki bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlamaktadır. Hidrojen atomunun uzaklaştırılması sonucu yağ asidi zinciri radikal özelliği kazanır. Bunun sonucu oluşan alkali radikal oldukça dayanıksız olup bir takım değişikliklere maruz kalır. Özellikle molekül içi çift bağ aktarılması ile dien konjugatları ve sonrasında lipit radikalinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipit peroksi radikali oluşur. Lipit peroksi zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek hidroperoksit ve yeni radikal oluşturur. MDA lipit peroksidasyonunun önemli son ürünlerden biri olup membran bileşenlerini polimerizasyonuna ve çarpaz bağ yapmalarına yol açarken, iskemi reperfüzyon sonrası oluşan lipit peroksidasyonunun önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (57,58,59).

Tümör Nekroz Faktör - alfa (TNF- α)

Kaşektin olarak da bilinen TNF biyolojik özellikleri ve sistemik etkileri IL-1'e benzemektedir. TNF; alfa ve beta olarak iki farklı yapısal forma sahiptir. Bu iki molekül yapısal olarak birbirine çok benzemekte ve birbirine yakın biyolojik etkiler göstermektedir. TNF- α çoğunlukla monosit/ makrofajlardan salgılanmaktadır. TNF- α 'nın daha çok iltihabi olaylarda rol oynadığı, enfeksiyöz yada doku hasarında düzeyini arttığı gösterilmiştir (60).

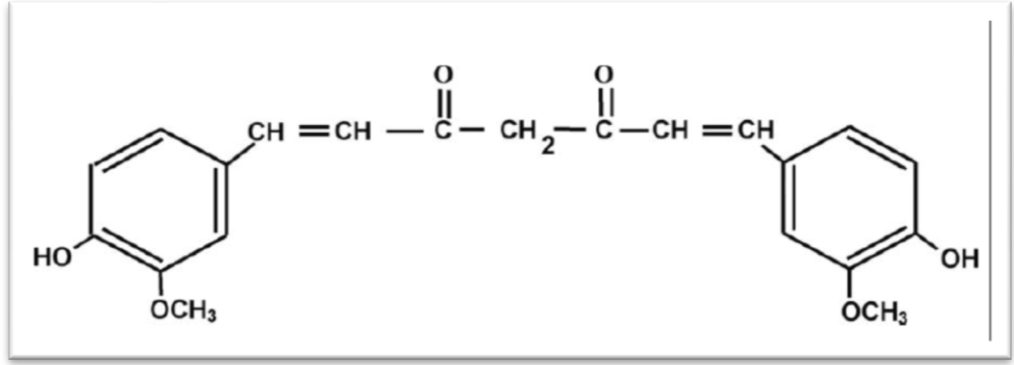
Biyolojik etkileri değerlendirildiğinde T lenfositlerde lenfokin üretimini, B lenfositlerinde antikor üretimini arttırdığı, monosit ve makrofajlarda prostoglandin, IL-1, IL-6, IL-8 yapımını uyardığı gözlenmiştir (61). Endotelyal prokoagulan aktiviteyi artırarak intravasküler pıhtılaşma ve kapiller tromboza yol açmakta, buda TNF- α 'nın en önemli etkisi olan doku nekrozuna neden olmaktadır (62).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit anyon radikallerinin dismutasyonunu moleküler oksijen ve hidrojen peroksite katalize eden metalloenzimdir. Oksijeni metabolize eden tüm hücrelerde bulunan oksijen toksisitesine karşı önemli bir defanstır. Görevi aerobik organizmaları süperoksitin zararlı etkisine karşı korumaktır. Kofaktör olarak içerdiği metal iyonuna göre; bakır ve çinko içeren, mangan içeren, demir içeren olmak üzere 3 tipi mevcuttur (63).

2.6. Curcumin (CUR)

Curcuma Longa, Hindistan ve Çin'de yaygın olarak bulunan Zingiberaceae ailesine ait bir bitki olup diğer adı Turmerik'tir. Bu bitkinin köklerinden elde edilen Curcumin, Hindistan'da yüzyıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Curcuma Longa'nın aktif maddesi olan Curcumin (CUR), çok iyi bilinen ve sıklıkla kullanılan köri baharatının ana komponentidir. CUR yaygın kullanımı pek çok araştırmacının dikkatini çekip araştırma konusu olmuştur (64). CUR kimyasal yapısı şekil 2.3. de görülmektedir.



Şekil 2.3. Curcuminin kimyasal yapısı (64).

2.6.1. Curcumin Metabolizması

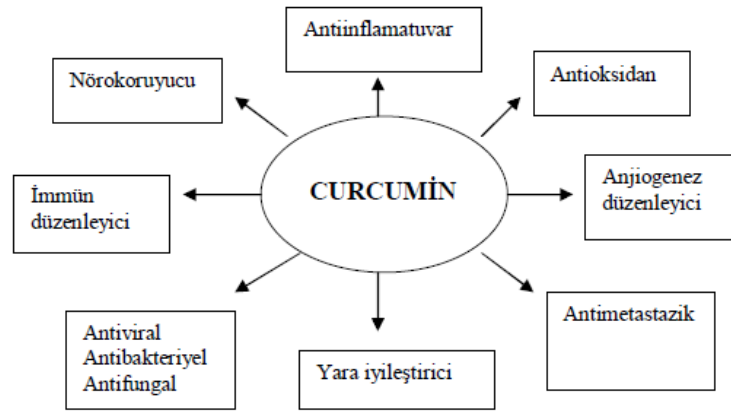
CUR suda çözünmeyip, hücre membranının hidrofobik yapılarında lokalize olur. CUR yapısı nedeniyle hücrelere hızlıca penetre olur, plazma membranından hızlıca geçip sitozole girer. Lipofilik özelliklerinden dolayı plazma membranı, endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde toplanmaktadır. CUR sistemik dolasında çok düşük düzeyde bulunur (65). Tetrahydrocurcumin, CUR'un barsaklardan emilimi sırasında renksiz ve daha az polar olan metabolitidir. Tetrahydrocurcumin barsaklardan emilerek tüm dokulara dağılmakta ve karaciğerde glukuronik asitle islenerek safra yolu ile atılmaktadır (66). Ağızdan alınan CUR'un yaklaşık % 75 i feçesle, geri kalan kısmı idrarla atılmaktadır. İntraperitoneal uygulamalarda da vücuttan atılımı benzerdir (67).

2.6.2. Moleküler Özellikleri

CUR; doğal ve yapay CUR olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılmaktadır. CUR, dimetoksicurcumin, bisdimetoksicurcumin doğal olarak bulunan bileşiklerdir (68). Suda çözünmeyen CUR, etanol, keton, asetik asit ve kloroformda çözünür (69). Ticari CUR aseton içinde eritildikten sonra kromatografik yöntemle subfraksiyonlara ayrılarak %77 CUR, %17 dimetoksicurcumin ve %3 bisdemetoksicurcumin izole edilir (70).

2.6.3. Biyolojik Etkileri

CUR ile yapılan araştırmalarda antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodülatör gibi pek çok etkisi olduğu gösterilmiştir (10)(Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Curcuminin biyolojik etkileri

Curcuminin Antioksidan Etkileri

Curcuminin yapılan çalışmalarda karaciğer, kalp, beyin ve böbrek dokusunun İ/R hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir (7). CUR antioksidan etkinliğini ksantin dehidrogenazın (XD) ksantin oksidaza (XO) dönüşümünün önlenmesi, lipid peroksidasyonu oluşumunun engellenmesi ve iskemik ortamda bulunan SOR'ları toplayarak gösterir (10). CUR SOD, GSH-Px ve KAT enzimlerinin aktivitelerini artırarak hücre zarında bulunan lipidlerin peroksidasyonunu azaltır (69). Curcuminlerin yapısındaki fenolik ve metoksi gruplarının serbest radikallerle reaksiyona girmesiyle fenoksil radikali oluşmaktadır (71). Ayrıca CUR'in primer metaboliti tetrahydrocurcumin, antioksidan β diketo etki ile birlikte 2 karbonil arasındaki aktif metilen karbonundaki C-C bağıyı yıkarak antioksidan etki yapar. Bu antioksidan etkileriyle SOR oluşumunu doğrudan yada XD/XO dönüşümünün inhibisyonu ile dolaylı etkileyerek olmaktadır. Ancak CUR'un diğer hasar veren hidroksil radikalleri veya peroksinitrit üzerindeki etkisi henüz açıklanamamıştır (72). Kronik enflamasyon ve sitokinler NO sentezini indükleyerek DNA hasarına ve kansere yol açan peroksinitrit ve nitrit oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan bir çok çalışmada curcuminin NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (73).

