

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER

**RATLARDA CURCUMİN'İN KOLON ANASTOMOZU
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Ali YAĞCI

EDİRNE-2011

TEŐEKKÜR

Genel Cerrahi asistanlığım sürecinde yetiŐmemde bŸyŸk emekleri olan saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Emin İRFANOĞLU, Prof. Dr. Aydın ALTAN, Prof. Dr. Zeki HOŐCOŐKUN, Prof. Dr. İrfan COŐKUN, Prof. Dr. Cengiz ERENOĐLU, Doç. Dr. Ahmet R. HATIPOĐLU, Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER, Yrd. Doç. Dr. Cem İBIŐ, Yrd. Doç. Dr. Tamer SAĐIROĐLU ve Yrd. Doç. Dr. Serhat OĐUZ'a, teŐekkŸr ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
KOLON ANATOMİSİ	2
YARA İYİLEŞMESİ	6
GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ	9
ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	10
ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	14
CURCUMİN	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR	25
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	37
ÖZET	38
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	40
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

GSH	: Glutasyon
İMA	: İnferior mezenterik arter
MDA	: Malonil dialdehit
SMA	: Süperior mezenterik arter

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kolon ve rektum ameliyatları, genel cerrahi kliniklerinde enflamatuvar bağırsak hastalıkları, divertikülozis ve prolapsus gibi benign veya kolon ve rektum karsinomları gibi malign nedenlere bağlı olarak sıklıkla uygulanan cerrahi girişimlerdir. Genel cerrahi pratiği içerisinde bu ameliyatlar önemli bir yer tutmaktadır. Preoperatif uygun hasta hazırlığında ve cerrahi enstürmanlardaki teknolojik gelişmelere rağmen kolon anastomoz kaçak veya fistülleri sık görülmekte, mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerini oluşturmaktadır (1,2).

Doku kanlanması, anastomoz hattında gerginlik, hematoma ve yabancı cisimler, mekanik bağırsak temizliği, profilaktik antibiyotik tedavisi, kontaminasyon durumu, seçilen dikiş materyali ve teknik, hasta yaşı, obezite, malnütrisyon, üremi ve steroid kullanılması vb. anastomoz iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler mevcuttur. Birçok farklı farmakolojik ajan ve yöntem de anastomoz iyileşmesini konu alan deneysel ve klinik çalışmalarda incelenmektedir (3-9).

Curcumin, tropikal bir bitki olan *Curcuma longa-Zingiberaceae*'nin sarı tozundan üretilir (10). Curcumin'in; antioksidan, antiinflamatuvar, yara iyileştirici, antikarsinojenik vb. biyolojik etkilerini ortaya koyan bir çok çalışma bulunmakla beraber kolon anastomozlarına etkisini gösteren klinik veya deneysel bir çalışma bulunmamaktadır (10,11). Curcumin'in kolon anastomozu üzerine iyileştirici etkisi olabileceği düşünülerek, günlük diyetle curcumin eklenmesinin etkilerini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KOLON ANATOMİSİ

Kolon ve rektum yaklaşık 150 cm uzunluğunda, ileoçekal bileşmeden başlayıp anüse kadar uzanan, değişken çaplı bir tüpten oluşur. Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum olmak üzere kısımlara ayrılır. Büyük omentum transvers kolonun üst kenarına tutunur. Çıkan kolon, inen kolon, hepatik ve splenik fleksura arka yüzleri genellikle retroperitonealdir. Çekum, transvers kolon, sigmoid kolon ise intraperitonealdir. Kolon duvarı içten dışa sırasıyla; mukoza, submukoza, sirküler kaslar, longitudinal kaslar ve serozadan oluşur. Longitudinal kas lifleri bir araya gelerek tenya omentalis, tenya libera, tenya mesokolika denilen üç ayrı bant oluşturur. Sirküler kas lifleri ise haustra denilen keselenmeleri meydana getirir. Pilika semilunaris olarak adlandırılan hilal biçimli yapılarla haustralar birbirinden ayrılırlar. Apendiks epiploika ise tenyalara tutunan periton kaplı yağlı çıkıntılardır (12).

Çekum; kolonun ilk parçası olup, sağ iliak fossada yer alır. Yaklaşık 10 cm uzunluğunda, 7,5 cm çapındadır. Çekum ile terminal ileum arasında ilioçekal kapak bulunur. Bu kapak sayesinde kolonik içeriğin ileuma geçişi engellenir. Apendiks çekumda ilioçekal kapağın yaklaşık 3 cm aşağısından çıkar (13).

Çıkan kolon ortalama 15 cm uzunluğunda olup sağ yanda yukarıya karaciğere doğru uzanır ve sola öne dönerek transvers kolonu oluşturur. Arkada iliak kaslar, quadratus lumborum kası ve sağ böbrek ile komşudur. İnen kolana benzer şekilde lateralde Told fasyası ile devam eder (12,13).

Transvers kolon; hepatik fleksuradan başlayarak splenik fleksuraya doğru transvers şekilde uzanır. Yaklaşık 50 cm'dir. Hepatik fleksura duodenum 2. parçası ve pankreas başı ile

komşudur. Gastrokolik ligaman ile mideye bağlıdır. Büyük omentuma tamamen yapışıktır. Dalağın hemen infreiorunda splenik fleksurayı oluşturur (13,14).

İnen kolon; splenik fleksuradan yaklaşık 25 cm aşağı doğru ilerleyerek sigmoid kolonu oluşturur. Sol böbrek dış kenarı, psoas majör kası, kuadratus lumborum kası ile komşudur. İnen kolon çap olarak çıkan kolondan daha küçüktür (15).

Sigmoid kolon uzunluğu 15 ila 50 cm arasında değişir ve oldukça mobildir. Promontoryumun hemen önünde rektosigmoid bileşke bulunur. Rektosigmoid bileşke yakınında tenyalar net görülmez, apendiks epiploikalar kaybolur (12-15).

Rektum; promontoryumun hemen önünde başlar. Sakrum ve koksiksin eğimine uygun olarak aşağı ve arkaya doğru yönelir. Sakral bölgeyi geçip pelvik diafragma da anüs ile birleşir. Uzunluğu 12 ila 15 cm boyunda olup, haustra, apendiks epiploika ve tenya içermez. Üst 2/3'lük kısmı periton ile örtülüdür (13).

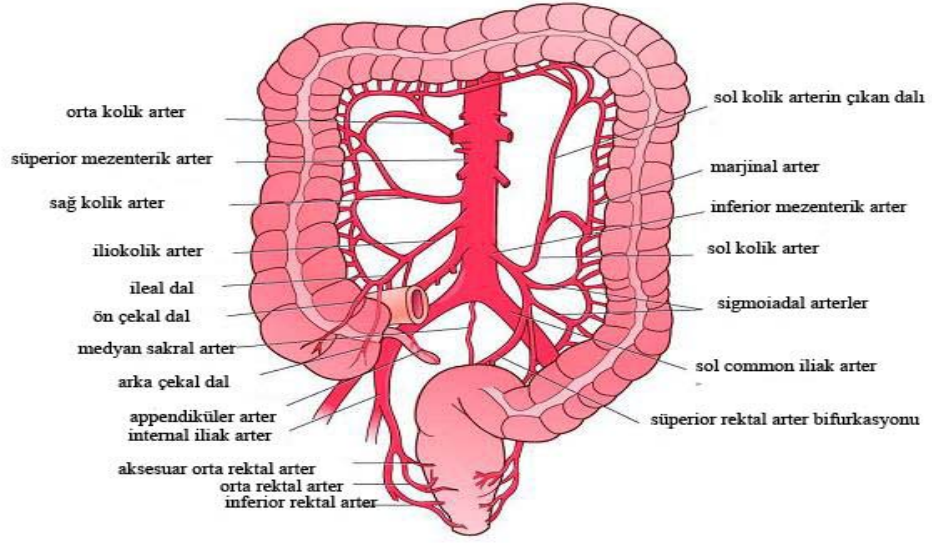
Kolonun Arteriyel Dolaşımı

Süperior mezenterik arter (SMA), çölyak trunkusun altından, aortanın önünden ayrılır. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu ileokolik, sağ kolik, orta kolik dalları ile besler (13).

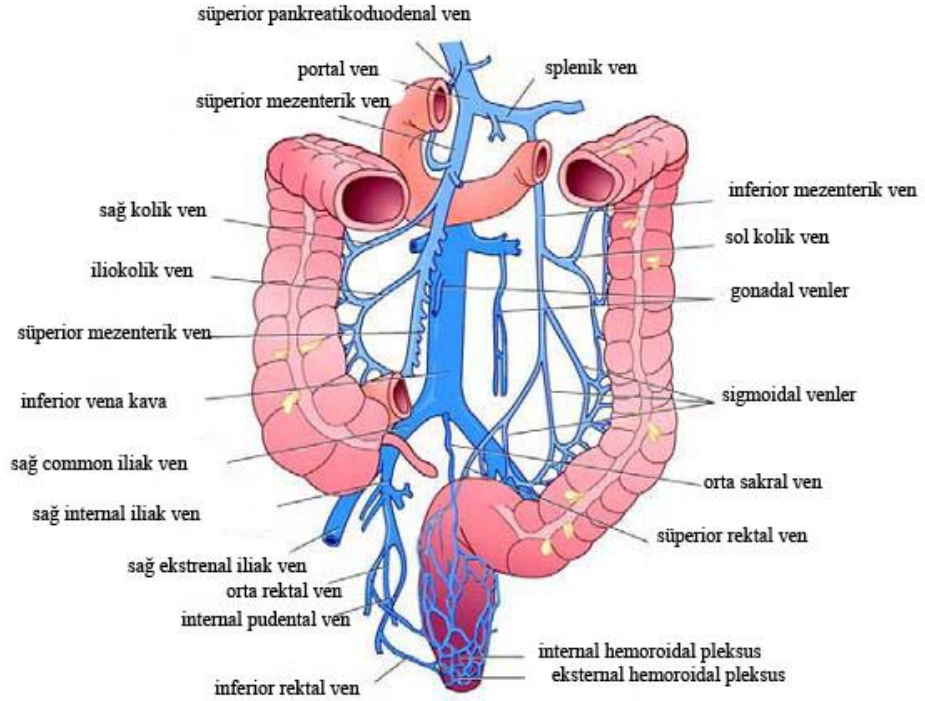
Inferior mezenterik arter (İMA), SMA'nın altında infrarenal aortadan çıkarak inen kolon, sigmoid kolon ve üst rektumu sırası ile sol kolik, sigmoidal ve süperior rektal arter dalları ile besler. İMA süperior rektal arter olarak devam eder ve internal iliak arterin medial rektal arter dalı ve internal pudental arterin inferior rektal arter dalı ile birleşerek anastomoz yapar ve rektumu beslerler. Splenik fleksura hizasında SMA ve İMA arasında kollateraller bulunur. İleokolik, sağ kolik, orta kolik, sol kolik arterleralarında anastomoz oluşturarak Drummond' un marjinal arterini meydana getirirler. Kolonun mezenterik sınırı boyunca yer alarak kolona vasa rektaları verirler. Böylece mezenterik kenar boyunca devamlı kan akımı elde edilmiş olur. İMA' nın sol kolik dalı ile SMA'nın orta kolik dalı arasındaki sabit olmayan anastomozlar ise Riolan arkı olarak adlandırılır (12-17) (Şekil 1).

Kolonun Venöz Dolaşımı

Inferior mezenterik ven dışında kolonu drene eden venler arterlerle aynı yolu takip eder. Inferior mezenterik ven inen kolonu, sigmoid kolonu ve proksimal rektumu drene eder. Trietz ligamanın solunda retroperitoneal olarak ilerler, pankreas gövdesi arkasında devam eder ve splenik vene katılır. Süperior mezenterik ven çekumu, çıkan kolonu ve transvers kolonu drene ederek splenik venle birleşerek portal veni oluşturur (12-17) (Şekil 2).



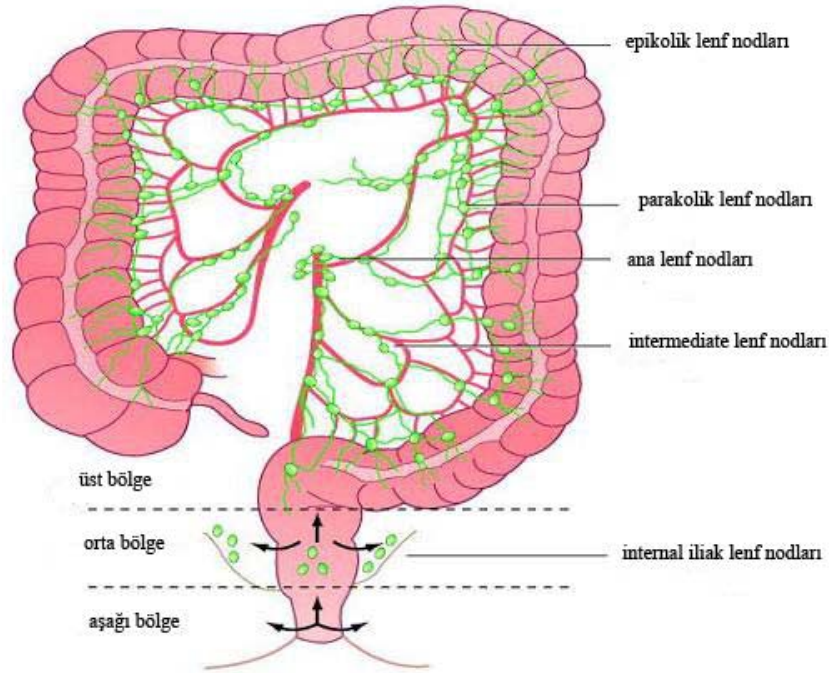
Şekil 1. Kolonun Arteryel Beslenmesi (13)



Şekil 2. Kolonun Venöz Drenajı (13)

Kolonun Lenfatik Drenajı

Kolon submukoza ve musküler tabakada yerleşmiş lenfatik kanallarla çevrilidir. Mukozada lenfatik drenaj yoktur. Lenfatik damarlar kolonun arteriyel dolaşımını takip ederler. Lenf nodları bağırsak duvarında (epikolik), bağırsak kenarının iç yüzeyi boyunca (parakolik), mezenterik arterler boyunca (intermediate) ve SMA, İMA çıkışları civarında (ana lenf nodları) yer alırlar (12-17) (Şekil 3).