Curcumini Diğer Etkileri

Curcumin diyetle alındığında kolon mukozasındaki siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ettiği ve böylece araşidonik asit metabolizmasını önleyerek antiinflamatuvar ve antitrombotik etki gösterdiği rapor edilmiştir (74).

CUR psöriyazisli hastalarda topikal olarak kullanıldığında histolojik ve immünolojik kriterlere göre psöriyazisi geriletği gösterilmiştir. CUR'un bu etkisini immunomodülatör, antiinflamatuvar ve siklooksijenaz inhibisyonu etkilerinden dolayı olduğu öne sürülmüştür (10).Diyete CUR' un eklenmesi ile nörodegeneratif hastalıklardan olan Alzheimer hastalığından korumuş olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (75).Yapılan fare deneylerinde Curcumin belirgin nöroprotektif etkinliği; lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi endojen antioksidan savunma enzimlerini artırması ve peroksinitrit oluşumunu azaltması ile oluşmaktadır (76).

CUR'un plazma kolesterol, lipoproteinler ve trigliserit düzeylerini azaltarak ateroskleroz gelişimini önlediğine dair çalışmalar mevcuttur (77).

Curcuminin potansiyel antikanser etkinliği sağlıklı hücelere zarar vermeden kanserli hücelerde apopitozise neden olmasından kaynaklanmaktadır (6). CUR proliferen olan hücrenin bölünme sürecini değiştirmez, hücre bölünmesini geciktirmez, hücrede toksisite oluşturmaz. CUR'nin sebep olduğu büyüme inhibisyonu büyüme faktörlerinin ortama konulması ile geri döndürülemez, bu da CUR hücre siklus olaylarına etki ettiğini göstermektedir. CUR ile inkübe edilen hücre kültürlerinde, hücrelerin DNA içeriklerinin G1 /S fazında yoğunlaştığını gösterilmiştir. S fazındaki hücre sayıları ve hücre proliferasyonundaki inhibisyon hücrelerin S fazında yavaşladıklarını veya durduklarını ve DNA sentezinin CUR 'suz gruba göre aktif olmadığını düşündürmektedir (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'nun 22.08.2013 tarih 60/355 kayıt numaralı onayı sonrasında başlandı. Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (TİCAM) temin edildi. Ortalama ağırlıkları 260-320 gr. olan 30 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan randomize olarak eşit sayıda (n = 10) 3 gruba ayrıldı. Sıçanlar deney süresince 12'şer saatlik aydınlık-karanlık ışıklandırması olan ısısı (20-22 °C) ve nemi (% 45-% 50) otomatik olarak ayarlanan odalarda yaşatıldı. Bu süreçte tüm sıçanlar şeffaf kafeslerde tutuldu, standart sıçan yemi (pellet yemi) ve çeşme suyu ile beslendi.

3.1. Deneklerin Hazırlanması ve Operasyon Tekniği

Denekler araştırma başlangıcına kadar; en az 3 gün süreyle, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı, standart gıda ile beslendi ve su kısıtlaması uygulanmadı. Tüm denekler deneyden 12 saat önce aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

Çalışmaya alınan denekler Kontrol Grubu (n = 10) , Curcumin Grubu (n = 10) ve dimetil sükfoksit (DMSO) Grubu (n = 10) olarak üç gruba ayrıldı. Anestezi 40 mg/kg ketamin (Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ, Lüleburgaz, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazinin (Provet Veteriner Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ, İstanbul, Türkiye) ile intraperitoneal yolla uygulanarak sağlandı. Gerektiğinde ek doz yapıldı. Tansiyonları yapılacak işlemler boyunca kuyruklarından noninvaziv olarak ölçüldü ve tüm deneklerin elektrokardiyografik monitörizasyonları yapıldı.

Deney süresince tüm deneklere sıvı resüsitasyonu amacıyla 10 ml/kg % 0,9'luk NaCl ve antikoagülasyon amaçlı 100 IU/kg heparin (Nevparin 25000 IU 5ml. flakon, Mustafa Nevzat) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Kontrol grubundaki denekler anestezinin ardından supin pozisyonda yatırıldı, %10'luk povidon iodin ile bölge temizliği yapıldı (Resim 3.1.). Bölge temizliğinin ardından trakeostomi açıldı (Resim 3.2.). Açılan trakeostomiden 16 G intraket trakeaya yerleştirilerek sol ana bronş içerisine ilerletildi (Resim 3.3.). Sol akciğerin tek olarak havalandırıldığı sağ akciğerin atelektazik olduğu sağ torakotomi açılarak inspeksiyon ile doğrulandı (Resim 3.4.). 60 dakika süreyle tidal volüm 6 mL/kg,

solunum frekansı 80/dk ve FiO₂:1.0 olacak şekilde TAV uygulandı. (Rodent Ventilatör 7025 Hugo Sachs Electronics, Almanya) (Resim 3.5.). Deneklerin sağ orta lobları doku ve laboratuvar örneklemeleri için alındı (Resim 3.6.)(Resim 3.7.). TAV sonunda örnekleme işlemlerinin tamamlanmasının ardından sol ana bronşta bulunan intraket karına üzerine çekilerek ÇAV' a geçildi ve tidal volüm 8 mL/kg, solunum frekansı 60/dk ve FiO₂:1.0 olacak şekilde 30 dakika boyunca ÇAV' a devam edildi ve geri kalan sağ akciğer dokusu örnekleme için alındı (Resim 3.8.). Çalışma sonunda tüm denekler yüksek doz anestezi verilerek kurban edildi.

Curcumin grubundaki denekler için yukarıda anlatılan prosedüre ek olarak işlemden 15 dakika önce 200 mg/kg Curcumin (Curcumin, Sigma Chemical Co, USA) (DMSO) ile deney esnasında çözüldükten sonra intraperitoneal olarak verildi (Resim 3. 9.).

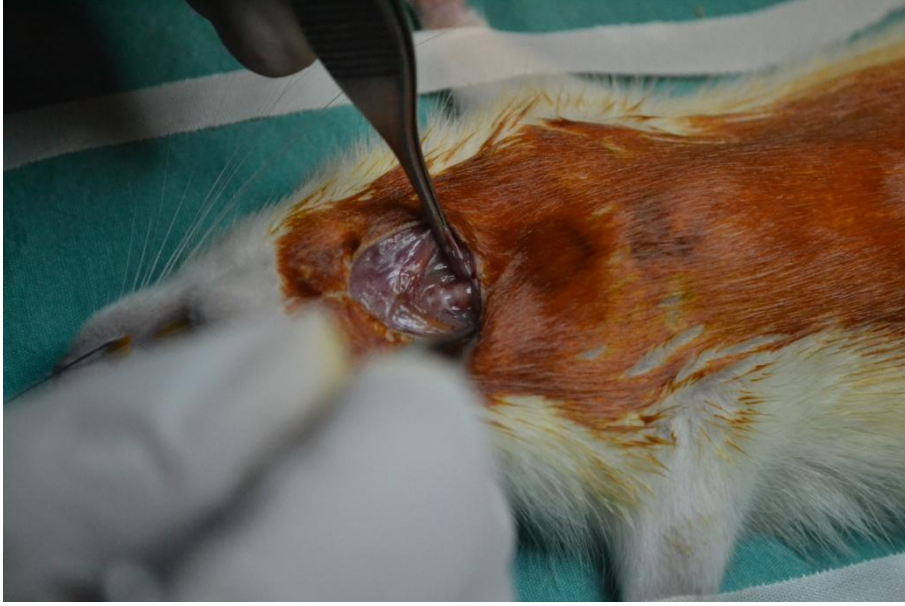
DMSO grubundaki deneklere ise 200 mg CUR'u çözmek için kullanılan miktarda DMSO intraperitoneal olarak verildi.