Şekil 3. Kolonun Lenfatik Drenajı (13)

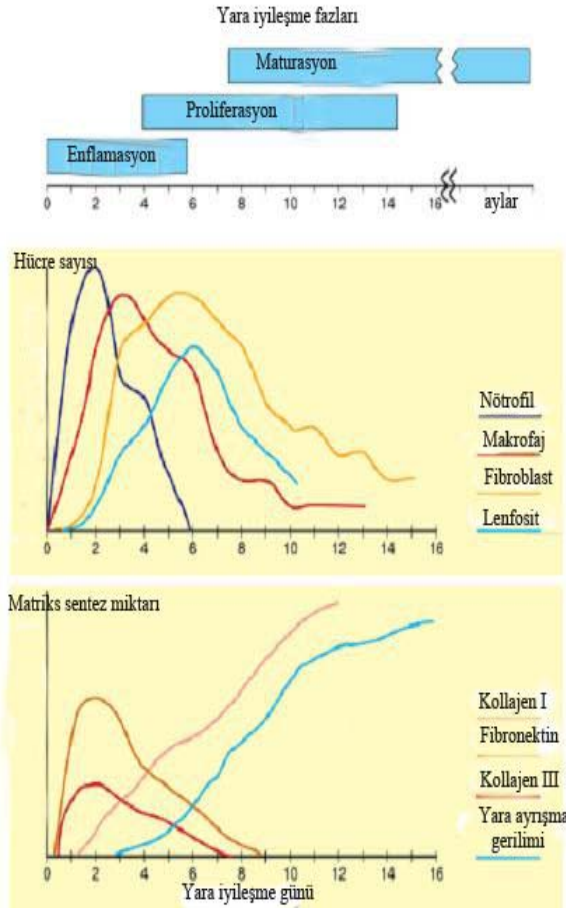
Kolonun Sinirleri

Sempatik sinirler T11-L3'ten kaynaklanan sempatik ganglionlardan sağlanır. Sempatik sinirler peristaltizmi ve sekresyonları azaltır. İlioçekal kapak ve anal sfinkter tonusunu artırarak defekasyonu geciktirir.

Parasempatik sinirler ise sağ kolon ve transvers kolonun ilk yarısı nervus vagustan splenik fleksura ve inen kolon için ise S1-S3 pleksusundan köken alır. Parasempatik sinirler sekresyonları ve peristaltizmi artırır. Sakral parasempatiklerin dağılımı hipogastrik pleksusdan geçerek splenik fleksuraya kadar ulaşır (12-17).

YARA İYİLEŞMESİ

Yara, normal anatomik yapı ve işlevde ortaya çıkan bir bozukluk olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi ise bu bozukluğun yenilenmesidir (18). Tıp alanındaki gelişmeler ile yara iyileşmesinin patogenezi daha iyi anlaşılmıştır. Yara iyileşmesi; zedelenmeye yanıt olarak akut iltihabi cevabın uyarılması, parankimal ve bağ dokusu hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve rejenerasyonu, matriks proteinlerinin yapımı ve bağ dokusu taslağı ile yara gücünün sağlanmasıdır. Yara iyileşmesi ardışık, birbiri ile bağlantılı ve iç içe geçmiş; hemostaz, enflamasyon, fibroplazi ve olgunlaşma (matürasyon) fazlarından oluşur (18) (Şekil 4).

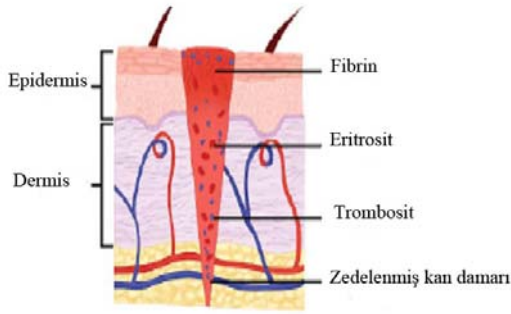


Şekil 4. Yara iyileşme evreleri ve hücre, kollajen kompozisyonu (19)

Hemostaz Fazı

Yara iyileşmesi zedelenmeden hemen sonra başlar. Yaralanma, kan damarlarının hasarlanmasına ve eritrositler ile diğer intravasküler öğelerin ekstravazasyonuna neden olur (19) (Şekil 5). Yaralanmış olan damarlar kan kaybını azaltabilmek için hızla büzülerek

pıhtılaşma kaskatını etkinleştirirler. Kan, normal anatomik durumda yabancı olan subendotelial tabakaya temas ettiğinde, trombositler bölgedeki kollajene yapışarak tıkaç oluştururlar. Kollajende bulunan prolin ve hidroksprolin aminoasitleri platelet aktivasyonunun başlangıcında önemli faktörler olarak görev alır (13).



Şekil 5. Yaralanma ve hemostaz (19)

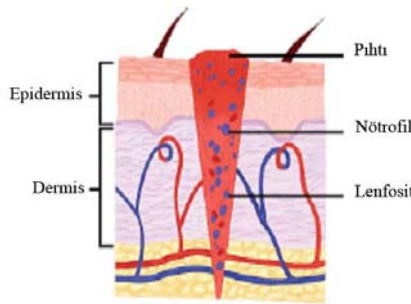
Trombositler, hemostatik olan ve enflamatuar hücrelerin ve fibroblastların ileri göçü için bir ağ oluşturan fibrin meydana getirmek üzere pıhtılaşma faktörleri salgırlar. Fibrin, tromboplastin varlığında trombinin etkisiyle fibrinojenden oluşur. Fibrin yıkım ürünleri lokal nötrofillerin kemotaksisine neden olduğundan fibrin yara iyileşmesinin temel maddelerinden biridir. Fibrin ağı uzaklaştırılırsa, yaranın son gücü azalır. (20-22).

Trombositler, ayrıca yara iyileşmesi olaylarının önemli kısmını düzenleyen 'transforming growth factor beta' ve 'platelet-derived growth factor' gibi esansiyel sitokinleri üreten ilk hücreler olduklarından dolayı oldukça önemlidirler. Zedelenmeden hemen sonra başlayan hemostaz yaklaşık 20 dakika sürer (23).

Enflamasyon Fazı

Enflamasyon, travmadan hemen sonra başlar ve 4-5. güne kadar devam eder. Bu faz lökositlerin yaralanan bölgeye akımı ile karakterizedir (Şekil 6). Nötrofiller buraya ilk ulaşan hücrelerdir ve birkaç saat içinde artarlar (19). Nötrofillerin asıl görevi hücre debrislerini fagosite etmektir. Koagülasyon kaskatı sonucu oluşan interlökin-1, tümör nekroz faktör-alfa ve beta vb. kemotaktik faktörler ve plazma komponentleri (proteaz, fibrinopeptid A) nötrofillerin yara alanına göç etmesine neden olurlar. Artmış damar geçirgenliği de nötrofil kemotaksisini uyarır (22,24).

Monositler ve dokudaki eşi makrofajlar 2-3 gün sonra nötrofilleri takip ederler ve 4-5. günde maksimum seviyeye ulaşırlar (24). Koagülasyonun düzenlenmesi, fibrinolizis, yara debridmanı, hücre dışı matriks yapımı, fibroblast ve endotel hücre proliferasyonu makrofajların önemli görevleri arasındadır (25). Ayrıca yara makrofajlarının anjiogenezisi başlattıkları gösterilmiştir (24). Lenfositlerin aktivasyonu ve nitrik oksit sentezi de makrofajlar tarafından yapılır. Lenfositlerden de, tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-1 gibi sitokinler salgılanır (22).

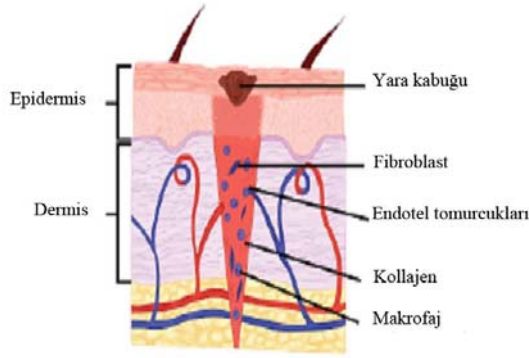


Şekil 6. Enflamasyon fazının şematik görünümü (19)

Fibroplazi Fazı

Cerrahlar için yara iyileşmesinin en önemli olaylarının gerçekleştiği aşama fibroplazi fazıdır. Fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri proliferasyon fazının ana hücreleridir (Şekil 7). Doku bütünlüğünün bozulmasını takiben o bölgede çoğalırlar (18). Bu hücrelerin proliferasyonundan trombosit ve aktive makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur (22,23). Özellikle, fibröz bir protein olan kollajen bu safhada sentezlenir. Yalnızca sentez değil iyileşmiş yaraya bütünlük ve güç kazandıran kollajen ve diğer matriks proteinlerinin çapraz bağlanması ve depolanmasında gerçekleşir (19).

Yaralanmadan 5 ila 7 gün sonra, kollajen sentezi en yüksek düzeye ulaşır ve sonra kademeli olarak azalır. Kollajen, ekstraselüler aralığa sekresyonundan hemen sonra prokollajen peptidlerinin ayrılması ve çapraz bağlanma basamaklarının gerçekleşmesiyle doku gücündeki belirgin artıştan dolayı önemli bir proteindir. Ek olarak, matriks ve kan damarı proliferasyonu ile beraber önemli derecede zemin maddesi yapımı vardır (19).



Şekil 7. Fibroplazi fazının şematik görünümü (19)

Olgunlaşma Fazı (Matürasyon Fazı)

Olgunlaşma fazına kadar, yara iyileşmesi oldukça iyi ve hızlı düzenlenen bir işlemdir. Bu noktadan itibaren akut ve kronik enflamatuar hücreler kademeli olarak azalır, anjiogenezis sona erer ve fibroplazi son bulur. Kollajen sentezi ve yıkımı arasında kademeli olarak bir denge oluşur. Olgunlaşma fazının süresini; hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi, enflamasyon periyodunun süresi ve yoğunluğu gibi çoklu değişkenler belirler (18,19,22,23).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi temel olarak tüm dokularda birbirine benzemekle birlikte, gastrointestinal sistem farklı bazı özelliklere sahiptir. Bağırsak yaralarında, cilt yaralarının aksine fibroblastlarla birlikte düz kas hücreleri de kollajen sentezi yapar ve gerilme kuvveti bağırsakta çok daha hızlı oluşur (26). 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 bilimiz artsa da anastomotik kaçak ve ayrılma yüksek mortalitesi olan ve sık karşılaşılan ciddi problemlerdendir (1).

Gastrointestinal sistem çok tabakalı duvar yapısına sahip 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 %68'i tip 1 kollajen, %20'si tip III ve %12'si tip V kollajenden meydana gelir (26). Ayrıca içerdiği elastin de yara iyileşmesinde

önem arz etmektedir. Submukozanın üzerinde kas tabakası ve 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 kapasitesi belirler (27).

İyileşen dikiş hattının gerilim kuvveti, nitelik ve niceliksel olarak tamir olayının düzeyini yansıtır. Yapılan birçok çalışmada ilk 3-4 gün içinde 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 edilememiş, bu nedenle anastomoz kuvvetindeki düşüşün kollajen liflerinin enzimatik yapısındaki yetersizliğe bağlı olduğu kabul edilmiştir (28,29). 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 (29).

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 skar dokusuna bırakır.

Mide ve ince bağırsakların kanlanması çok iyi olup ayrıca bakteri kolonizasyonu da azdır. Bu organların rezeksiyon ve anastomozları sonucu anastomoz kaçığı çok az görülmekte ve bir hafta sonra anastomoz yeterli sağlamlığa ulaşmaktadır. Özofagus ve kolonun 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 (26).

ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Doku kanlanması, anastomoz hattında gerginlik, hematoma ve yabancı cisimler, mekanik bağırsak temizliği, profilaktik antibiyotik tedavisi, kontaminasyon durumu, seçilen dikiş materyali ve teknik, hasta yaşı, obezite, malnütrisyon, üremi ve steroid kullanılması vb. anastomoz iyileşmesini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bunları lokal ve sistemik faktörler olarak ikiye ayırmak mümkündür (Tablo 1).

Anastomozun iyileşmesini etkileyen en önemli lokal faktör anastomoz bölgesinin perfüzyonu ve oksijenizasyonudur. Hipoksi, oksidatif strese ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Normal fibroblast aktivitesi ve kollajen oluşumu için de yeterli oksijenizasyon şarttır. Oksijen basıncının 40 mmHg altına düşmesi durumunda anastomoz kaçağı olasılığı artmaktadır. 20-25 mmHg altına düşerse anastomoz iyileşmesi mümkün değildir. Sonuç olarak güvenli bir anastomoz için intestinal kan akımının rolü yadsınamaz (18,23-26).

Anastomoz kaçaklarının bir diğer önemli nedeni bakteriyel kontaminasyon ve lokal enfeksiyondur. Enfeksiyon yara dokusunda fibroblast sayısında ve kollajen miktarında azalmaya, epitel rejenerasyonunda gecikmeye neden olarak yara iyileşmesini geciktirir (30).

Hematom ve yabancı cisimlerin, enfeksiyon kaynağı olması yanında anastomozlarda iyileşmeyi geciktirdiği de bilinmektedir. Drenler, komşu dokuların ve omentumun anastomoz hattına yapışmasını engeller, retrograd enfeksiyona neden olabilir ve anastomozu erode edebilirler. Aşağı anterior rezeksiyon gibi ameliyatlarda yapılan ekstraperitoneal anastomozlarda ise, anastomoz çevresinde periton bulunmadığı için ölü mesafeye yayılan bakteriler fagosite edilemezler (31,32).

Kolorektal cerrahi sırasında gerek bağırsak içeriğinin karın içine boşalmasını ve kontaminasyonunu engellemek, gerekse kesilen bağırsak duvarından kanamayı önlemek için kullanılan klemler de hem mekanik travma yaratarak, hem de lokal iskemi oluşturarak bağırsak beslenmesini bozabilirler (24).

Kullanılan dikiş materyallerinin hepsi enflamatuar yanıt oluşturur. En az enflamatuar cevap ve bakteri kolonizasyonuna neden olan dikiş materyalinin yara iyileşmesi açısından en avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (30). Bu nedenle anastomoz için kullanılan dikişler anastomotik bütünlük sağlanıncaya kadar gücünü korumalı, minimal doku reaksiyonu oluşturmamalı ve enfeksiyonu önlemelidir (33). Ayrıca düğüm güvenli olmalıdır. Monoflaman sentetik absorbe olmayan dikişler bu özelliklere sahiptir (34).