Alınan doku örneklerinin bir kısmı %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde saklandı ve bir kısmı da önce sıvı azot içerisinde dondurulduktan sonra - 80 derecede uzun dönem muhafaza edildiler.

Alınan doku örneklerinden MDA, SOD, TNF- α çalışıldı, hemotoksilen-eozilen boyama ile doku mikroskopisi yapıldı.



Resim 3.1. Povidon iodin ile bölge temizliği



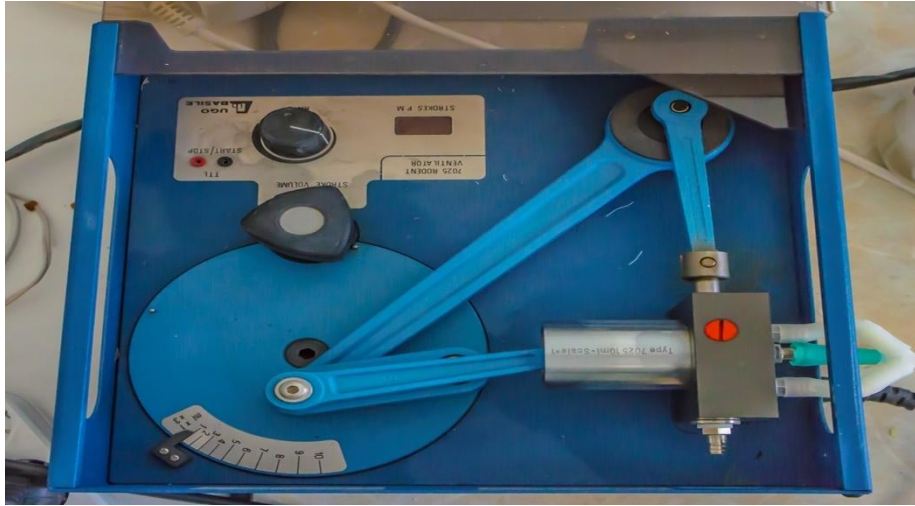
Resim 3.2. Trakeostomi açılması



Resim 3.3. Trakeaya intraket yerleştirilmesi



Resim 3.4. Sağ torakotomi ile TAV doğrulanması



Resim 3.5. Rodent Ventilator 7025 Hugo Sachs Electronics Ventilatoru



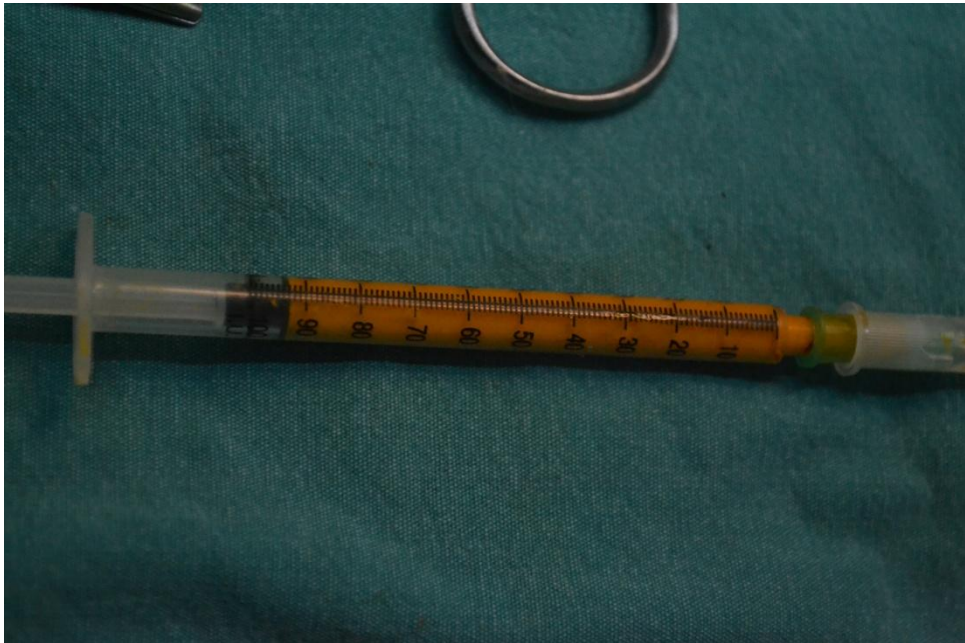
Resim 3.6.Akciğer sağ orta lobun klempilmesi



Resim 3.7.Lobektomi



Resim 3.8. Doku örnekleri



Resim 3.9.Sıçanlara intraperitoneal olarak uygulanan curcumin

3.2. Biyokimyasal Analizler

Alınan doku örneklerinden SOD (Superoxide Dismutase Assay Kit - Item No:706002 - Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A), MDA (TBARS Assay Kit - Item No:10009055 - Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A) ve TNF- α (RAT TNF- α ELISA KIT - KRC3011 - Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012, U.S.A) çalışıldı. Doku örnekleri tartıldıktan sonra üretici firma tarafından verilen talimatlara uygun olarak hazırlandı ve ölçümler yapıldı. Sonuçlar mg doku başına olarak değerlendirildi.

3.3. Akciğer Dokularının Histopatolojik İncelenmesi

%10'luk formaldehit solüsyonunda ayrı ayrı tespit edilmiş olan sıçan akciğer dokuları rutin takip işlemlerinden sonra parafine gömülerek bloklandı, ardından 4 mikrometrelik kesitler yapılarak hemotoksilen eosin ile boyandı. Boyama işleminin ardından kesitler grupların dağılımı ile ilgili bilgisi olmayan tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Her örnek için en az iki farklı kesit incelendi. Akciğerlerde oluşan hasar 10x, 20x ve 40x büyütmelemlerle, alveolar konjesyon, PMNL infiltrasyonu, lenfosit infiltrasyonu, intraalveoler kanama varlığı ve miktarına göre skorlandı.

Skorlama sisteminde:

0: Değişiklik yok

1: Fokal minimal değişiklik

2: Multifokal orta derecede değişiklik

3: Multifokal ileri derecede değişiklik olarak kabul edildi.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken istatistikler analizler için Minitap 16 ve IBM SPSS 21 paket programları kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Gruplar ve işlemler arası karşılaştırmalar tek faktör tekrarlı 2 yönlü varyans analizi (Two way ANOVA one factor repetition) ile yapılmıştır. Histopatolojik veriler Kruskal Wallis H testi ve Man Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir

4.BULGULAR

Tek akciğer ventilasyonu yapılarak iskemi-reperfüzyon oluşturulan 30 sıçanın çalışma sonuçları aşağıdadır.

4.1. Biyokimyasal Analiz

MDA Düzeyleri

Gruplar TAV sonu ve ÇAV sonu değerleri ile kendi içlerinde değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

Kontrol, DMSO ve CUR grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$) (Tablo 4.1.) (Tablo 4.2.) (Tablo 4.3.)

Tablo 4.1. Kontrol ve DMSO gruplarında MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

MDA	TAV Sonu (60. dakika) ort±ss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort±ss	
Kontrol	3,06 ± 0,68	3,04 ± 0,97	p>0,05
DMSO	2,95 ± 0,82	2,72 ± 0,53	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

Tablo 4.2. Kontrol ve CUR gruplarında MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

MDA	TAV Sonu (60. dakika) ort±ss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort±ss	
Kontrol	3,06 ± 0,68	3,04 ± 0,97	p>0,05
Curcumin	2,97 ± 0,95	2,78 ± 0,97	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

Tablo 4.3. DMSO ve CUR gruplarında MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

MDA	TAV Sonu (60. dakika) ort±ss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort±ss	
DMSO	2,95 ± 0,82	2,72 ± 0,53	p>0,05
Curcumin	2,97 ± 0,95	2,78 ± 0,97	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

SOD Düzeyleri

Gruplar TAV sonu ve ÇAV sonu değerleri ile kendi aralarında değerlendirildiğinde CUR grubunda, ÇAV sonu SOD değerlerinde TAV sonu SOD değerlerine göre yükselme tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p>0,05)

Kontrol , DMSO, CUR grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde CUR grubu SOD değerlerinde diğer gruplara göre yükselme tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p>0,05).(Tablo 4.4) (Tablo 4.5) (Tablo 4.6)