Kolon anastomozları üzerine etkili bir diğer faktör kullanılan cerrahi tekniktir. Metal zımba kullanan stapler cihazları ile yapılan anastomozlarda enflamatuar reaksiyonun minimal olması nedeniyle yara iyileşmesinin hızlandığı ve anastomoz kaçak oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (33-36). Devamlı dikişlerle yapılan anastomozlarda erken dönemde anastomoz darlığı daha sık görülmektedir. Devamlı dikişlerin diğer bir dezavantajı ise tek tek dikişlere göre yara kenarında daha fazla iskemi ve enflamasyona neden olması ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemesidir (24,26). Everte edilerek yapılan anastomozlarda inverte edilerek yapılanlara göre daha az lümen daralması görülmektedir. Ancak eversiyon tekniği

kullanıldığında daha fazla adezyon ve lokal komplikasyon görülmekte ve normal histolojik yapı daha geç oluşmaktadır (27,37,38). Çift kat anastomozda ekstra dikiş materyali ve invert dokuda iskemi nedeniyle iyileşmenin erken döneminde enflamasyon daha fazladır. Enflamatuvar fazda daha fazla kollajen yıkıldığı için anastomozlar daha zayıf olur. Tek kat anastomoz tekniğini savunanlar, bu teknikle doku kenarlarına daha az zarar verildiğini ve daha geniş lümen kaldığını bildirmektedirler. Ekstraperitoneal anastomozlarda tek kat yapılan anastomozun daha az kaçak riski taşıdığı; peritoneal refleksiyonun üzerindeki anastomozlarda tek kat veya çift kat anastomozlar arasında fark olmadığı görülmüştür (24,26,36,39,40).

Tablo 1. Kolon anastomozu iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Yeterli kanlanmama	Malnütrisyon
Anastomozda gerginlik	Şok, sepsis, asidoz
Sağlıksız doku uçları	Hipovolemi
Bakteriyel kontaminasyon	İlaç tedavisi (Steroidler)
Distal obstrüksiyon	İmmun yetmezlik
Radyasyon hasarı	Kan transfüzyonları
Bağırsak hazırlığı ve antibiyotik kullanımı	Üremi
Hipertermi	Karaciğer hastalığı, yetmezliği
Cerrahi teknik ve dikiş materyali	Sarılık
Lokal enfeksiyon	Yaş
Hematom	Ağır anemi, hipoksi
Yabancı cisimler	Vitamin ve mineral eksiklikleri
Mekanik travmalar	Hormonal faktörler
Drenler	Diyabet
Aşırı mobilizasyon	Malign hastalıklar
	Enfeksiyon
	Obezite
	Alkolizm

Kolon cerrahisi sırasında kolonun mobilizasyonu, aşırı koter kullanımı, kontaminasyonun engellenmesi için konulan klempelerin uzun süreli ve fazla sıkı tutulması, sıkı dikiş ve staplerler kritik damarları hasarlayabilir ve dokuda iskemiye neden olabilir (41,42). Yetersiz mobilizasyon durumunda ise anastomozdaki gerginlik anastomoz

perfüzyonunu bozabilir. Lokal mikrosirkülasyondaki gerilim en az kolonda tolere edilir (43-45).

Kolon ameliyatlarından önce operasyon anında kirlenmenin ve kolon florasının azaltılması için yapılan mekanik bağırsak temizliğinin ve beraberinde antibiyotik kullanılmasının anastomoz kaçığı sıklığını önemli ölçüde azalttığını bildiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen yöntem konusunda tartışmalar devam etmektedir (45).

Rektum kanserli olgularda adjuvan veya neoadjuvan pelvik radyoterapi sıklıkla kullanılmaktadır. Radyasyona maruziyetin yara iyileşmesinde gecikmeye yol açtığı bulunmuştur (27,46). Fibrozis, striktür formasyonu ve endarteritis obliteransa sekonder iskemi uzun dönem etkileri arasındadır (27). Preoperatif radyasyon ile kombine lokal hiperterminin ekstrapitoneal kolonik anastomozlarda iyileşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir (46).

Sepsiste anastomotik dokunun kollajen sentez kapasitesi belirgin olarak azaldığı ve yara iyileşmesinin olumsuz etkilendiği bildirilmektedir (47).

Kortikosteroid kullananlarda makrofaj fonksiyonlarının ve yara iyileşmesinin enflamasyon evresinin baskılanması sonucu, postoperatif dönemde anastomotik yara iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca kortikosteroidler, kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu da baskılamaları nedeniyle büyümeyi ve bağ dokusu metabolizmasını baskılamaktadırlar. Sonuç olarak yara iyileşmesini geciktirirler (18,22-24,48).

Kemoterapi tedavisi altındayken yapılan anastomozlarda yara iyileşmesi belirgin olarak gecikmektedir. Yarada önemli rol oynayan nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar üzerindeki sitotoksik etkinin bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (49,50).

Beslenme yara iyileşmesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle uzun süreli protein malnütrisyonda yara iyileşmesi gerileyebilmektedir. Kollajen sentezi ve yara iyileşmesi için gerekli olan C ve E vitaminleri, demir ve çinko eksikliklerinde de iyileşme bozulur (18,22,50-52).

İmmun yetmezliği bulunan kişilerde kolaylıkla yara enfeksiyonu görülebilir ki bu enflamatuvar fazı uzatarak yara iyileşmesini geciktirir (23,24).

Hipovolemi ve anemi yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (51). Ameliyat sırasında kan hacminin %10'luk kaybı, postoperatif 3. günde kolonik ve iliokolik anastomozda anlamlı derecede kollajen azalmasına neden olur (26). Kan transfüzyonu da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemekte ve anastomoz kaçık oranını artırmaktadır. Kan transfüzyonu sonrası lokal enfeksiyon riski artmaktadır. Ayrıca lenfosit ve makrofajların supresyonu, yara iyileşmesinin enflamasyon evresindeki olaylarını olumsuz etkilemektedir (26,51).

İleri yaşlarda malignensi, malnütrisyon, kardiyovasküler ve pulmoner yandaş hastalıklar daha fazla görülmekte ve anastomoz kaçağı riskini arttırmaktadır (27).

Diyabet, nötrofil, makrofaj ve lenfosit fonksiyonunun bozulmasına, fibroblast proliferasyonunun azalmasına, mikrovasküler dolaşım bozukluğu nedeniyle kan akımı azalmasına yol açar. Bu da yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (53,54).

Büyüme hormonu anabolik etki yaparak ve fibroblastları uyararak anastomoz iyileşmesini hızlandırır (55). Epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri de fibroblast proliferasyonunu uyararak kollajen sentezini artırır (56).

Malign hastalıklar, katabolik etkileri nedeniyle yara iyileşmesini geciktirirler (22,24). Üremi, sarılık, karaciğer yetmezliği gibi yandaş hastalıklar da anastomoz iyileşmesini bozmaktadır (22).

ANASTOMOZ İYİLEŞMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anastomoz iyileşmesi mekanik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemler ile değerlendirilir. Histopatolojik inceleme kantitatif bir yöntem olmamakla beraber doku seviyesinde iyileşmenin saptanması açısından önemli bir göstergedir (24).

Mekanik Değerlendirme Yöntemleri

Patlama basıncı: Artan intraluminal basınca karşı oluşan anastomoz direncini gösterir. Anastomoz sonrası 2-3. günlerinde en düşük değerde iken hızla artarak 7. günde ameliyat edilmemiş düzeye çıkar. İyileşmenin erken döneminin değerlendirilmesi için uygun bir yöntemdir (23,24).

Kopma direnci: Bağırsak ansının uzun eksenine paralel kesilerek, standart genişlik ve uzunlukta hazırlanan anastomoz hattının iki ucu karşıt yönlerde çekilirken kopmaya neden olan kuvvettir. İkinci haftaya kadar olan değerlendirmelerde uygun bir parametredir (23).

Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri

Doku kollajen miktarı bir aminoasit olan hidroksiprolin düzeyinin ölçümü ile saptanır ve anastomoz iyileşmesini gösteren biyokimyasal parametredir (23). Kollajen miktarı anastomozu izleyen ilk günde gerek yapımındaki azalma, gerekse ilk 12 saatte artan kollajenaz aktivitesine bağlı olarak en düşük seviyesine iner (24). Hayvan modellerinde

ameliyat sonrası 3. ve 7. günlerde dokuda hidroksiprolin düzeyine bakılarak anastomoz ve yara iyileşmesinin incelenebileceği bildirilmektedir (23).

Histolojik Değerlendirme Yöntemleri

Işık mikroskobu ile anastomoz hattının hücrel infiltrasyonu ve fibroblastik aktivitesi incelenebilir. Diğer bir yöntem de elektron mikroskobu kullanarak kollajen liflerinin detaylı olarak değerlendirilmesidir (24).

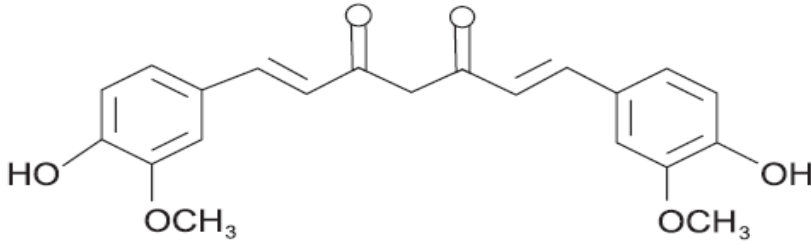
Diğer Yöntemler

Bunlar sintigrafik olarak fibroblast aktivitesinin incelenmesi, doppler ultrasonografi, mikroanjiyografi ve lokal ısı ölçümleri gibi nadir kullanılan yöntemlerdir (23).

CURCUMİN

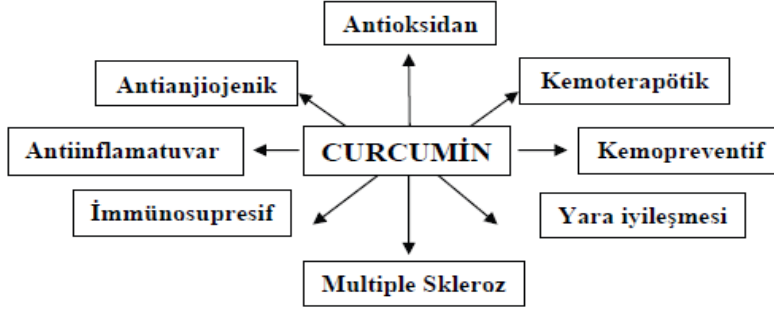
Curcumin, uzun zamandır yemeklerde sarı renk veren baharat olarak kullanılan zerdeçalden (Turmerik, Hint safranı) izole edilir. Tropikal bir bitki olan *Curcuma longa-Zingiberaceae*'nin sarı tozundan üretilir. Küçük molekül ağırlıklı polifenolik bitkisel bir bileşiktir (57) (Şekil 8).

Doğal *Curcuma longa* bitkisinde 3 önemli curcuminoid bulunmaktadır. Bunlar curcumin, demetoksicurcumin ve bisdemetoksicurcumin (21,58). Curcumin suda çözünmeyen fakat aseton, dimetil sülfoksit ve etanolde çözülebilen bir moleküldür (58).



Şekil 8. Curcuminin kimyasal yapısı (57)

Curcumin uzakdoğu tıbbında krem ve banyo sabunu olarak cilt hastalıklarında, böcek ısırıklarında ve su çiçeği tedavisinde kullanılmaktadır (58). Modern tıpta curcumin ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir (57) (Şekil 9).



Şekil 9. Curcuminin deneysel ve klinik çalışmalarda kullanım alanları (57)

Curcumin'in Antioksidan ve Antiinflatuvar Etkisi

Curcumin'in; süperoksit anyon, nitrojen dioksit ve hidroksil radikalleri başta olmak üzere birçok reaktif oksijen radikallerinin atılımını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (59). Lipid peroksidasyonunu hayvan modelinde inhibe ettiği ve vasküler endotel hücrelerde oksidanların aracı olduğu zararı azalttığı bildirilmiştir (59,60). Deneysel çalışmalarda miyokard iskemisine bağlı hasarı ve karaciğer iskemisine bağlı serum aspartat transaminaz artışını azalttığı gösterilmiştir (61). Curcumin içeren diyetle beslenmenin Alzheimer hastalığından koruyucu olduğu bilinmektedir (60).

Streptozotosin ile diyabetes mellitus oluşturulmuş farelerde curcumin'in serbest oksijen radikali oluşumunu azalttığı savunulmaktadır (62). Curcumin'in hücre oksidatif stres baskılamasının temeli halen net olarak bilinmemektedir. Fakat glutatyon redüktaz veya diğer bazı antioksidatif enzimler ile oksijen radikallerini etkisizleştirdiği belirtilmiştir (21).

Curcumin'in siklooksijenaz-2 uyarımını baskılayarak enflatuvar prostaglandinlerin sentezini azalttığı ve antiinflatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (63).

Curcumin'in Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkisi

Curcumin uzun yıllardır yara iyileşmesinde alternatif tıbbi destek olarak kullanılmaktadır. Curcumin'in miyofibroblastlarda yara kontraksiyonunu hızlandırdığını, fibronektin ve kollajen ekspresyonunu artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (64). Ayrıca diyabetik farelerde hidrokortizon ile oluşturulmuş yaralarda granülasyon dokusunun oluşumunu, neovaskülarizasyonu ve reepitelizasyonu artırdığı gösterilmiştir (65). Curcumin'in insan keratinositlerinde ve fibroblastlarında hidrojen peroksitide bağlı hasarı azalttığı bildirilmiştir (21).

Radyasyona maruz kalmış farelerde yara kontraksiyonları ve yara iyileşmeleri değerlendirilmiş, curcumin'in yara kontraksiyonunda belirgin artış ile ortalama yara iyileşme zamanını kısalttığı gösterilmiştir. Curcumin tedavisi ile radyasyon öncesi kollajen, heksozamin, DNA, nitrat, nitrit sentezi artmış yara biyopsilerinde ise kollajen birikimleri, fibroblast ve vasküler yoğunluklarda da artış saptanmıştır (66). Deneysel akut ülser modelinde lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu azaltarak antiülser etki de gösterir (10). Ayrıca curcumin ile reepitelizasyon sağlanarak gastrik epitelyal hücre harabiyeti geri dönüşümlü olmaktadır (11).

Enfeksiyon yara iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörlerdendir. Curcumin'in E. Coli ve S. Aureus'a karşı bakterisidal etkinliği mikrobiyolojik olarak ispatlanmıştır. Ayrıca antiviral, antimalaryal, antifungal, antiprotozoal etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Antimikrobiyal ajan olarak da halen Hindistan'da kullanılmaktadır (10,11).

Curcumin'in Antikanser Etkisi

Curcumin'in antikanser bir ajan olarak, deri, meme bezleri, oral kavite, özofagus, mide, bağırsak, kolon, akciğer ve karaciğerde tümörogenezi baskıladığı, radyoterapinin etkisini artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10,11,58,66). Özellikle kolon kanseri ve Crohn hastalığı gibi bağırsak hastalıklarında yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiğinden daha etkili olabileceği bildirilmiştir (57). Son yıllarda curcumin'in, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan radyasyon veya kemoterapötik ajanların etkinliğini artırmada ve tedaviden kaynaklanan normal doku hasarını önlemede etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır (57,63). Curcumin bu etkileri transkripsiyon faktörleri, büyüme düzenleyicileri, adhezyon molekülleri, apoptotik genler, angiogenez düzenleyicileri ve hücrel sinyal molekülleri üzerinden yaptığı kabul edilmektedir (57,67).

Son yıllarda primer tümörün büyümesinde ve onun uzak organ metastazlarında angiogenezin etkin bir rolü olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır (67). Curcumin ve analogları metalloproteinazları inhibe ederek tümoral dokularda angiogenezisi azalttıkları düşünülmektedir (67).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 30.03.2009 tarih ve 4 sayılı oturumunda alınan karar doğrultusunda (TÜHDYEK-2009/003) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde yapıldı (Ek 1). Deneyde bu laboratuvarında üretilmiş, ortalama ağırlıkları 210 gr (180-230) olan 28 adet Wistar Albino cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Çalışma için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında destek sağlanmıştır (TÜBAP No: 2009-88).

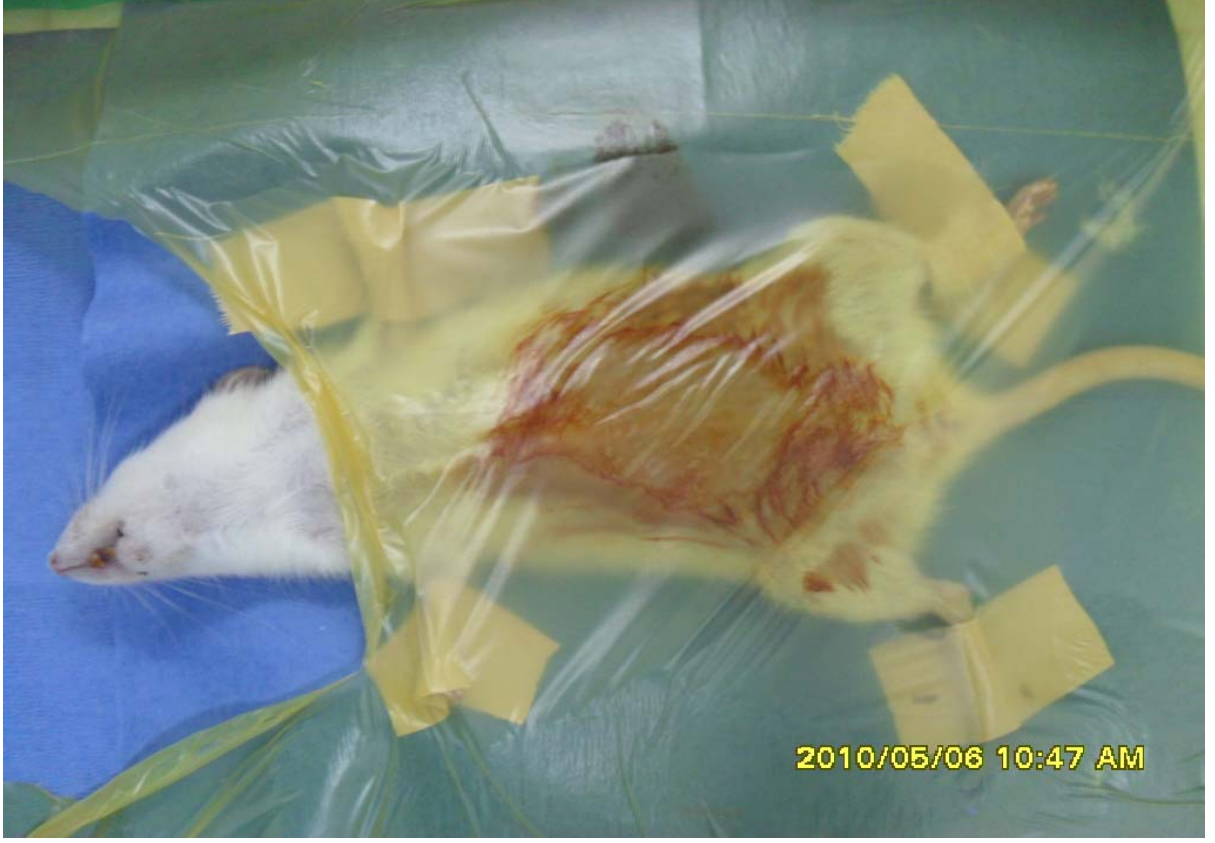
Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Denekler 22 ± 1 °C ısıda, 12 saat karartılıp 12 saat aydınlatılan ve % 50-60 oranında nemlendirilen bir ortamda tutuldular. Deney gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ve şehir içme suyu kullanıldı. Deney öncesi 12 saat aç bırakıldılar.

Cerrahi işlem öncesinde deneklere herhangi bir kolon temizliği yapılmaksızın 5-10 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun[®], Bayer-İstanbul) ve 50 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar[®], Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak anestezi sağlandı. Sırt üstü yatar pozisyonda ameliyat masasına tespit edilen sıçanların karın tüylerinin temizlenmesinden sonra, povidon iyot solüsyonu ile cilt temizliği yapıldı (Şekil 10).

Medyan laparotomi ile karına girildi. İnen kolonun periton refleksiyon çizgisinin 3 cm üzerinden 1 cm bağırsak segmenti çıkartıldı (Şekil 11-12).

Uçlar 6-0 polipropilen (Doğsan, İstanbul) ile tek tabaka ve tek tek invert edici dikişlerle, uç-uca kolo-kolik anastomoz yapıldı. Tüm anastomozlar tek cerrah tarafından yapıldı ve her anastomoza 6 dikiş konuldu. İşlem sonrası fasiya ve cilt 3/0 ipek ile tek tek olarak kapatıldı (Şekil 13-14).



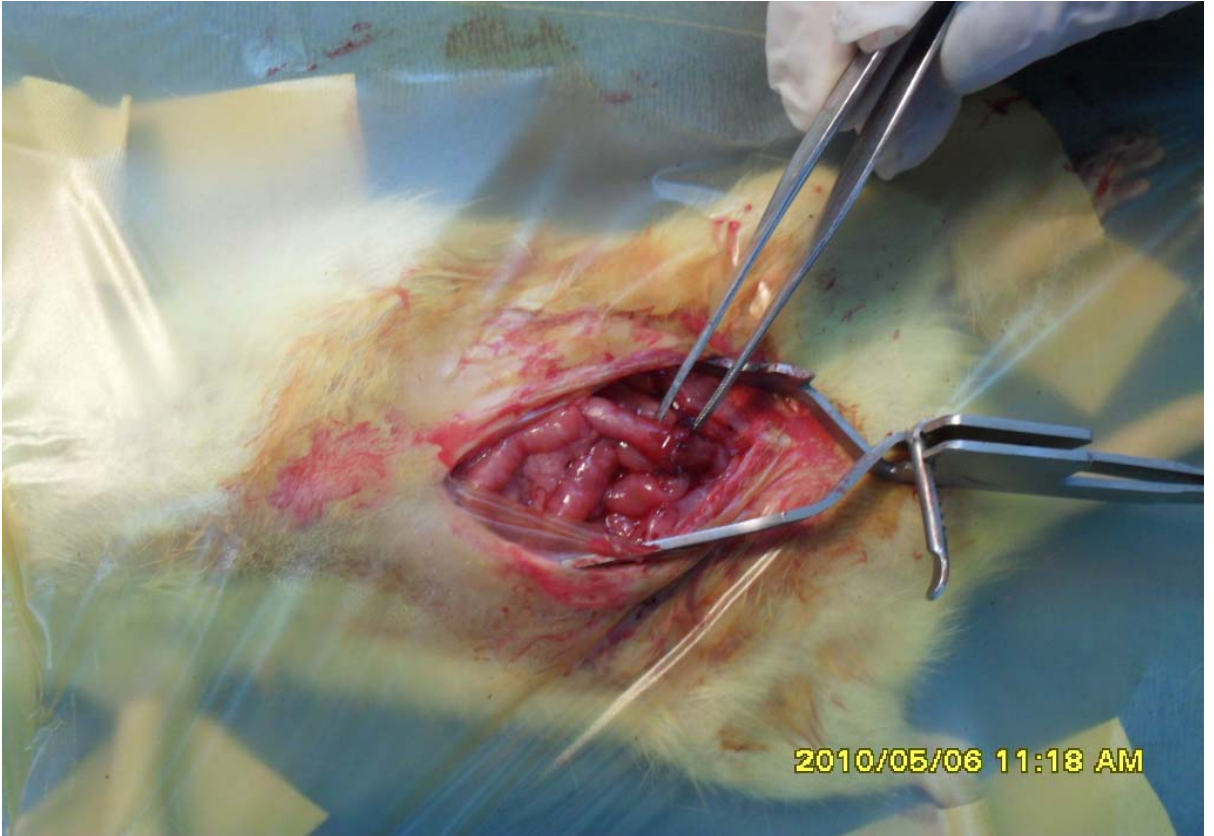
Şekil 10. Operasyon sahası antisepsisi



Şekil 11. Medyan laparotomi



Şekil 12. Periton refleksiyonunun 3 cm proksimali



Şekil 13. Tek kat uc-uca anastomoz edilmiş sol kolon



Şekil 14. Karın kapatıldıktan sonraki denek görünümü

Denekler, postoperatif dönemde standart sıçan yemi ve içme suyu ile beslendi. 1 ve 2. gruplar postoperatif 3. gün, 3 ve 4. gruplar postoperatif 7. günde sakrifiye edilerek kolon patlama basınçları, doku hidrokspirolin düzeyleri ölçüldü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

Deney Grupları

Deneyde kullanılan 28 sıçan, her birinde 7 denek bulunan 4 gruba ayrıldı.

1.Grup: Kolon anastomozu yapıp, operasyondan sonra 3. günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidrokspirolin düzeyi ölçümü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

2.Grup: Bir hafta boyunca günde 200 mg/kg curcumin gavaj yoluyla verilip kolon anastomozu yapıldı. Operasyondan sonraki 3 gün curcumin vermeye devam edildi ve operasyondan sonra 3. günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidrokspirolin düzeyi ölçümü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

3.Grup: Kolon anastomozu yapılıp, operasyondan sonra 7. günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ölçümü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

4.Grup: Bir hafta boyunca günde 200 mg/kg curcumin gavaj yoluyla verilip kolon anastomozu yapıldı. Operasyondan sonra ki 7 gün curcumin vermeye devam edildi ve operasyondan sonra 7. günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ölçümü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

Kolon Patlama Basıncı Ölçümü

Postoperatif 3. ve 7. günlerde sakrifiye edilen ratlara eski insizyon hattından relaparotomi yapıldı. Anastomoz hattı bulundu. Çevre dokularla olan yapışıklıklar giderilerek anastomozun sağlam olduğu görüldükten sonra anastomozu 3 cm uzaklıktaki proksimal ve distal kolon kesilerek anastomozu içeren 6 cm'lik bağırsak segmenti rezeke edildi. Bağırsak lümeni içerisine kateter yerleştirildikten sonra her iki uç 3/0 ipek dikiş ile bağlanarak oblitere edildi ve bağırsak lümenine metilen mavisi verildi. Hazırlanan bağırsak segmenti, içi su dolu bir kaba konularak anastomozda kaçak olup olmadığı tespit edildi. Basınç ölçümü için manuel olarak çalışan bir sfigmomanometre katetere bağlandı. İçi sıvı dolu kapta intraluminal basınç hava ile artırıldı. Anastomoz hattından kaçakla beraber hava kabarcığının ve metilen mavisinin görüldüğü andaki değer mmHg cinsinden patlama basıncı olarak kaydedildi (23,30).

Perianastomotik Doku Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü

Yirmi dört saat kurutulduktan sonra 24 saat boyunca hidroklorik asit dijesyonuna tabi tutulan doku örneklerinin sıvı fazı azot gazı altında uçuruldu. Hazırlanan hidrolizattaki açığa çıkan hidroksiprolin kalıntılarının kloramin-T ile verdiği reaksiyon spektrofotometrik olarak değerlendirildi. L-hidroksiprolin ile 10, 25 ve 50 mg/dL standart çözeltileri hazırlandı. Standart çalışmasında elde edilen eğrinin denklemi regresyon analizi ile $y = -0.006 + 0.02x$ olarak hesaplandı. Denklem kullanılarak örneklerdeki hidroksiprolin miktarı hesaplandı. Her bir doku örneğinde tespit edilen hidroksiprolin miktarı dokunun kuru ağırlığına oranlanarak sonuçlar mg/gr kuru doku olarak ifade edildi (68).

Malonil Dialdehit Analizi

Poliansatüre yağ asidlerinin peroksidasyonu ile oluşan son ürünlerden biri olan malonil dialdehit (MDA)'in sıcak ortamda tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu pembe-kırmızı

renkli bileşimin rengi 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına göre plazma MDA düzeyleri analiz edildi (69).

Tüm örneklerde çalışmalar iki kez tekrarlandı. MDA'nın 532 nm'de molar absorpsivitesi kullanılarak MDA konsantrasyonu hesaplandı ve sonuçlar nmol/mL olarak ifade edildi.

Glutasyon Analizi

İndirgenmiş glutasyon (GSH)'un sülfidril grupları bazik ortamda 2,2'-Dinitro-5,5'ditiodibenzoik asid ile sarı renkli bir bileşik oluşturur. Bu bileşimin renginin 412 nm dalga boyundaki şiddeti GSH miktarı ile orantılıdır (70).

Örnekler alındığı gün eritrositler lize edildi ve çöktürücü kullanılarak tam kandaki tüm proteinler uzaklaştırıldı. 2000xg'de, +4°C'de, 10 dk, ardışık iki kere santrifüj edildikten sonra deproteinize berrak süpernatantlar elde edildi. Deproteinize süpernatantlardaki GSH miktarı Ellman reaktifi ile meydana gelen reaksiyon 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tüm örneklerde çalışmalar iki kez tekrarlandı. Standart eğrinin hazırlanması için; 10.93, 21.87, 43.75, 87.5, 175, 350, 700 ve 1400 µM yoğunluklarında GSH çözeltileri kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Regresyon analizi ile saptanan formül kullanılarak örneklerdeki GSH yoğunlukları hesaplandı. Örneklerin hematokrit düzeyleri ile birlikte değerlendirilerek sonuçlar µmol/L/dL/RBC olarak ifade edildi.