Tablo 4.4.Kontrol ve DMSO gruplarında SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

SOD	TAV Sonu (60. dakika) ort±ss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort±ss	
Kontrol	2,68 ± 1,40	2,84 ± 2,44	p>0,05
DMSO	3,18 ± 1,79	2,93 ± 0,94	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

Tablo 4.5. Kontrol ve CUR gruplarında SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

SOD	TAV Sonu (60. dakika) ort±ss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort±ss	
Kontrol	2,68 ± 1,40	2,84 ± 2,44	p>0,05
Curcumin	5,31 ± 1,71	6,39 ± 2,08	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

Tablo 4.6. DMSO ve CUR gruplarında SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

SOD	TAV Sonu (60. dakika) ort±ss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort±ss	
DMSO	3,18 ± 1,79	2,93 ± 0,94	p>0,05
Curcumin	5,31 ± 1,71	6,39 ± 2,08	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

TNF- α Düzeyleri

Gruplar TAV sonu ve ÇAV sonu değerleri ile kendi aralarında değerlendirildiğinde Kontrol ve DMSO grubunda ÇAV sonu TNF- α değerlerinde yükselme mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). CUR grubunda ÇAV sonu TNF- α değerlerinde düşme mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p>0,05)

Kontrol, DMSO, CUR grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde CUR grubunun TNF- α değerleri kontrol ve DMSO grubunun TNF- α değerlerine göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Kontrol ve DMSO gruplarında TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

TNF-α	TAV Sonu (60. dakika) ort\pmss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort\pmss	
Kontrol	246,36 \pm 87,01	295,04 \pm 93,04	p>0,05
DMSO	192,67 \pm 81,13	244,19 \pm 59,21	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

Tablo 4.8. Kontrol ve CUR gruplarında TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

TNF-α	TAV Sonu (60. dakika) ort\pmss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort\pmss	
Kontrol	246,36 \pm 87,01	295,04 \pm 93,04	p>0,05
Curcumin	165,01 \pm 121,37	127,17 \pm 52,78	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

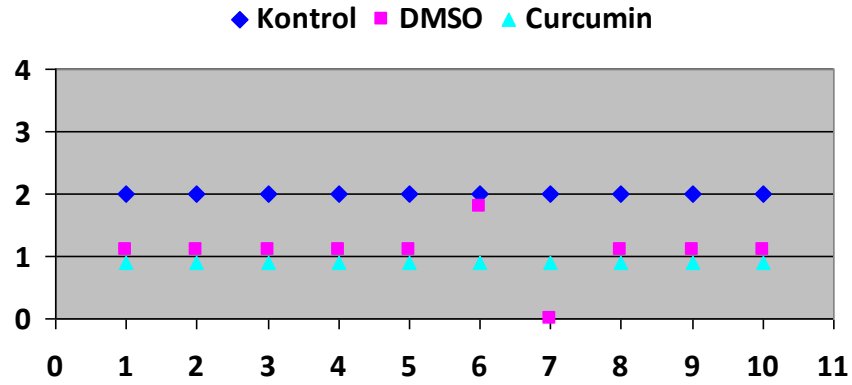
Tablo 4.9. DMSO ve CUR gruplarında TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

TNF- α	TAV Sonu (60. dakika) ort \pm ss	ÇAV Sonu (90. dakika) ort \pm ss	
DMSO	192,67 \pm 81,13	244,19 \pm 59,21	p>0,05
Curcumin	165,01 \pm 121,37	127,17 \pm 52,78	p>0,05
	p>0,05	p>0,05	

4. 2. Histopatolojik İnceleme

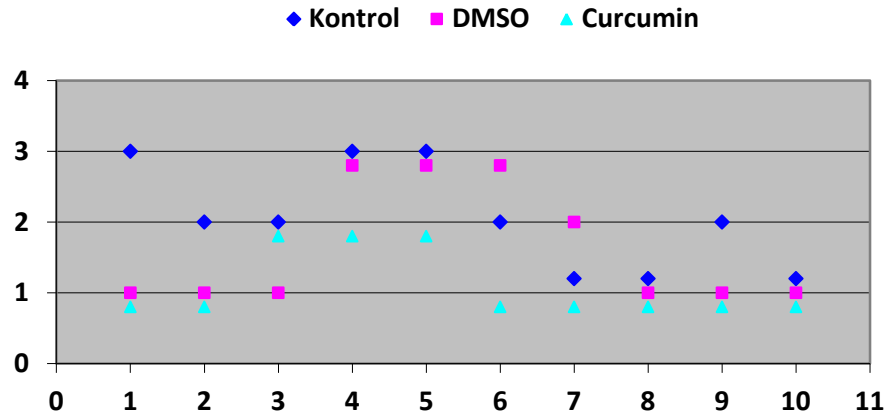
Akciğerden alınan tüm doku örnekleri alveolar konjesyon, interstisyel ödem, intraalveoler kanama, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, lenfosit infiltrasyonu açısından değerlendirildi.

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu alveolar konjesyon için yapılan değerlendirmesinde; Kontrol ve CUR grupları kendi içlerinde değişkenler olmadığı için istatistiksel olarak karşılaştırmaya alınmamış olmakla birlikte CUR grubunda fokal minimal alveolar konjesyon, kontrol grubunda ise multifokal orta derecede alveoler konjesyon tespit edilmiştir (Şekil 4.1.).



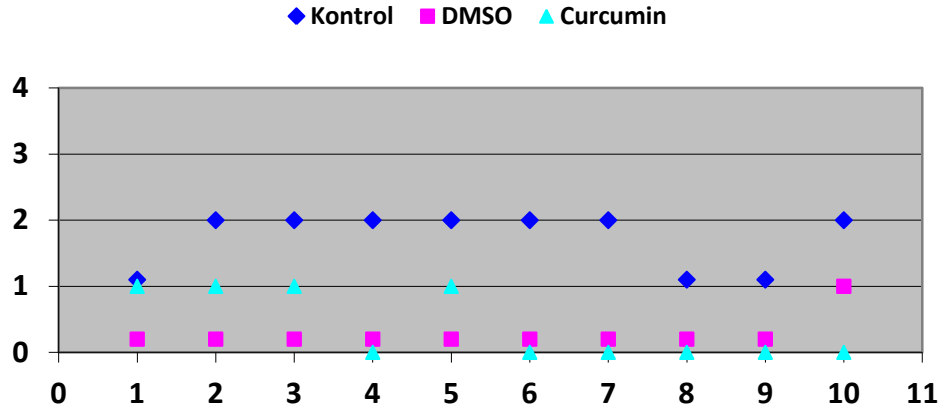
Şekil 4.1. Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu alveolar konjesyon grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu alveolar konjesyon için yapılan istatistiksel değerlendirmede 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte CUR grubunda alveolar konjesyonda azalma tespit edilmiştir (Şekil 4. 2.).



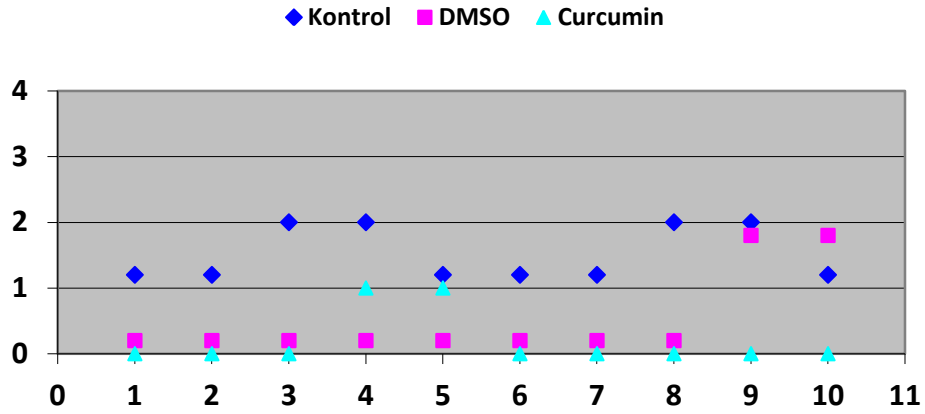
Şekil 4. 2. Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu alveolar konjesyon grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu interstisyel ödem için yapılan istatistiksel değerlendirme anlamlı bulunmuş olup, kontrol grubunda CUR ve DMSO grubuna göre interstisyel ödemde artma tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Şekil 4.3.).