GSH kalibrasyon eğrisinin denklemi: $y=0.02884+0.002178x$

Histopatolojik İnceleme

Sakrifiye edilen sıçanlardan alınan kolon segmentleri %10'luk formaldehit ile tespit edildikten sonra hematoxilen-eosin ve kollajen içeriği tespiti için Masson Trikrom boyası ile boyandı. Piyesler patoloji ekibi tarafından enflamatuar hücre (polinükleer ve mononükleer hücre infiltrasyonu), neovaskülarizasyon, fibroblastik aktivite açısından değerlendirildi. İstatistiki açıdan karşılaştırmak için Tablo 2'deki skorlama sistemi kullanıldı (71).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım

gösterenler için gruplar arası kıyaslamalarda varyans analizi ve post-hoc Tamhane ve Bonferroni testi normal dağılım göstermeyenler için ise kıyaslamalarda Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi.

Tablo 2. Histopatolojik skorlama sistemi

	0	1	2	3
PNL	Yok	Seyrek PNL	Küçük PNL kümesi	Büyük PNL kümesi/yaygın infiltrasyon
MNL	Yok	Seyrek MNL	Fokal MNL birikimi	Yaygın infiltrasyon
Neovaskülarizasyon*	Yok	1-10 arası	11-20 arası	20'den fazla
Fibroblastik aktivite	Yok	Seyrek fibroblast	Fokal fibrozis	Yaygın fibrozis

*Her büyük büyültmede saptanan neovaskülarizasyon alanı.
PNL: Polimorfonükleer lökosit; **MNL:** Mononükleer lökosit.

BULGULAR

Anestezi ve cerrahi işleme bağlı deneklerde ölüm olmadı. Sakrifiye edilen deneklerde makroskopik olarak anastomoz kaçağı saptanmadı. Grupların patlama basınç ve doku hidroksprolin konsantrasyonları ve standart sapmaları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Patlama basıncı ve doku hidroksprolin konsantrasyonları (ortalama±SS)

	Grup 1 (n:7) X ± SS	Grup 2 (n:7) X ± SS	Grup 3 (n:7) X ± SS	Grup 4 (n:7) X ± SS	p Değeri*
Patlama Basıncı (mmHg)	56.00±8.25	109.14±9.23 ^a	171.14±8.40 ^{a,b}	263.14±18.48 ^{a,b,c}	0.0001
Hidroksprolin (mg/g kuru doku)	11.65±3.13	13.12±6.86	6.67±1.75 ^d	7.86±1.75	0.015

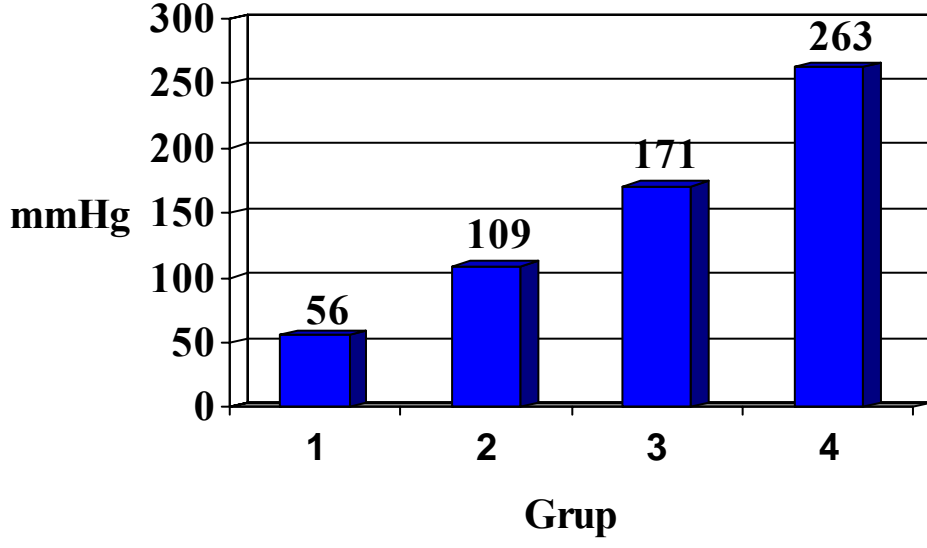
X: Ortalama; SS: Standart sapma. *Tek yönlü ANOVA, p<0.05.

Posthoc Tukey test: ^a) p<0.05; Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b) p<0.05; grup 2 ile karşılaştırıldığında; ^c) p<0.05; grup 3 ile karşılaştırıldığında. Posthoc Dunnett T3 testi: ^d) p<0.05; grup 1 ile karşılaştırıldığında.

Anastomoz patlama basıncı değerleri incelendiğinde; tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (p<0.001). Şekil 15’de grupların ortalama patlama basınçları gösterilmektedir.

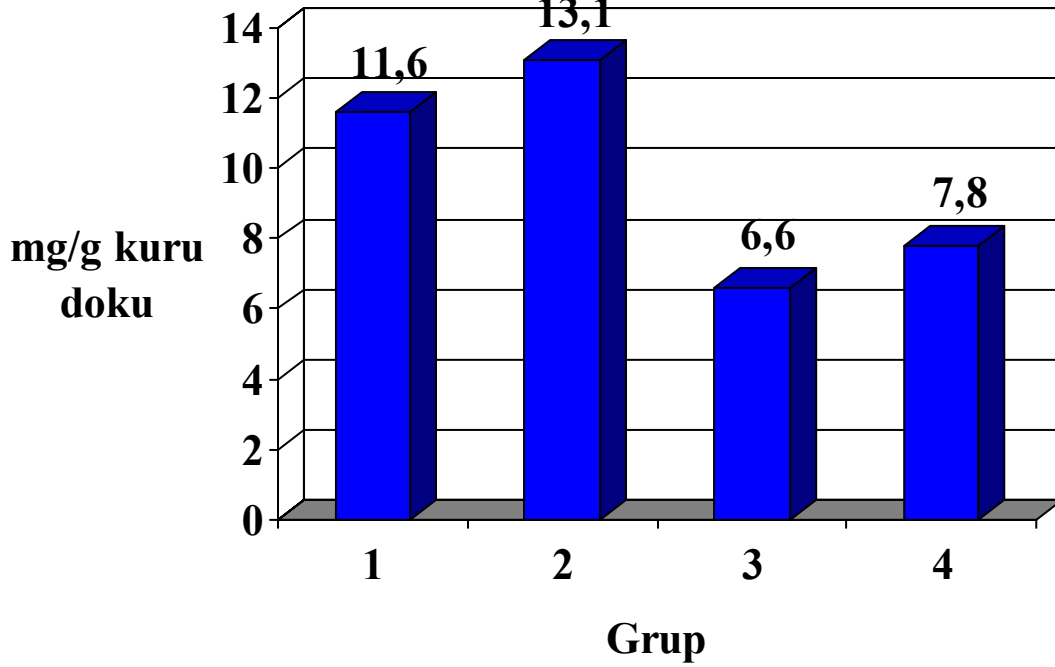
Ortalama doku hidroksprolin değerleri incelendiğinde anlamlı fark yalnızca grup 1 ve 3 arasında bulundu (p<0.05). Curcumin verilen gruplarda hidroksprolin düzeyi kontrol gruplarına göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Şekil 16).

Patlama basıncı



Şekil 15. Grupların patlama basınçları açısından karşılaştırılması

Hidroksiprolin



Şekil 16. Grupların doku hidroksiprolin düzeyleri açısından karşılaştırılması

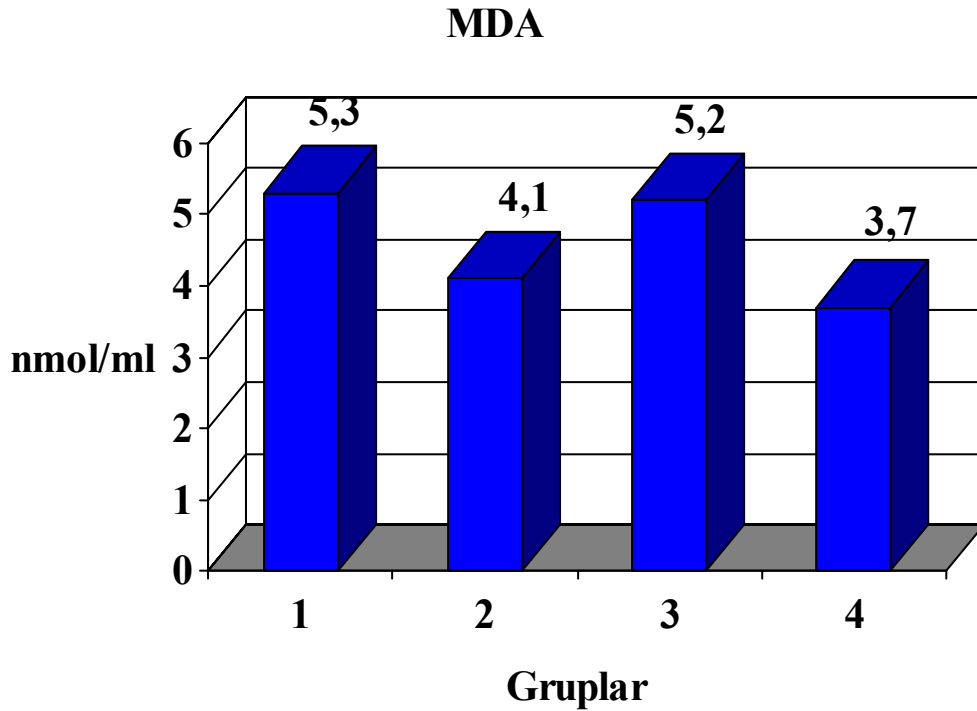
Grupların kan MDA ve GSH konsantrasyonları ve standart sapmaları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Malonil dialdehit düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmasına rağmen ($p < 0.05$) ikili kıyaslamalarda fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 17).

Tablo 4. Kan malonil dialdehit ve glutatyon konsantrasyonları (ortalama \pm SS)

	Grup 1 (n:7) X \pm SS	Grup 2 (n:7) X \pm SS	Grup 3 (n:7) X \pm SS	Grup 4 (n:7) X \pm SS	p Değeri*
MDA (nmol/ml)	5.28 \pm 0.98	4.02 \pm 0.91	5.20 \pm 1.62	3.64 \pm 1.05	0.030
GSH (uM/L/dL RBC)	25.10 \pm 3.19	26.49 \pm 3.71	23.67 \pm 1.70	22.35 \pm 3.69	0.114

MDA: Malonil dialdehit; GSH: Glutatyon. *Tek yönlü ANOVA, $p < 0.05$.

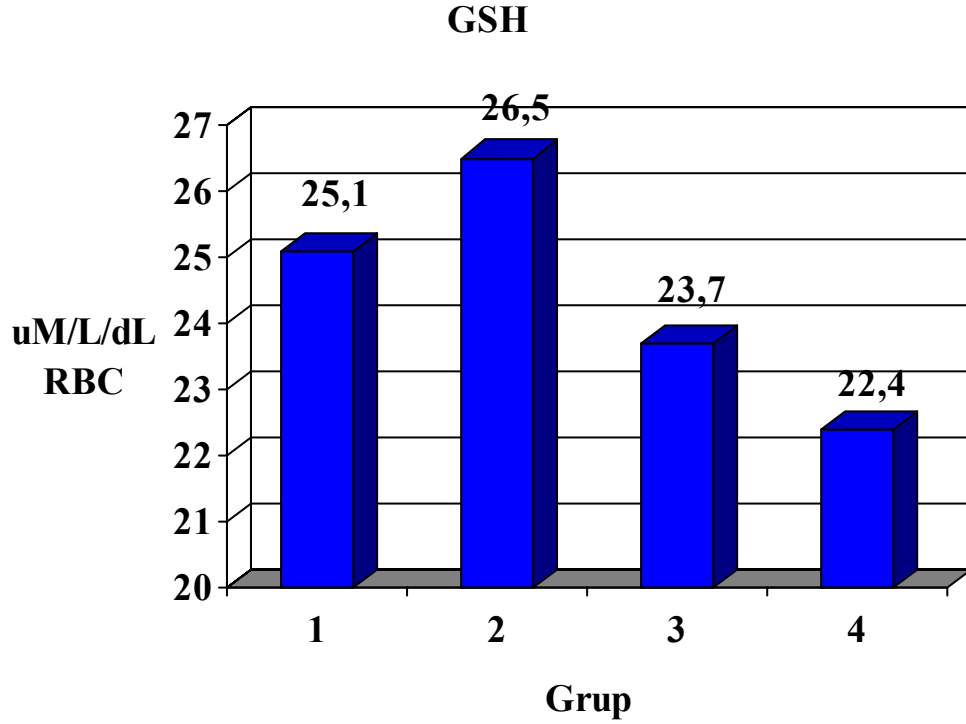


Şekil 17. Grupların kan malonil dialdehit düzeyleri açısından karşılaştırılması

Glutatyon düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). İkili kıyaslamalarda da istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 18).

Çalışmaya alınan deneklerin anastomoz hattındaki polimorfonükleer lökosit düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olup bu fark 1. ile 3. ve 2. ile 3. gruplar arasındadır ($p < 0.05$) (Tablo 5).

Çalışmaya alınan deneklerin anastomoz alanındaki lenfosit infiltrasyon derecelendirmesi bakımından gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıdır. İkili kıyaslamalarda bu fark 1. ile 3. ve 2. ile 3. gruplar arasındadır ($p<0.05$).



Şekil 18. Grupların kan glutatyon düzeyleri açısından karşılaştırılması

Tablo 5. Histopatolojik skorlama değerleri (ortanca; Min-Max)

	Grup 1 Ortanca (Min-Maks)	Grup 2 Ortanca (Min-Maks)	Grup 3 Ortanca (Min-Maks)	Grup 4 Ortanca (Min-Maks)	p Değeri*
PNL	2 (1-2)	1 (1-3)	3 (3-3) ^{a,b}	3 (1-3)	0.001
MNL	2 (1-2)	1 (1-2)	3 (2-3) ^{a,b}	3 (1-3)	0.004
Neovaskülarizasyon	1 (1-2)	1 (1-2)	3 (1-3)	2 (1-2)	0.082
Fibroblastik aktivite	2 (2-3)	1 (1-2)	3 (2-3) ^b	2 (1-3)	0.004

PNL: Polimorfonükleer lökosit; **MNL:** Mononükleer lökosit; **Min:** Minimum; **Maks:** Maksimum

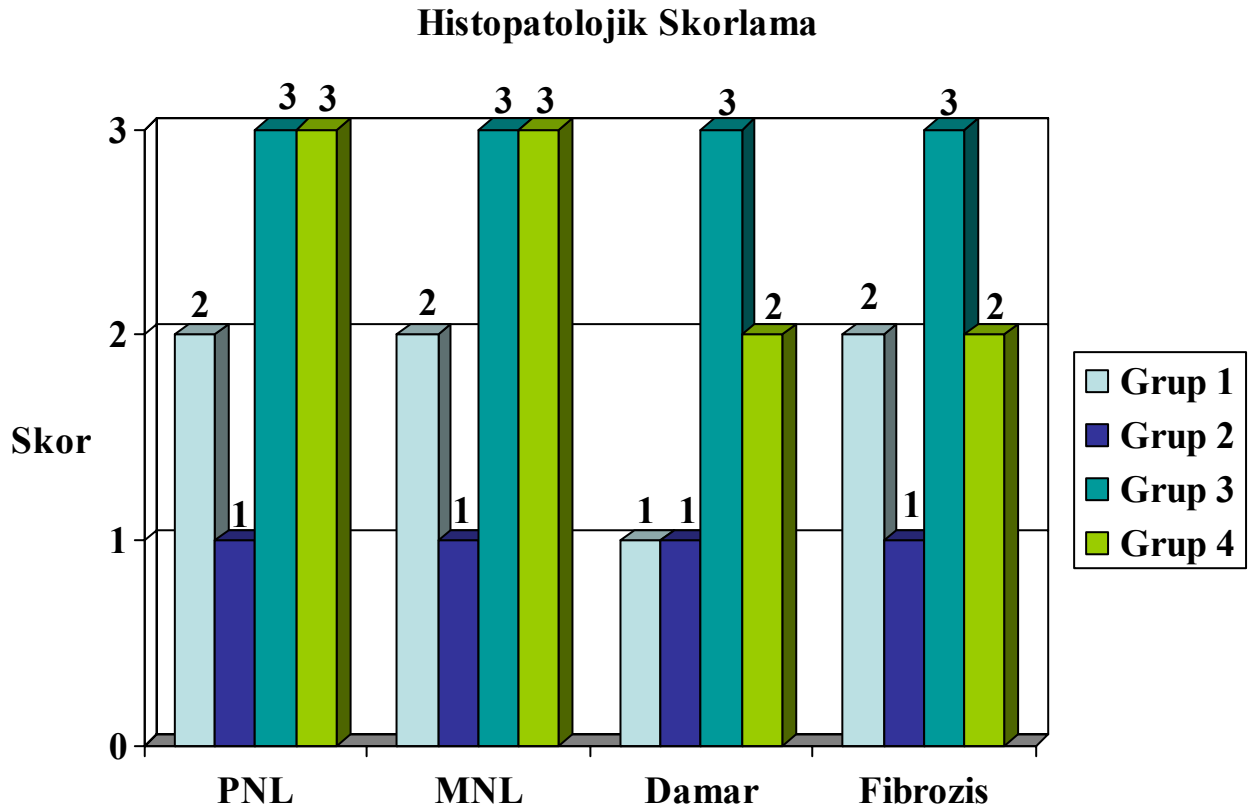
*Kruskal Wallis Varyans Analizi, $p<0.05$.

Mann-Whitney Testi: ^{a)} $p<0.05$; grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^{b)} $p<0.05$; grup 2 ile karşılaştırıldığında.

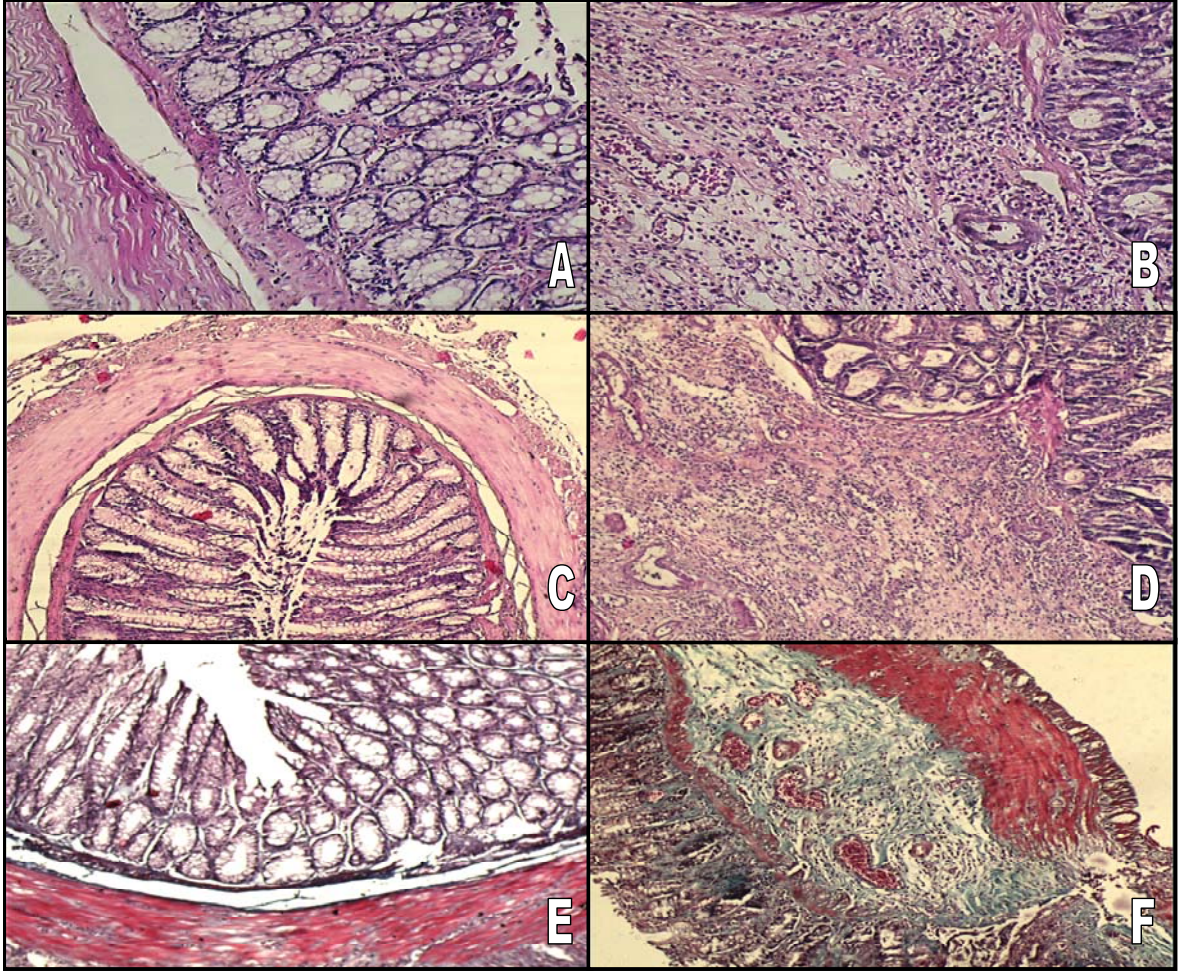
Çalışmaya alınan deneklerin anastomoz hattındaki neovaskülarizasyon derecelendirmesi bakımından gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan deneklerin anastomoz hattındaki fibroblastik aktivite derecelendirmesi bakımından gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıdır. İkili kıyaslamalarda bu fark 2. ile 3. gruplar arasındadır ($p < 0.05$).

İstatistiksel analizden bağımsız olarak histopatolojik genel olarak 7. günde curcumin ve kontrol grubunda 3. güne kıyasla anastomoz bölgesinde daha yoğun enflamasyon, neovaskülarizasyon ve fibroblastik aktivite bulunmaktadır (Şekil 19-20).



Şekil 19. Grupların histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (ortanca skor)



Şekil 20. Anastomoz iyileşmesinin panoramik görünümü: A-3. gün enflamasyon (HE, X100), B-7. gün enflamasyon (HE, X100), C-3. gün neovaskülarizasyon (HE, X50), D-7. gün neovaskülarizasyon (HE, X100), E-3. gün fibroblastik aktivite (Masson Trikrom, X100), F-7. gün fibroblastik aktivite (Masson Trikrom, X100).

TARTIŞMA

Günümüzde sıklıkla uygulanan gastrointestinal ameliyatlardan biri olan kolon ameliyatlarında en sık görülen komplikasyon anastomoz kaçakları olup, yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (72). Kolonun düşük kollajen ihtiva etmesi, yüksek kollajenaz aktivitesi, kollateral dolaşımın az olması ve rektumun ekstraperitoneal kısmında serozanın olmaması gibi anatomik ve biyolojik özelliklerinden dolayı gastrointestinal sistemin diğer bölümleri ile karşılaştırıldığında, yapılan anastomozlarda kaçak oranı daha yüksektir (73). Son yıllarda cerrahi tekniklerde sağlanan gelişmeler nedeniyle anastomoz ayrışması eskiye oranla belirgin olarak daha az görülmesine rağmen halen önemini sürdürmektedir.

Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi birbiri ile bağlantılı hemostaz, enflamasyon, fibroplazi ve olgunlaşma (matürasyon) evrelerini içerir. Bu safhalardan birinde gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır. Anastomozun iyileşmesini etkileyen bir çok lokal ve sistemik faktör vardır. Doku kanlanması, anastomoz hattında gerginlik, mekanik bağırsak temizliği, profilaktik antibiyotik tedavisi, kontaminasyon durumu, seçilen dikiş materyali ve teknik, hasta yaşı, obezite, malnütrisyon, üremi ve steroid kullanılması vb. anastomoz iyileşmesini etkileyen başlıca faktörlerdir (26-28,52).

Curcumin, yemeklerde sarı renk veren baharat olarak kullanılan zerdeçal (hint safranı)'ın içerisinde bulunmaktadır. Tropikal bir bitki olan *Curcuma longa-Zingiberaceae*'nin sarı tozundan üretilir. Toksik özelliği bulunmayan doğal bir maddedir. Curcumin, Hint ve Çin geleneksel tıbbında lokal/topikal ve genel kullanım görmüş cilt, mide-bağırsak hastalıklarıyla yara iyileşmesinde kullanılmıştır (21,57,66).

Curcumin'in biyolojik etkileri üzerine bir çok klinik ve deneysel çalışma yapılmış olup antimikrobal, antioksidan, antienflamatuar, yara iyileştirici, antimutajenik, antikarsinojenik, antimetazatik, angiogenezi düzenleyici etkileri ortaya konulmuştur (21,57,66,67,74-83). Literatürde yara iyileşme modeli üzerinde curcumin ile yapılmış az sayıda deneysel çalışma mevcut olup yara iyileşmesine olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (21,66). Kolon anastomozuda bir çeşit cerrahi yara alanıdır. Pubmed arama motoru ile 1970-2011 yılları arasında yapılan İngilizce literatür taramasında curcumin'in kolon anastomozu üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Curcumin diyetle kolaylıkla alınabilen, kullanımı güvenli olan ve uzakdoğuda klinik kullanımı bulunan bir üründür (81). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü curcumin'in kanser gelişimini önlemede etkinliğini onaylamış ve klinik gelişim planı tanımlamıştır (57). Birkaç yıl içinde curcumin ve bazı kimyasal analoglarının kanseri önlemede ve tedavi etmede önemli bir rol üstleneceği muhtemeldir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar ışığında curcumin'in kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Anastomoz iyileşmesinin niceliksel derecesini tayin etmek amacıyla histolojik, mekanik ve biyokimyasal parametreler kullanılmakla beraber her birinin tek başına değeri sınırlıdır. Mekanik parametreler anastomoz iyileşmesini en güvenilir şekilde yansıtan araçlardır. Bu amaçla, anastomoz patlama basıncı ve gerilme kuvveti sıklıkla uygulanmaktadır. Anastomoz patlama basıncı, artan lümen içi basınca karşı anastomoz bölgesinin direncinin bir göstergesi olup, ameliyat sonrası erken dönemde anastomoz iyileşmesinin değerlendirme yöntemidir (84).

Jiborn ve ark. (85) yapılan kolon anastomozu patlama basıncının 7. günde intakt barsak seviyesine çıktığını ve bu dönemden sonra ölçülen patlama basınçlarının birbirine yakın olacağını bildirmektedirler. Bu nedenle yara iyileşmesinin inflamasyonun devam ettiği ilk 7 gün içerisinde değerlendirilmesinin daha anlamlı olduğunu savunmaktadırlar.

İnan ve ark. (48) nonstroid antienflamatuar ilaç olan etofenamat'ın kolon anastomozu üzerine etkilerini araştırmak amacıyla 32 adet sıçan kullanmışlar ve denekleri dört gruba ayırarak 3. ve 7. günde anastomoz patlama basıncı ölçümleri yapmışlardır. Etofenamat verilen deneklerde 3. ve 7. gün ölçülen anastomoz patlama basınçları ile kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını ve postoperatif dönemde analjezi amacıyla etofenamat'ın anastomozu olumsuz etki yaratmadan kullanılabileceğini bildirmektedirler.

Glutamin ile zenginleştirilmiş diyetin kolon anastomozu yapılmış sıçanlar üzerine etkisi Öztürk (17) tarafından incelenmiş, peroperatif glutaminli diyetle beslenen deneklerde

kontrol grubuna göre postoperatif 3. ve 7. günde anastomoz patlama basınçlarını anlamlı derecede yüksek bulmuştur.

Çalışmamızda curcumin verilen gruplarda kontrol gruplarına göre postoperatif 3. ve 7. günde ortalama anastomoz patlama basıncı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu veriler curcumin'in anastomoz iyileşmesini iyi yönde etkilediğini göstermektedir. Bu veriler curcuminin anastomoz iyileşmesini iyi yönde etkilediğini göstermektedir.

Submukozal kollajen anastomoz sağlamlığını belirleyen önemli faktörlerden birisidir. Kollajen sentezi ve yıkımı arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin bozulması yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Kollajen yıkımı kollajenaz enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Yaralanan kolon ve rektum duvarında kollajenaz enzim aktivitesi gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine kıyasla daha fazladır. Ayrıca kolon ve rektum ameliyatlarında fekal kirlenme olasılığı daha fazladır. Oluşabilecek perianastomotik kontaminasyon, enfeksiyon ve abse formasyonları kollajenolitik aktiviteyi daha da artırır (26,27,52,86). Anastomoz iyileşmesinin ilk birkaç gününde anastomoz bütünlüğü ve dikiş taşıma kapasitesini belirlemekte, kollajenaz önemli bir rol oynar. Yapılan anastomozdan 3 gün sonra kollajenaz aktivitesi belirgin olarak artar ve anastomoz bölgesindeki dikiş taşıma kapasitesi bu süre zarfında %80 kadar azalır (23,87).