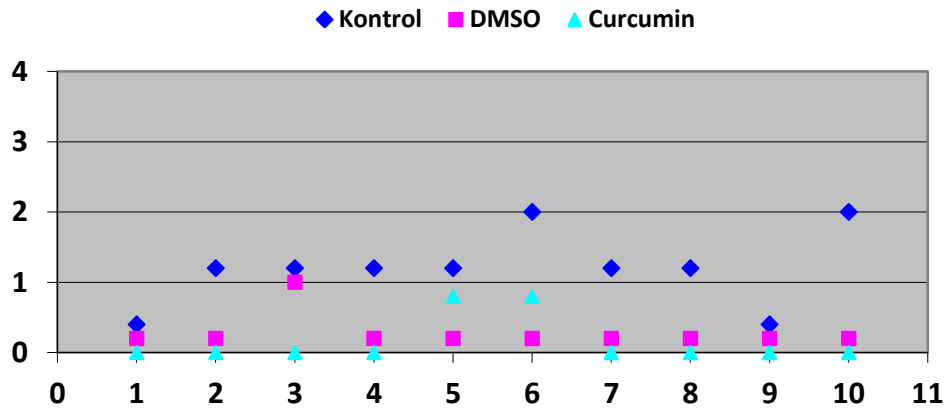
Şekil 4. 3. Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu interstisyel ödem grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu interstisyel ödem için yapılan istatistiksel değerlendirme anlamlı bulunmuş olup, kontrol grubunda DMSO ve CUR grubuna göre interstisyel ödemde artma tespit edilmiştir ($p < 0,001$)(Şekil 4.4.).



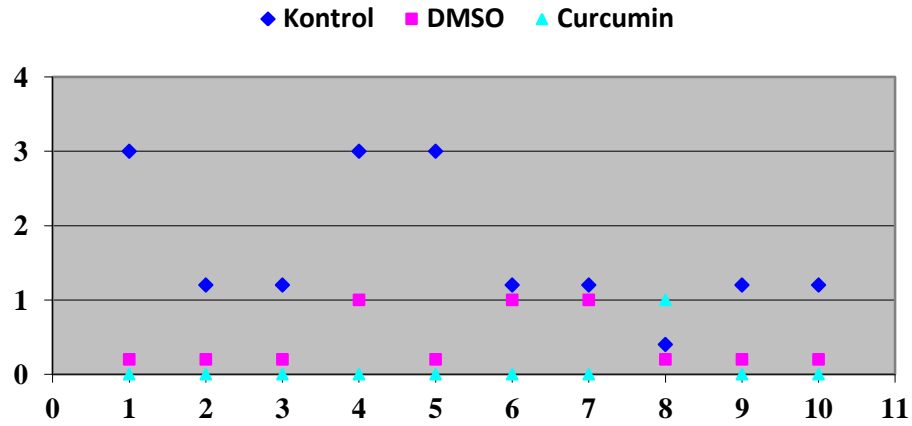
Şekil 4.4. Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu interstisyel ödem grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu intraalveoler kanama için yapılan istatistiksel değerlendirme anlamlı bulunmuş olup, kontrol grubunda fokal minimal intraalveoler kanama tespit edilmiştir ($p < 0,018$) (Şekil 4.5.).



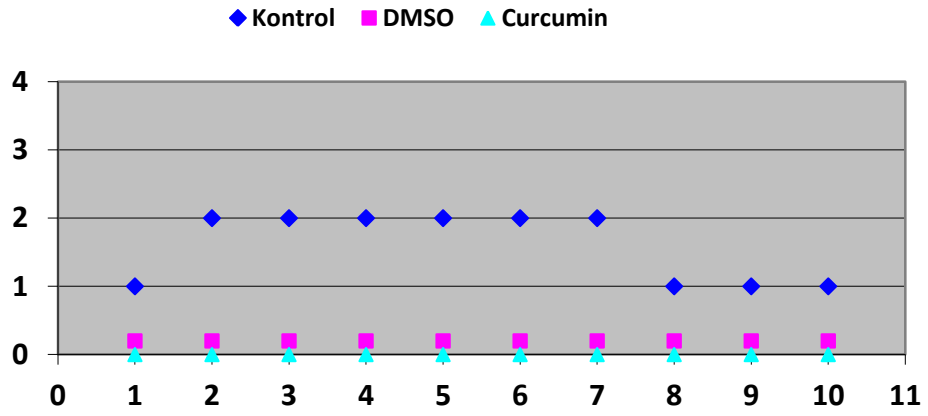
Şekil 4.5. Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu intraalveoler kanama grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu intraalveoler kanama için yapılan istatistiksel değerlendirme anlamlı bulunmuş olup, kontrol grubunda diğer gruplara göre multifokal şiddetli kanama alanları tespit edilmiştir ($p < 0,007$) (Şekil 4.6).

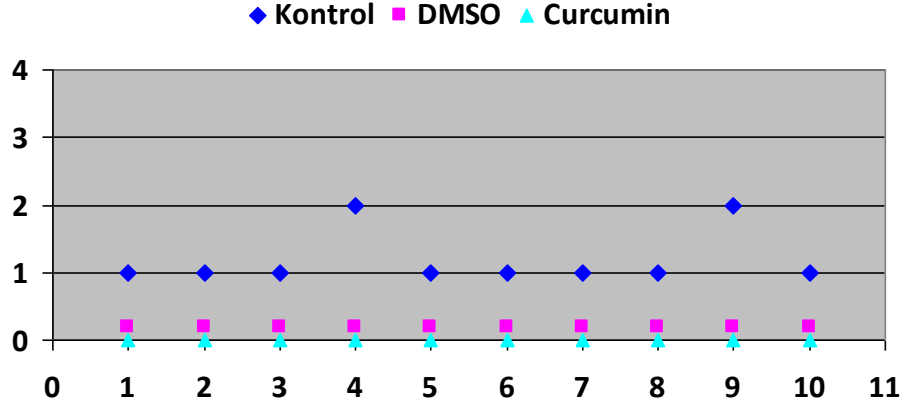


Şekil 4. 6. Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu intraalveoler kanama grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubu TAV sonu ve ÇAV sonu PMNL infiltrasyonu istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DMSO ve CUR grubunda değişiklik olmadığı için karşılaştırılmaya alınmadı. Bununla birlikte TAV sonu kontrol grubunda multifokal orta derecede, ÇAV sonu kontrol grubunda ise fokal minimal PMNL infiltrasyonu tespit edildi (Şekil 4.7)(Şekil 4. 8).

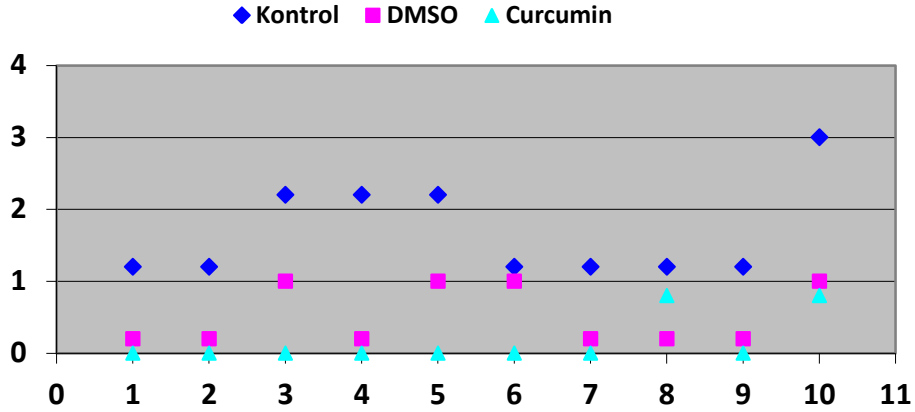


Şekil 4.7.Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu PMNL infiltrasyon grafiği