Sentezlenen kollajenin moleküler ve yapısal özellikleri kollajenin kalitesini belirler. Anastomoz sağlamlığı için sadece dokudaki kollajen kütlesi değil, aynı zamanda kollajen fibrillerinin kaliteside önemlidir. Kollajen fibrillerine gerilim gücü ve stabilite kazandıran en önemli yapı moleküller arası çapraz bağlardır. Bu çapraz bağların yapısal özellikleriyle ilgili çok az veri mevcut olmakla birlikte bu bağların olumlu ya da olumsuz etkilenmesi anastomoz gücünü etkilemektedir (86-88).

Kollajenin ana maddelerinden biri olan hidroksprolinin doku seviyesinin ölçülmesi, anastomozdaki kollajen sentez miktarını objektif olarak yansıtır. İyileşme düzeyinin belirlenmesi için hidroksprolin düzeyinin tek başına bir parametre olarak kullanılması bazen hatalı sonuçlar verebilir (84,89). Buna rağmen hidroksprolin doku seviyesi, yara iyileşmesi sürecinin iyi bir göstergesidir (71,84). Bu nedenle çalışmamızda anastomoz hattında doku hidroksprolin seviyesi ölçülmüştür.

Çalışmamızda 3. gün doku hidroksprolin ölçüm değerleri curcumin verilen grupta (Grup 2) kontrol grubuna göre (Grup 1) daha yüksek saptandı. Yine 7. gün doku hidroksprolin ölçüm değerleri curcumin verilen grupta (Grup 4) kontrol grubuna göre (Grup 3) daha yüksek idi. Ancak gruplar arasında bu farklar istatistiksel anlamlı değildi.

Sonuç olarak çalışmamızda curcumin'in doku hidroksiprolin ve kollojen kütlesinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadan anastomoz dayanıklılığını artırdığı ortaya çıkmaktadır. Nitekim bir çok çalışmada anastomoz kollajen içeriği ile mekanik parametreler arasında bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum muhtemelen yapılan çalışmaların kollajen kalitesini göz ardı ederek kollajen kütlesi üzerinde odaklanmasına bağlıdır (84,86,89). Ayrıca Güzel ve ark. (90) aspirasyona sekonder oluşturulmuş akciğer fibrozisli ratlarda curcumin etkisini araştırmışlar ve curcumin'in doku hidroksiprolin artışında azalmaya neden olduğu ve fibrozisi azaltıcı etkisi bulunduğunu bildirmişlerdir.

Histopatolojik inceleme yara iyileşmesinin subjektif bir değerlendirme metodudur. Yara iyileşmesinin son durumunu belirlemede, özellikle de belirli hücre tiplerinin yaraya infiltrasyonunun takibinde faydalı olabilmektedir (91).

Uzer'in (21) yaptığı çalışmada sıçanlarda kas içi uygulanan curcumin'in flep iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Uzer çalışmasının postoperatif 7. günde; enflamatuvar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon, fibroblast ve kolajen yoğunluğundan oluşan histopatolojik parametreleri kullanmıştır. Curcumin grubunda kontrol grubuna göre polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun düşük, neovaskülarizasyon ve kollajen yoğunluğunun ise daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca fibroblast ve lenfosit yoğunluğunun her iki grup için de birbirine yakın olduğunu saptamıştır.

Kisli ve ark. (71) tarafından ginkgo biloba ekstresinin kolon anastomozu üzerine etkisi incelenmiş ve deney gruplarında doku hidroksiprolin düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmasına rağmen patlama basınçlarında aynı sonuca ulaşamamıştır. Histopatolojik incelemede postoperatif 3. günde enflamatuvar hücre, neovaskülarizasyon ve fibroblastik aktivite yönünden bir fark olmadığını; postoperatif 7. günde ise neovaskülarizasyon ve fibroblastik aktivitenin deney grubunda daha yüksek olduğunu bildirmektedirler.

Çalışmamızda da kolon anastomozunun histopatolojik değerlendirilmesi amacıyla; hücresel infiltrasyon, neovaskülarizasyon ve fibroblastik aktiviteden oluşan bir skora sistemi kullanıldı (71). Polimorfonükler ve mononükler hücre infiltrasyonuna bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Ancak bu farkın grup 3 ile grup 1 ve 2 arasında olması nedeniyle curcumin etkisinden çok 7. günde inflamasyonun 3. güne göre daha yoğun hücresel birikim oluşturmasına bağlandı. Özellikle 3. gündeki hücresel yoğunluğun literatürle uyumlu şekilde daha az olduğu ancak farkın istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü.

Curcumin'in tümör dokusunda anjiogenezi inhibe ettiği, yara dokusunda ise neovaskülarizasyonu artırdığı bildirilmektedir (57,81,82). Arbiser ve ark. (92) tarafından

yapılan çalışmada curcumin'in fare korneasında temel fibroblast büyüme faktörü uyarısı ile neovaskularizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Shim ve ark. (93) curcumin'in tümör invazyonu ve anjiogenezisinde anahtar rol oynayan membran bağımlı CD-13/aminopeptidaz N'ye bağlanarak geri dönüşümsüz olarak aktivitesini inhibe ettiğini gözlemişlerdir. Dorai ve ark. (94)' da curcumin'in prostat kanser hücrelerinin anjiogenezisini in vivo inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda curcumin'in neovaskularizasyon üzerine etkisi histopatolojik skorlama ile görülmemiş olup, gruplar arası anlamlı değişiklik bulunmamaktadır.

Jagetia ve Rajanikant (66) İsveç albino farelerinin vücutlarının yarısını multiple fraksiyone dozlarda irradiye ederek yara iyileşmesine bakmış, radyasyon maruziyeti sonrası 4, 8, 12.inci günlerde incelenen hayvanlarda doza bağımlı yara kontraksiyonları ve yara iyileşmeleri değerlendirmiştir. Tedavi öncesi uygulanan curcumin'in yara kontraksiyonunda belirgin artış ile ortalama yara iyileşme zamanını kısalttığını göstermiştir. Curcumin tedavisi ile yara biopsilerinde ise kollajen birikimleri, fibroblast ve vasküler yoğunluklarda da artış saptanmıştır. Punithavathi ve ark. (95) ise bleomisin ile oluşturulmuş akciğer fibrozisi üzerine curcumin etkisini araştırmışlar; curcumin verilen deneklerde akciğer fibrozisinin belirgin azaldığını ve curcumin'in antifibrotik olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda anastomoz hattında fibroblastik aktivite yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptadık. İkili kıyaslamalara bakıldığında bu farkın curcumin verilmeden 7. günde sakrifiye edilen grup 3'te curcumin verilerek 3. günde sakrifiye edilen grup 2'ye göre belirgin derecede daha fazla fibroblast ve kollajen birikimi olmasından kaynaklandığı anlaşıldı.

Fizyolojik koşullarda, organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Serbest radikallerin artması veya antioksidanların azalması sonucu serbest radikallerle antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese ve oksidatif hasara neden olmakta ve yara iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir.

Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan MDA uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyomoleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlara yol açmaktadır. Glutasyon vücudun birçok hücresinde bulunan ve hücrenin fonksiyonel proteinlerini oksidan ajanlara karşı koruyan bir tripeptittir.

Manikandan ve ark. (96) sıçan gözünde selenit ile oksidatif stres ve katarak formasyonu oluşturarak curcumin etkisini incelemişlerdir. Deneklerde süperoksit dismutaz, lipid peroksidaz, glutasyon redüktaz, vitamin C, vitamin E, GSH ve MDA değerlerine bakılmış ve curcumin verilen deneklerde anlamlı derecede antioksidanların yüksek olduğu,

oksidanların ise düşük bulunduğunu ve curcumin'in katarak oluşumunu azalttığı bildirilmektedir.

Kavaklı ve ark. (59) tarafından sıçanlarda spinal kord yaralanmasında curcumin'in antioksidan etki yoluyla faydası araştırılmıştır. Yirmi dört adet Wistar albino sıçan 3 gruba ayrılıp spinal kord yaralanması modeli gerçekleştirilmiş ve serum süperoksit dismutaz ve malondialdehit düzeyleri belirlenmiştir. Curcumin grubunda süperoksit dismutaz düzeyi kontrol grubundan daha yüksek, MDA düzeyi daha düşük saptamışlar ve curcumin'in etkin biçimde oksidatif hasara karşı spinal kord dokularını koruduğunu göstermişlerdir.

Manikandan ve ark. (96) ile Kavaklı ve ark. (59) curcuminin süperoksit anyon, nitrojen dioksit ve hidroksil radikalleri başta olmak üzere birçok reaktif oksijen radikallerinin atımını kolaylaştırdığını, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini ve oksidanlara bağlı hücrel hasar oluşumunu azalttığını bildirmektedirler.

Güzel ve ark. (90) deneysel olarak oluşturulmuş aspirasyona bağlı akciğer hasarı modelinde curcumin'in aspirasyon sonucu artmış MDA düzeyini azalttığını göstermişler ve antioksidan özelliğe sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da kan MDA, GSH düzeyleri ölçüldü ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu durum curcumin'in anastomoz hattındaki olumlu etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; mekanik parametreler değerlendirildiğinde, gavaj yoluyla uygulanan curcumin, distal kolon segmentinde yapılan anastomozun iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. Ancak bunu hangi mekanizma veya mekanizmalar yoluyla yaptığı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Kolon anastomozu yapılan ratlarda, anastomoz yara iyileşmesi üzerine gavaj yoluyla curcumin uygulamasının postoperatif 3. ve 7. günde etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmadan aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

1. Preoperatif ve postoperatif curcumin tedavisi yapıp, postoperatif 3. ve 7. günlerde sakrifiye edilen gruplarda, kontrol gruplarına kıyasla anastomoz patlama basınçlarının istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu.
2. Histopatolojik incelemede 7. günde anastomoz hattında granülasyon dokusunun ve fibroblastik aktivitenin belirginleştiği ve inflamasyonun kronikleşmeye yüz tuttuğu saptandı.
3. Curcumin tedavisinin deneysel kolon anastomozunda patlama basıncını artırarak olumlu yönde etkilediği görülmektedir. Curcumin'in bu olumlu etkiyi kollajen kütlesinde anlamlı değişiklik yapmadan ve antioksidan özelliğinden bağımsız bir şekilde yaptığı kanaatindeyiz.

ÖZET

Kolon anastomoz kaçakları cerrahide önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Bu çalışmamızda amacımız curcumin'in sıçanlarda kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkisini incelemektir.

Çalışma Trakya Üniveritesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Biriminde yapıldı. 28 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı (n:7). Tüm gruplara distal colon anastomozu yapıldı. Grup 1 ve 2'ye postop 3. gün, grup 3 ve 4'e postop 7. gün; anastomoz patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksprolin düzeyi, kan glutatyon, malonil dialdehit düzeyi ve perianastomotik doku histopatolojik değerlendirme skorlarına bakıldı. Grup 2 ve 4'e 1 hafta boyunca orogastrik tüp ile oral 200 mg/kg/gün curcumin verildikten sonra anastomoz yapıldı. Patlama basınçları curcumin verilen gruplarda verilmeyen gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Perianastomotik doku hidroksprolin, kan glutatyon, malonildialdehit düzeyi ve perianastomotik doku histopatolojik değerlendirme skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak curcumin verilen gruplardaki anastomoz patlama basınçlarındaki artışlar curcumin'in kolon anastomozu iyileşmesine katkısı olabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Anastomoz, kolon, yara iyileşmesi

THE EFFECT OF CURCUMIN ON THE HEALING OF COLONIC ANASTOMOSIS IN RATS

SUMMARY

Leakage of colonic anastomosis is an important factor for mortality and morbidity in surgery. In this article, we investigate the effect of curcumin on the healing of colonic anastomosis in rats.

The study was carried out at Trakya University Experimental Research Center. Sprague-Dawley rats were used in this study. The rats were divided into 4 groups (n:7). The distal colon was anastomosed in the each groups. Anastomosis bursting pressure, the level of perianastomotic tissue hydroxiprolin, the level of blood glutathione and malonyl dialdehyde, and the score of histopathological evaluation of perianastomotic tissue were measured on the postoperative 3rd day in the group 1 and 2, on the postoperative 7th day in the group 3 and 4. The colon was anastomosed after 1 week of oral 200 mg/kg/day curcumin administration via orogastric tube in the group 2 and 4. Bursting pressures were significantly higher in the groups that the curcumin was given than the groups that was not given ($p<0.05$). There was no significant difference between the groups according to the level of perianastomotic tissue hydroxiprolin, the level of blood glutathione and malonyl dialdehyde, and the score of histopathological evaluation of perianastomotic tissue.

As a result, bursting pressures of anastomosis improved at the groups that curcumin were given, so we concluded that curcumin may have a contribution on the healing of colonic anastomosis.

Key words: Anastomosis, colon, wound healing

KAYNAKLAR

1. Ho YH, Ashour MA. Techniques for colorectal anastomosis. *World J Gastroenterol* 2010;16(13):1610-21.
2. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:105-13.
3. Moran M, Ozmen MM, Duzgun AP, Gok R, Renda N, Seckin S et al. The effect of erythropoietin on healing of obstructive vs nonobstructive left colonic anastomosis: an experimental study. *World J Emerg Surg* 2007;15:2-13.
4. Ghitulescu GA, Morin N, Jetty P, Belliveau P. Revisiting the biofragmentable anastomotic ring: is it safe in colonic surgery? *Can J Surg* 2003;46(2):92-8.
5. Z'graggen K, Maurer CA, Birrer S, Giachino D, Kern B, Büchler MW. A new surgical concept for rectal replacement after low anterior resection: the transverse coloplasty pouch. *Ann Surg* 2001;234(6):780-5; discussion 785-7.
6. Aysan E, Bektas H, Ersoz F, Sari S, Kaygusuz A. A novel colonic anastomosis technique involving fixed polyglycolic acid mesh. *Int J Clin Exp Med* 2010;3(4):341-6.
7. Goriainov V, Miles AJ. Anastomotic leak rate and outcome for laparoscopic intracorporeal stapled anastomosis. *J Minim Access Surg* 2010;6(1):6-10.
8. Chen S, Yang B, He JH, Zhang YC, Lai DM. Randomized trial on the application of biofragmentable anastomosis ring in intestinal anastomosis. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(15):1755-8.
9. Ekmektzoglou KA, Zografos GC, Kourkoulis SK, Dontas IA, Giannopoulos PK, Marinou KA et al. Mechanical behavior of colonic anastomosis in experimental settings as a measure of wound repair and tissue integrity. *World J Gastroenterol* 2006;12(35):5668-73.
10. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009;14(2):141-53.

11. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci* 2004;87:44-53.
12. Eray İC. Deneysel kolit modeli üzerine glutamin, N-asetil sistein ve intrarektal metotreksatın etkilerinin incelenmesi (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
13. Ethridge RT, Leong M, Phillips LG. Wound healing. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(Eds). *Sabiston Textbook of Surgery*. 18th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008. p.191-216.
14. Mentş B, İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdarođlu K, Akçal T, Buđra D (Editör). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları'nda*. İstanbul; 2004. s 31-7.
15. Skandalakis EJ. Colon and rectum. In: Skandalakis EJ (Eds). *Surgical anatomy and technique*. New York: Hamilton printing; 1995. (13) p.401-70.
16. Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon. In: Zuideman GD, Yeo JC (Eds). *Shackelford's Surgery of the alimentary Tract*. 5th ed.Vol:4. Philadelphia: Saunders; 2002. p.3-16.
17. Öztürk ME. Preoperatif alanin-glutaminden zenginleştirilmiş diyetin elektif kolon anastomozu üzerine etkileri (tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
18. Schilling JA. Wound Healing. *Surg Clin North Am* 1976;56(4):859-74.
19. Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum III IL, Graham MF, Crossland MC. Yara bakımı ve yara iyileşmesi (çeviri: Can Z). Geçim İE (Editör). *Cerrahinin ilkeleri' de*. Ankara: Antıp; 2004. s.269-301
20. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plas Surg* 1990;17:463-72.
21. Uzer N. Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcumin kullanımının etkilerinin araştırılması (tez). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
22. Erbil Y. Yara iyileşmesi. Kalaycı G (Editör). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Genel Cerrahi'de Cilt-1. İ. Ü Konu 4. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.51-60.
23. Senger AS. İskemik kolon anastomoz iyileşmesinde pentoksifilin ve vinpocetin' in etkileri (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
24. Dinçel O. Kolon anastomozlarının polipropilen meş ile sarılmasının anastomoz güvenliği üzerindeki etkisi (tez). İstanbul: İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi; 2007.
25. Gustafson GT. Ecology of wound healing in the oral cavity. *Scand J Heamatol* 1984;40:393-409.
26. Kılıçoğlu B, Kılıçoğlu SS, Göçen VC. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. S. D. Ü. Tıp Fak Derg 2005;12(1):67-76.
27. Thorntorn FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77:549-73.

28. Mast BA. Healing in other tissues. *Surg Clin North Am* 1997;77(3):529-47.
29. Oxlund H, Christensen H, Seyer-Hansen M, Andreassen TT. Collagen deposition and mechanical strength of colon anastomoses and skin incisional wounds of rats. *J Surg Res* 1996;66(1):25-30.
30. Emeksiz S. Kolon anastomozlarının iyileşmesine hiperbarik oksijen tedavisinin etkisi (tez). Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi; 1999.
31. Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J et al. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2008;55(86-87):1562-7.
32. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg* 2004;240:1074-85.
33. Cömert M, Taner İF, Tekin E. The Effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomoses in rats with obstructive jaundice. *Surg Today* 2000;30:896-902.
34. Gude RP, Binda MM, Boquete AL, Bonfil RD. Inhibition of endotelial cell proliferation and tumor- induced angiogenesis by pentoxifylline. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:625-30.
35. Portillo G, Franklin ME Jr. Clinical results using bioabsorbable staple-line reinforcement for circular stapler in colorectal surgery: a multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20(4):323-7.
36. Goligher JC, Lee PW, Simpkins KC, Lintott DJ. A controlled comparison one- and two-layer techniques of suture for high and low colorectal anastomoses. *Br J Surg* 1977;64(9):609-14.
37. Getzen LC. Clinical use of everted intestinal anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1996;123:1027-36.
38. Abramowitz HB, Butcher HJ. Everting and inverting anastomoses. An experimental study of comparative safety. *Am J Surg* 1971;121:52-6.
39. Braskén P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl* 1991;(566):1-51.
40. Yesilkaya Y, Soyhan N, Bengisu N, Sen M, Aritas Y. The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985;72(12):987-9.
41. La Calle JP, Sole JM, Pey GC, Garcia GP. Rotated intestinal anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:662-6.
42. Chung RS. Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. *Ann Surg* 1987;206:335-9.
43. Hogstrom H, Haglund J, Zederfeldt B. Tension leads to increased neutrophil accumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 1990;107:215-9.

44. Shikata J, Shida T. Effects of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. *J Surg Res* 1986;40:105-11.
45. Nasirkhan MU, Abir F, Longo W, Kozol R. Anastomotic disruption after large bowel resection. *World J Gastroenterol* 2006;12(16):2497-504.
46. Biert J, Seifert WF, De Man B. Combined preoperative irradiation and local hypertermia delays early healing of experimental colonic anastomoses. *Arch Surg* 1996;131:1037-42.
47. Ahrendt GM, Tantry US, Barbul A. Intraabdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. *Am J Surg* 1996;171:102-7.
48. İnan A, Surgit O, Sen M, Akpınar A, Bozer M. Etofenamate and anastomoses of the colon in rats. *Turk J Med Sci* 2009;39(5):713-8.
49. Ozel L, Ozel MS, Toros AB, Kara M, Ozkan KS, Tellioglu G et al. Effect of early preoperative 5-fluorouracil on the integrity of colonic anastomoses in rats. *World J Gastroenterol* 2009;15(33):4156-62.
50. Blouhos K, Pramateftakis MG, Tsachalis T, Kanellos D, Zaraboukas T, Koliakos G et al. The integrity of colonic anastomoses following the intraperitoneal administration of oxaliplatin. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(7):835-41.
51. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(3):299-303.
52. Engin A. Yara iyileşmesi. Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi'* de 3.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.320-28.
53. Nóbrega NL, Biondo-Simões Mde L, Barczak D, Ioshii SO. Effects of hyperglycemia and aging in angiogenesis and reepithelization of colonic anastomoses in rats. *Acta Cir Bras* 2007;22(Suppl 1):2-7.
54. Machado JL, Ortolan EV, Spadella CT. Anastomotic healing in ileum and colon of alloxan-induced diabetic rats. *Acta Cir Bras* 2009;24(1):57-61.
55. Yarimkaya A, Apaydin B, Unal E, Karabicak I, Aydogan F, Uslu E et al. Effects of recombinant human growth hormone and nandrolone phenylpropionate on the healing of ischemic colon anastomosis in rats. *Dis Colon Rectum* 2003;46(12):1690-7.
56. Sakallioğlu AE, Yagmurlu A, Dindar H, Hasirci N, Renda N, Deveci MS. Sustained local application of low-dose epidermal growth factor on steroid-inhibited colonic wound healing. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):591-5.
57. Akpolat M, Tarladaçalışır YT, Uz YH, Metin MS, Kızılay G. Kanser Tedavisinde Curcuminin Yeri. *Yeni Tıp Dergisi* 2010;27:142-7.
58. Kürkçü E. Deneysel olarak oluşturulmuş meme tümörlerinde curcumin'in arginaz enzim aktivitesi, ornitin ve nitrik oksit düzeylerine etkisi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008.
59. Kavaklı HS, Koca C, Alıcı O. Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011;17(1):14-8.

60. Kulkarni SK, Dhir A. An overview of curcumin in neurological disorders. *Indian J Pharm Sci* 2010;72(2):149-54.
61. Prakash P, Misra A, Surin WR, Jain M, Bhatta RS, Pal R et al. Anti-platelet effects of Curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. *Thromb Res* In press 2010.
62. Majithiya JB, Balaraman R. Time-dependent changes in antioxidant enzymes and vascular reactivity of aorta in streptozotocin-induced diabetic rats treated with curcumin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:697-705.
63. Sharma RA. Translational medicine: targetting cyclooxygenase isozymes to prevent cancer. *Quart J Med* 2002;95:267-73.
64. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta-1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors* 2002;16(1-2):29-43.
65. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen* 1998;6(2):167-77.
66. Jagetia GC, Rajanikant GK. Curcumin treatment enhances the repair and regeneration of wounds in mice exposed to hemibody gamma-irradiation. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(2):515-28.
67. Robinson TP, Ehlers T, Hubbard IR, Bai X, Arbiser JL, Goldsmith DJ et al. Design, synthesis, and biological evaluation of angiogenesis inhibitors: aromatic enone and dienone analogues of curcumin. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13(1):115-7.
68. Switzer BR, Summer GK. Improved method for hydroxyproline analysis in tissue hydrolyzates. *Anal Biochem* 1971;39(2):487-91.
69. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-8.
70. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968;25(1):192-205.
71. Kisli E, Ozdemir H, Kösem M, Sürer H, Ciftçi A, Kanter M. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the healing of left colonic anastomoses in rat. *World J Surg* 2007;31(8):1652-7.
72. Phillips BR, Harris LJ, Maxwell PJ, Isenberg GA, Goldstein SD. Anastomotic leak rate after low anterior resection for rectal cancer after chemoradiation therapy. *Am Surg* 2010;76(8):869-71.
73. Kılıç Y, Avar B, Kamalı S, Güven H, Sungur F. Kolon anastomozlarında stapler ve el dikiş tekniklerinin kısa süreli komplikasyonlar açısından karşılaştırılması. *Kolon Rektum Hast Derg* 1991;1:45-50.
74. Singh RK, Rai D, Yadav D, Bhargava A, Balzarini J, De Clercq E. Synthesis, antibacterial and antiviral properties of curcumin bioconjugates bearing dipeptide, fatty acids and folic acid. *Eur J Med Chem* 2010;45(3):1078-86.

75. Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2010;16(48):6035-43.
76. Ciftci O, Ozdemir I, Tanyildizi S, Yildiz S, Oguzturk H. Antioxidative effects of curcumin, β -myrcene and 1,8-cineole against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in rats liver. *Toxicol Ind Health* In press 2011.
77. Kaewkroek K, Wattanapiromsakul C, Tewtrakul S. Anti-inflammatory mechanisms of compounds from *Curcuma mangga* rhizomes using RAW264.7 macrophage cells. *Nat Prod Commun* 2010;5(10):1547-50.
78. Murphy EA, Davis JM, McClellan JL, Gordon BT, Carmichael MD. Curcumin's effect on intestinal inflammation and tumorigenesis in the Apc(Min/+) mouse. *J Interferon Cytokine Res* In press 2010.
79. Rangunathan I, Panneerselvam N. Antimutagenic potential of curcumin on chromosomal aberrations in *Allium cepa*. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8(7):470-5.
80. Tiwari H, Rao MV. Curcumin supplementation protects from genotoxic effects of arsenic and fluoride. *Food Chem Toxicol* 2010;48(5):1234-8.
81. Agrawal DK, Mishra PK. Curcumin and its analogues: potential anticancer agents. *Med Res Rev* 2010;30(5):818-60.
82. Alaikov T, Konstantinov SM, Tzanova T, Dinev K, Topashka-Ancheva M, Berger MR. Antineoplastic and anticlastogenic properties of curcumin. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1095:355-70.
83. Liu Z, Yu Y, Li X, Ross CA, Smith WW. Curcumin protects against A53T alpha-synuclein-induced toxicity in a PC12 inducible cell model for Parkinsonism. *Pharmacol Res* In press 2011.
84. Hendriks T, Walter J, Mastboom B. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990;33(10):891-901.
85. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses. III. Collagen metabolism in the colon after left colon resection. *Am J Surg* 1980;139(3):398-405.
86. Küçükkartallar T, Tekin A, Belviranlı M, Aksoy F, Vatansev C. Eritropoetin kemoterapi uygulanan ratlarda kolon anastomozlarının iyileşmesi üzerine etkisi. *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2007;3:131-8.
87. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on colonic anastomotic healing in rats. *J Gastrointest Surg* 2001;5:303-11
88. Gökpınar İ, Gürleyik E, Pehlivan M, Özcan Ö, Özyayın İ, Aslaner A et al. Erken enteral ve glutaminli enteral beslenmenin kolon anastomoz iyileşmesine etkisi: Deneysel çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006;12(1):17-21.
89. Bucknall TE. The effect of local infection upon wound healing: An experimental study. *Br J Surg* 1980;67(12):851-5.

90. Guzel A, Kanter M, Aksu B, Basaran UN, Yalcin O, Guzel A et al. Preventive effects of curcumin on different aspiration material-induced lung injury in rats. *Pediatr Surg Int* 2009;25(1):83-92.
91. Hesp WL, Hendriks T, Schillings PH, Lubbers EJ, de Boer HH. Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomosis. *Br J Exp Pathol* 1985;66:511-538.
92. Arbiser JL, Klauber N, Rohan R, van Leeuwen R, Huang MT, Fisher C et al. Curcumin is an in vivo inhibitor of angiogenesis. *Mol Med* 1998;4:376-83.
93. Shim JS, Kim JH, Cho HY, Yum YN, Kim SH, Park HJ et al. Irreversible inhibition of CD13/aminopeptidase N by the antiangiogenic agent curcumin. *Chem Biol* 2003;10:695-704.
94. Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. II. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptor and depletes the protein. *Mol Urol* 2000;4:1-6.
95. Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Br J Pharmacol* 2000;131(2):169-72.
96. Manikandan R, Thiagarajan R, Beulaja S, Sudhandiran G, Arumugam M. Effect of curcumin on selenite-induced cataractogenesis in Wistar rat pups. *Curr Eye Res* 2010;35(2):122-9.

EKLER

Ek 1

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ


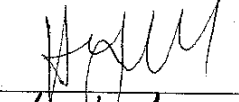
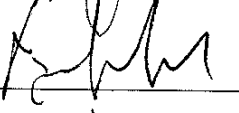
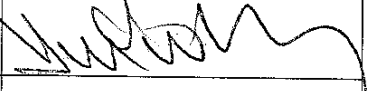

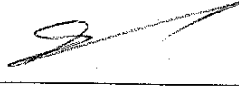
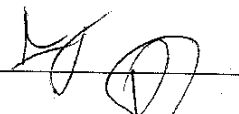
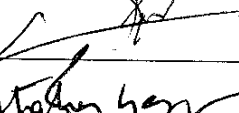
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 4

Karar Tarihi:30.03.2009

KARAR NO: 2009/04.09

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Yard.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER'in yaptığı Arş.Gör. Arş.Gör.Dr.Mehmet Ali YAĞCI'nın uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHDYEK- 2009/033 protokol nolu "Ratlarda curcuminin kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırılması." başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAS Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input checked="" type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	