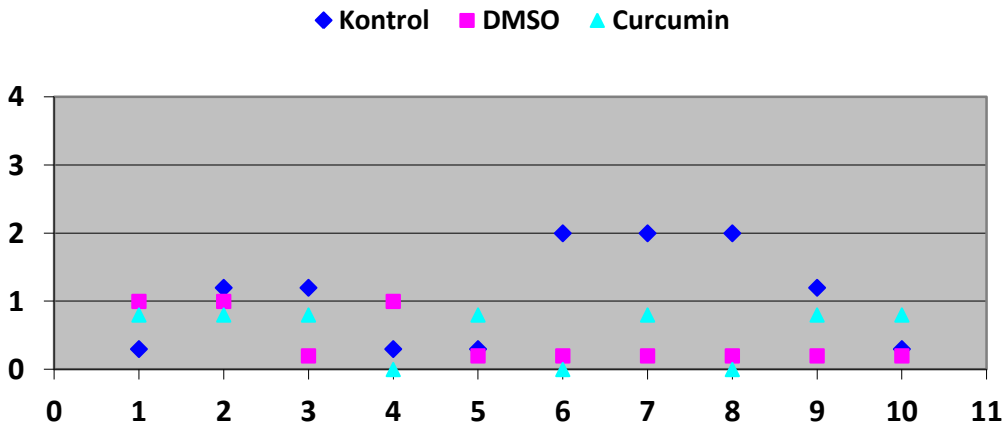
Şekil 4. 8.Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu PMNL infiltrasyon grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu lenfosit infiltrasyonu açısından yapılan istatistiksel değerlendirmesi anlamlı bulunmuş olup, kontrol grubunda DMSO ve CUR grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p = 0,008$)(Şekil 4.9.).



Şekil 4.9.Kontrol, DMSO ve CUR grubunun TAV sonu lenfosit infiltrasyon grafiği

Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu lenfosit infiltrasyonu açısından yapılan istatistiksel değerlendirme anlamlı bir fark bulunmamış olup, kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksek lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir (Şekil 4.10.).



Şekil 4.10.Kontrol, DMSO ve CUR grubunun ÇAV sonu lenfosit infiltrasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda CUR'un tek akciğer ventilasyonu sonrası akciğerlerde oluşan iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine antioksidan etkisini araştırdık. Çalışmamızda göğüs cerrahi operasyonlarındaki ameliyat süreleri dikkate alınarak sıçanlara 60 dakikalık TAV sonrası 30 dakikalık ÇAV uygulandı. Deneyimizin 60. dk. sonunda ve 90. dk. sonunda akciğer doku örnekleri alındı. Alınan örnekler biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeye tabi tutuldu. Yapılan biyokimyasal analizlerde SOD düzeylerinde, TAV sonu ve ÇAV sonu CUR verilen grupta yükselme mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmedi. MDA düzeyleri değerlendirildiğinde, TAV sonu ve ÇAV sonu CUR ve DMSO verilen grupta MDA düzeylerinde düşme mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmedi. Son olarak gruplarda TNF- α düzeyleri değerlendirildiğinde CUR verilen grubun ÇAV sonu değerlerinde TAV sonu değerlerine göre düşüş mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmedi. CUR grubu TNF- α düzeyleri kontrol ve DMSO grubu ile karşılaştırıldığında CUR grubunda TNF- α düzeylerinde düşüş mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmedi. Histopatolojik olarak alınan doku örnekleri incelendiğinde CUR grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasada alveoler konjesyonda azalma tespit edildi. İnterstisyel ödem açısından gruplar değerlendirildiğinde, DMSO ve CUR grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen derecede ödem tespit edildi. İntraalveoler kanama, PMNL ve lökosit infiltrasyonu açısından gruplar değerlendirildiğinde kontrol grubunda DMSO ve CUR grubuna göre daha fazla intraalveoler kanama ve daha yüksek miktarda PMNL ve lökosit infiltrasyonu tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

CUR'un yapılan çalışmalarda karaciğer, kalp, beyin ve böbrek dokusunun İ/R hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir (7). CUR antioksidan etkinliğini; XD'nin XO'ya dönüşümünün önlenmesi, lipid peroksidasyonu oluşumunun engellenmesi ve iskemik ortamdan SOR'ları toplanmasını arttırarak gösterir (10). CUR SOD, GPx ve KAT enzimlerinin aktivitelerini arttırarak hücre zarında bulunan lipidlerin peroksidasyonunu azaltır (69).

Sun ve ark. sıçanlarla yaptıkları çalışmada akciğerde İ/R hasarı üzerine curcumin ve deksametazonun etkilerini karşılaştırmışlar. Sıçanları 12 'şerli 6 gruba ayıran Sun, 1. grubu kontrol, 2.grubu sham, 3.grubu taşıyıcı(DMSO) ,4. grubu CUR 50mg/kg, 5.grubu CUR 200 mg/kg, 6. grubu Dexametazon (DXM) 5 mg/kg olarak sınıflandırılmıştır. Sıçanlara 90 dk. iskemi ve sonrasında 4 saat reperfüzyon uygulanmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde; akciğer doku ödemi , lökosit infiltrasyonu ve kanamanın ilk 4 grupta daha şiddetli, CUR 200mg/kg ve DXM 5 mg/kg grubunda diğer gruplara göre daha az görülmesi CUR ve DXM koruyucu etkilerini desteklemektedir. 6 gruptan alınan doku örneklerinde yapılan biyokimyasal incelemelerde MDA düzeylerinde CUR 200mg/kg ve DXM grubunda azalma tespit edilmiş olup CUR'un antioksidan etkisini desteklemektedir(79).

Aydın ve ark. sıçanlarda abdominal aortada İ/R modeli oluşturup böbrek, kalp ve akciğer üzerinde oluşturduğu hasara karşı curcuminin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sıçanları 10'arlık 3 gruba ayırmışlar 1. grup sham, 2. grup kontrol ve 3. grup CUR grubu olarak belirlenmiştir. Kontrol ve CUR grubuna 60 dk. abdominal aort kaynaklı iskemi sonrasında 120 dk. reperfüzyon uygulamışlar.CUR grubuna reperfüzyondan 5 dk. önce 200 mg/kg CUR intraperitoneal olarak uygulayıp kanda total oksidatif durum (TOD) , total antioksidan kapasite(TAK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ölçmüşler. Sonuçları değerlendirildiğinde TOD ve OSİ sham ve CUR grubunda kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir. İ/R bağlı böbrek , kalp ve akciğer üzerinde oluşan hasarın sham ve CUR grubunda kontrol grubuna göre azaldığı gözlenmiştir.Histopatolojik değerlendirmede ise CUR grubunda kontrol grubuna göre daha az şiddette lezyonlar olduğu belirtilmiştir (80).

Güzel ve ark. sıçanlarda intestinal İ/R ile oluşturulan akut akciğer hasarında curcuminin rolünü araştırmışlar. Sıçanları 10'arlık 3 gruba ayırmışlar.1. grup sham , 2. grup İ/R grubu, 3. Grup İ/R + CUR olarak belirlenmiş. Sham grubuna sadece laparotomi yapılmış, İ/R grubuna laparotomi sonrası 1 saat superior mezenterik arter ligasyonu ile iskemi oluşturulduktan sonra 1 saat reperfüze edilmiş, İ/R + CUR grubuna ise laparotomiden 3 gün önce başlayıp mide sondası ile 100 mg/kg CUR verilmiş. Sonuçlar değerlendirildiğinde; intestinal İ/R 'nin alveoler hücre duvarında ödem, hemoraji, duvarda kalınlaşma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olduğu tespit edilmiş, CUR verilen grupta hem intestinal hemde akciğerde meydana

gelen hasarın azaldığı gözlenmiştir. Deneklerden alınan örneklerin MDA ,SOD ve GPx açısından incelenmesi sonucunda CUR grubunda MDA düzeylerini azaldığı, SOD ve GPx düzeylerinin arttığı gözlenmiş olup bu veriler CUR antioksidan etkinliğini desteklemektedir (81).

Wu ve ark. sıçanlarda hepatik İ/R kaynaklı akciğer fonksiyon bozukluğuna karşı curcuminin korucu etkisini araştırmıştır. Sıçanları her grupta 10'ar adet olacak şekilde 3 gruba ayırmış olup ,1.grup sham grubu, 2.grup hepatik İ/R grubu, 3: grup ise hepatik İ/R + CUR grubu olarak belirlenmiştir.CUR, 15mg/kg/gün olarak iskemiden 15 dk. önce verilmeye başlanıp her 24 saat bir tekrarlanmak üzere 2 gün sıçanlara uygulanmıştır. Hepatik arter ve portal ven 30 dk. oklüze edilerek hepatik iskemi oluşturulmuş, 30 dk.sonra oklüzyon ortadan kaldırılarak hepatik reperfüzyon sağlanmıştır. Reperfüzyondan 48 saat sonra solunum fonksiyon testi değerlendirilmiştir.Ayrıca serum alanin transaminaz (ALT) ve akciğer dokusunda TNF- α düzeyleri değerlendirilmiş, CUR verilen grupta ALT ve TNF- α düzeyleri azalmış olduğu tespit edilmiştir. CUR verilen grupta rezidüel volüm (RV) / total akciğer kapasitesi (TAK) oranında düzelme olduğu gözlenmiştir (82).

Yeh ve ark. sıçanlarda renal İ/R hasarı oluşturup buna bağlı gelişen restriktif akciğer hasarı üzerine curcuminin koruyucu etkisini araştırmışlar. Sıçanlar 10 'ar 3 gruba ayrılmış, 1.grup sham ,2.grup renal İ/R, 3. Grup renal İ/R + CUR olarak belirlenmiştir.Renal iskemi için bilateral renal pedikül 45 dk.oklüze edilmiş ve sonrasında 3 saat reperfüze edilmiştir.3. gruba bu işlemlerden 2 gün önce 12,5 mg/kg/gün CUR tedavisi başlanmıştır.Sonuçlar değerlendirildiğinde CUR grubunda MDA ve TNF- α düzeylerinde azalma, total akciğer kapasitesinde düzelme tespit edilmiştir(83).

Yukarıda değerlendirdiğimiz çalışmalarda hepatik, intestinal, renal ve abdominal aortta İ/R modeli oluşturulup bunların akciğerde oluşturduğu hasar üzerine curcuminin antioksidan özellikleri değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde tek akciğer ventilasyonu sonrası akciğerde oluşan iskemi reperfüzyon hasarına karşı curcuminle ilgili çalışmaya Sun ve ark. dışında rastlanmamıştır. Sun ve arkadaşlarını yaptığı çalışma ile bizim çalışmamız arasında benzerlik mevcut olmakla birlikte iskemi ve reperfüzyon sürelerinde ve planlanan gruplar arasında iki çalışma arasında farklar mevcuttur. Bizim çalışmamızda iskemi ve reperfüzyon

süreleri daha kısa tutulmuş olup süre, göğüs cerrahi ameliyat süreleri göz önüne alınarak belirlenmiştir.

TNF- α , inflamasyon sırasında mononükleer fagositlerden ve T lenfositlerden sentezlenip salgılanan bir molekül olup doku enflamasyonunun bir göstergesidir(60).TNF- α düzeyi yüksek tidal volüm uygulanan TAV olgularında yada uzun süren TAV de belirgin derecede artmaktadır (84).

Leite ve ark.'ın yaptığı çalışmada sıçanlara 1 ve 3 saatlik TAV sonrası 1 saatlik reekspansiyon uygulanmış, diğer iki gruba sadece 1 ve 3 saatlik TAV uygulanmış, kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmamış. Deney sonrasında TAV+1 saatlik reekspansiyon uygulanan sıçanlardan alınan örneklerdeki TNF- α değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (85).

Bizim çalışmamızda TNF- α değerleri incelendiğinde CUR grubunda azalma mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

SOD; KAT, (GSH-Px) ve sitokrom oksidaz gibi hücre içinde yer alan enzimatik antioksidanlardandır ve süperoksidin hidrojen peroksid'e dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir(63).

CUR'un SOD aktivitesini arttırarak antioksidan etki gösterdiği pek çok çalışma mevcut olmakla birlikte bizim çalışmamızda CUR grubunda SOD düzeyleri artmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.Aynı şekilde farklı çalışmalarda CUR'un MDA ve TNF- α değerlerini azalttığı gösterilmekle birlikte bizim çalışmamızda MDA ve TNF- α düzeylerinde azalma tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Deneklerimizden aldığımız akciğer doku örneklerinin histopatolojik incelemesinde ise intraalveoler kanama, interstisyel ödem, PMNL ve lökosit infiltrasyonunda DMSO ve CUR grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz biyokimyasal verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte histopatolojik verilerdeki istatistiksel olarak anlamlı farkların olması CUR'un TAV sonrası akciğerde oluşan İ/R hasarını antioksidan mekanizma üzerinden azalttığı sonucuna vardık.Ancak bu konuda farklı dozlarda ve vaka sayısı arttırılarak ileri çalışmalar yapılması kanaatindeyiz

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz çalışmamızda curcumini tek akciğer ventilasyonu sonrasında oluşan akciğer hasarı üzerine etkisini araştırdık. Oluşturduğumuz modele göğüs cerrahi ameliyat süreleri göz önüne alınarak 60 dk. iskemi ve 30 dk. reperfüzyon uyguladık. İ/R hasarı oluşturduğumuz dokunun MDA, TNF- α , SOD düzeylerin ve histopatoloji sonuçlarını değerlendirdik.

Çalışmamızın sonucunda; oluşturduğumuz deneysel akciğer iskemi reperfüzyon modelinde intraperitoneal curcumin uygulamasının ardından yapılan laboratuvar incelemelerinde doku hasarını göstergesi olan MDA ve TNF- α düzeylerinde azalma ve SOD düzeylerinde artma tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara rastlanmamıştır. Dokular histopatolojik olarak değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre diğer gruplarda hasarın azaldığı gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Curcuminin ameliyat öncesi antioksidan destek amaçlı olarak kullanılmasının önerilmesi için çok daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Benumof JL. Separation of the two lungs (double-lumen tube and bronchial blocker intubation). In: Benumof JL (ed). *Anesthesia for Thoracic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995; 330-389.
2. Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2009;110:1402-11
3. Benumof JL. Conventional and differential lung management of one-lung ventilation. In: Benumof JL (ed). *Anesthesia for Thoracic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995; 406-431
4. Chen Y, Milles AM, Grisham BM. Pathophysiology and reactive oxygen metabolites. In: Ahmad S (Eds.). *Oxidative stress and antioxidant defenses in biology*. 1th ed. New York: Chapman and Hall Co; 1995. p.62-95
5. Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1359-77.
6. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005; 223: 181- 90.
7. Thiagarajan M, Sharma, SS, Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sciences*, 2004; 74 : 969–985
8. Reddy, AC, Lokesh, BR, Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1994. 137 (1), 1–8.
9. Sreejayan RMN, Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1994. 46 (12), 1013–1016.
10. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34(1):37-46.

11. Gale JW, Waters RM. Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery. *J Thorac Surg* 1931;1:432-7.
12. Brodsky JB, Lemmens H. J. M. The history of anesthesia for thoracic surgery. *Minerva Anesthesiol* 2007 October;73(10):513-24
13. Benumorf JL, Alfery DD: Anesthesia for Thoracic Surgery. In *Anesthesia* Editor: Miller RD, fifth edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, page: 1665-2000
14. Nunn JF: The distribution of inspired gas during thoracic surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 28:223, 1961.
15. Neustein SM, Eisenkraft JB, Cohen E. Chapter 40 Anesthesia for thoracic surgery. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al., editors. *Clinical anesthesia*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2009. pp. 1032–1072
16. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effect of furosemid and hypoxia on the pulmonary vasculer bed in man. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:309-313.
17. Ward JP, Aaronson PI. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction: can anyone be right. *Respir Physiol* 1999;115: 261-71
18. Michelakis ED, Reeve HL; Huang JM, et al. Potassium channel diversity in vascular smooth muscle cells. *Can j Physiol Pharmacol* 1997;75: 889-97.
19. Moudgil, Rohit, Evangelos D. Michelakis, and Stephen L. Archer. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 98: 390–403, 2005
20. Bindslev L, Jolin A, Hedenstierna G, Baehrendtz S, and Santesson J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: effect of repeated hypoxic challenges during anesthesia. *Anesthesiology* 62: 621–625, 1985
21. Chen SJ, Chen YF, Opgenorth TJ, et al. The orally active nonpeptide endothelin A-receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia-induced pulmonary hypertension and pulmonary vasculer remodeling in Sprague-Dawley rats. *J Cardiovasc Pharm* 1997; 29: 713-25.

22. Leach RM, Robertson TP, Tworth CH, Ward JP. Hypoxic vasoconstriction in rat pulmonary and mesenteric arteries. *Am J Physiol* 1994; 266: L223-L231.
23. Katayama Y, Higenbottam TW, Diaz de Atauri MJ, et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52: 120-4.
24. Archer SL, Diversity of phenotype and function of vascular smooth muscle cells. *J Lab Clin Med* 1996;127:524-9
25. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al. Circulating endothelin-1 concentrations in acute respiratory failure. *Chest* 1993; 104: 476-80
26. Filep JG, Endotelin peptides: Biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci* 1993; 52: 119-33
27. Anderson HW, Benumof JL: Intrapulmonary shunting during one-lung ventilation and surgical manipulation. *Anesthesiology* 1981; 55:A377
28. Ishibe Y, Marshall C, Marshall BE: Hypoxic pulmonary vasoconstriction inhibited by lung manipulation in rabbits. *Anesthesiology* 1988; 69: A139
29. Slinger P, Suissa S, Adam J, et al: Predicting arterial oxygenation during one-lung ventilation with continuous positive airway pressure to the non-ventilated lung. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1990; 4: 436-40
30. Sandur S, Stoller JK. Pulmonary complications of mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 1999; 20: 223-47.
31. Mechanical Ventilatory support. In: Oh TE. *Intensive Care Manual*. Singapore, 1985, 87-92
32. Determining appropriate physiologic goals. In: Hess DR, Kacmarek RM. *Essential of mechanical ventilation*. USA, 1996, 59-65.
33. Allaqaband S. Complications of mechanical ventilation. In: Raouf S, Khan FA. *Mechanical Ventilation manual*. USA, 1998, 89-103
34. Pingleton SK. Complications of critical illness: nosocomial pneumonia, pulmonary barotrauma and complications of endotracheal intubation. In: Roussos

- C. Mechanical ventilation from intensive care to home care (European Respiratory Monograph) . UK, 1998, 430-47.
35. . Gammon Rb, Shin MS, Groves RH et al. Clinical risk factors for pulmonary barotrauma: A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1235-40
 36. Viahakis NE, Schroeder MA, Limper AH et al. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1999; 277: 167-73
 37. Takata M, Abe J, Tanaka H et al. Intraalveolar expression of tumor necrosis factor-alpha gene during conventional and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 272-9.
 38. Zeldin RA, Normandin D, Landwig D, Peters RM. Postpneumonectomy pulmonary edema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 43:323–326
 39. Williams EA, Evans TW, Goldstraw P. Acute lung injury following lung resection: is one lung anaesthesia to blame? [Editorial]. *Thorax* 1996; 51:114–116
 40. Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003; 97:1558–1565
 41. Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiol Clin*. 2008 Jun;26(2):241-72
 42. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83
 43. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1990; 137:1-53
 44. . Weyker PD., Webb CAJ, Kiamanesh D, Flynn BC, Lung Ischemia Reperfusion Injury: A Bench-to-Bedside Review, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; 17(1) 28–43, 2012
 45. Templeton AW, Garrotto LJ. Acquired extracardiac causes of pulmonary ischemia. *Dis Chest*. 1967;51:166-171.
 46. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 2010;25:47-55.

47. Crestani, B., Cornillet, P., Dehoux, M., Rolland, C., Guenounou, M., Aubier, M.: Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo: regulation by alveolar macrophage secretory products. *J. Clin. Invest.*, 94, 731-740 (1994)
48. Siemionow M, Arslan E.: Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*, 24, 468-475 (2004)
49. Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, et al.: The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J. Thorac. Cardiovasc Surg.*, 125, 261-272 (2003)
50. Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):490-511
51. Acworth IN, Bailey B. Reactive Oxygen Species. In: *The handbook of oxidative metabolism*. Massachusetts: ESA Inc., 1997, p. 1-1 to 4-4
52. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354.
53. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001;939: 200-215
54. Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 738-747
55. Thrane AS, Skehan JD, Thrane PS. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1363-1370
56. García-Villalón AL, Amezquita YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol*. 2008;48:109-114
57. . Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British J of Surgery* 1994; 81: 637- 47

58. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 2000; 39: 1529- 42
59. . Ertan T, Soran A, Kılıç M ve ark. Kan malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin (TAS) önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni* 2001; 2: 154- 67
60. Neta R, Oppenheim JJ, Gillis S. The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1. *J Immunol* 1987;139:1861
61. Stites DP, Terr AI. Basic and clinical immunology third ed. Connecticut: Appleton and Lange Co:1991:78-92
62. Old LJ Tumor necrosis factor (TNF) *Science* 1985;230:630
63. Fridovich , I. 1973 . Superoxide Radical and Superoxide Dismutase , *Biochem . Soc . Trans. ,* 1:48
64. Pandya U, Saini MK, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicol Lett* 2000; 115(3): 195-204
65. . Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, et al. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS Lett* 1998; 433: 287- 93.
66. Gautam SC, Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1333- 7.
67. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006; 78: 2081- 7
68. Jayaprakasha GK, Rao LJM, Sakariah K. Chemistry and biological activities of *Curcuma longa*. *Trends Food Sci Tech* 2005; 16: 533- 48.
69. Araujo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 723- 8.

70. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, Apisariyakul A, Dunn FW. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1997; 116: 197- 203.
71. Wright JS Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. *J Mol Struct* 2002;591(1-3):207-17
72. . Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004 ;36(10):1967-80
73. Antunes LM, Darin JD, Bianchi Nde L. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res* 2001;43(2):145-50.
74. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochem Pharmacol* ,1999;58(7):1167-7
75. Calabrese, V. Butterfield, D.A., Stella, A.M.,. Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Italian Journal of Biochemistry* ,2003;52 : 177–181.
76. Hong, J. Bose, M., Ju, J., Ryu, J.H., Chen, X., Sang, S., Lee, M.J., Yang, C.S. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis* ,2004;25 :1671–1679.
77. Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, Quiles JL, Baro L, Ramirez-Tortosa CL et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* ,1999;147:371-8.
78. Singh AK, Sidhu GS, Deepa T, Maheshwari RK. Curcumin inhibits the proliferation and cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cell. *Cancer Lett* ,1996;107(1):109-15

79. Sun J, Yang D, Li S, Xu Z, Wang X, Bai C. Et al. Effects of curcumin or dexamethasone on lung ischaemia-reperfusion injury in rats. *Eur Respir J*. 2009 Feb;33(2):398-404
80. Aydin MS, Caliskan A, Kocarslan A, Koçarslan S, Yildiz A, Günay S, Savik E, Hazar A, Yalcin F. Intraoperative curcumin decreased lung, renal and heart injury in abdominal aorta ischemia/reperfusion model in rat. *International J Surg*. 2014 May;12:601-605
81. . Guzel A, Kanter M, Guzel A, Yucel AF, Erboga M. Protective effect of curcumin on acute lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion. *Toxicol Ind Health*. 2013 Aug;29(7):633-42
82. Wu NC, Wang JJ. Curcumin attenuates liver warm ischemia and reperfusion-induced combined restrictive and obstructive lung disease by reducing matrix metalloproteinase-9. *Transplant Proc*. 2014 May;46(4):1135-8
83. Yeh JH, Yang YC, Wang JC, Wang D, Wang JJ. Curcumin attenuates renal ischemia and reperfusion injury-induced restrictive respiratory insufficiency. *Transplant Proc*. 2013 Dec;45(10):3542-5.
84. Schilling T, Kozian A, Huth C, Bühling F, Kretschmar M, Welte T, Hachenberg T. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg* 2005; 101: 957-965
85. Leite CF, Calixto MC, Toro IF, Antunes E, Mussi RK. Characterization of pulmonary and systemic inflammatory responses produced by lung re-expansion after one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Jun;26(3):427-32.

