



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2023; 37 (1): 60 - 65
http://www.fusabil.org

Tansel SAPMAZ ^{1, a}
Kübra BAŞOL ^{2, b}
Kübra ŞEVGİN ^{3, c}
Sude TOPKARAOĞLU ^{1, d}

¹ Sağlık Bilimleri
Üniversitesi,
Hamidiye Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
İstanbul, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri
Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri
Enstitüsü,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
İstanbul, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri
Üniversitesi,
Hamidiye Uluslararası Tıp
Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
İstanbul, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-7820-5837

^b ORCID: 0000-0002-3533-5260

^c ORCID: 0000-0001-8250-8227

^d ORCID: 0000-0002-7680-7156

Geliş Tarihi : 01.11.2022
Kabul Tarihi : 16.01.2023

Yazışma Adresi Correspondence

Tansel SAPMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
İstanbul - TÜRKİYE

sapmaz.tansel@gmail.com

Ratlarda Over Transplantasyonunda Gallik Asit ve Kurkuminin Akciğer Histolojisi Üzerindeki Etkileri

Amaç: Bu çalışmanın amacı ratlarda oluşturulan deneysel otolog intraperitoneal over transplantasyonunda gelişen iskemi hasarında gallik asit (GA) ve kurkuminin (KUR) akciğer üzerindeki etkilerini histopatolojik olarak incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 11-12 haftalık 42 adet Sprague Dawley cinsi dişi rat 6 gruba (n=7) ayrıldı. Kontrol grubunda (Grup 1), sadece abdomen açılıp, gözlenip geri kapatılırken, Grup 2'de over transplantasyonu yapıldı. Grup 3, 4, 5 ve 6'ya over transplantasyonundan 1 gün önce ve transplantasyondan sonra 14 gün boyunca oral gavaj yoluyla, sırasıyla mısır yağı (MY) (0.5ml/gün), KUR (100mg/kg/gün), GA (20mg/kg/gün), birlikte GA ve KUR (sırasıyla 20mg/kg/gün ve 100mg/kg/gün) verildi. Postoperatif 14. günde hayvanlar sakrifiye edildi. Akciğer dokuları ışık mikroskopik olarak incelendi.

Bulgular: GA ve KUR tekli ve kombine tedavisinin, over transplantasyonu ile gelişen iskeminin akciğerlerdeki intraalveolar ve intravasküler mononükleer lökosit infiltrasyonu, hemoraji ve nekroz oluşumunu azalttığı histopatolojik olarak gözlemlendi. Grup 2 ve Grup 3'te, mast hücrelerinin (MH) sayısı Grup 1'e göre anlamlı derecede artmıştır (p<0.000). Grup 6'da MH sayısındaki azalma Grup 2 (p<0.021) ve Grup 3'e (p<0.006) göre anlamlı idi. Ayrıca Grup 4'teki MH sayısındaki artış Grup 1'e göre anlamlı idi (p<0.018).

Sonuç: GA ve KUR birlikte kullanımı sinerjik bir etki oluşturarak over transplantasyon sonucu iskemiye bağlı olarak gelişen akciğer hasarının patolojik bulgularını anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi. GA ve KUR birlikte kullanımı, ayrı kullanımlarından daha fazla koruyucu ve tedavi edici etkiye sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, over transplantasyonu, iskemi-reperfüzyon, gallik asit, kurkumin

The Effects of Gallic Acid and Curcumin on Lung Histology During Ovarian Transplantation in Rats

Objective: The aim of this study is to histopathologically examine the effects of gallic acid (GA) and curcumin (CUR) on the lung in ischemia damage developed in experimental autologous intraperitoneal ovarian transplantation in rats.

Materials and Methods: 11-12 weeks old, 42 Sprague Dawley female rats were divided into 6 groups (n=7). In the control group (Group 1), only the abdomen was opened, observed and sutured, while in Group 2, ovarian transplantation was performed. Groups 3, 4, 5, and 6 were given corn oil (CO) (0.5ml/day), CUR (100mg/kg/day), GA (20mg/kg/day) and GA and CUR (20mg/kg/day and 100mg/kg/day, respectively) were given by oral gavage 1 day before and 14 days after ovarian transplantation, respectively. Animals were sacrificed on the 14th postoperative day. Lung tissues were examined light microscopically.

Results: It was observed histopathologically that GA and CUR single and combined treatment reduced intraalveolar and intravascular mononuclear leukocyte infiltration, hemorrhage and necrosis developed by ischemia in lungs during ovarian transplantation. In Group 2 and Group 3, the number of mast cells (MC) was significantly increased compared to Group 1 (p<0.000). The decrease in the number of MCs in Group 6 was significant compared to Group 2 (p<0.021) and Group 3 (p<0.006). In addition, the increase in the number of MCs in Group 4 was significant compared to Group 1 (p<0.018).

Conclusion: It was observed that the combined use of GA and CUR created a synergistic effect and significantly reduced the pathological findings of lung damage due to ischemia as a result of ovarian transplantation. The combined use of GA and CUR may have more protective and therapeutic effects than its separate use.

Key Words: Lung, ovary transplantation, ischemia-reperfusion, gallic acid, curcumin

Giriş

Onkolojik tanı ve tedavilerdeki son gelişmeler kanserli hastaların sağ kalım oranlarını artırırken kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları kadınlarda infertiliteye sebep olmaktadır. Over transplantasyonu, kemoterapi ve radyoterapi gören kadınlarda doğurganlığı korumak için umut veren bir yöntemdir. Over transplantasyonundaki en büyük sorun iskemi-reperfüzyon hasarıdır (1, 2). Transplante edilen over dokusunun neovaskülarizasyonu sırasında oluşan iskemi; endotel disfonksiyonuna, mikrovasküler geçirgenliğe, doku şişmesine ve bir inflamatuvar yanıtı neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine yol açar. ROS üretimi, iskemik dokudaki nükleik asit, lipid

ve protein gibi makromoleküllerin oksidatif hasarına neden olur. Bu nedenle ROS üretimini azaltmak adına antioksidan kullanımı, iskem-reperfüzyon hasarında önemli bir tedavi şekli olarak kabul edilebilir (2, 3).

Gallik asit; safran, meşe kabuğu, karanfil, fındık, çay yaprağı, böğürtlen gibi çeşitli bitki ve gıdalarda bol miktarda bulunan doğal bir fenolik bileşiktir ve güçlü antikanser, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar ve antimutajenik etkilere sahiptir. Bu yararlı etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler, gastrointestinal, metabolik ve nöropsikolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda da koruyucu etkiler göstermiştir (4-6). Kurkumin, *Curcuma longa* (zerdeçal) rizomlarında bulunur. Doğal polifenol olan kurkumin; antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antimutajenik özellikleri ve ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle birçok Asya ülkesinde tıbbi bir bitki olarak kullanılmıştır (7-10).

İskemi-reperfüzyon hasarı, iskemik bölgeden yayılarak uzak organları da olumsuz şekilde etkileyebilmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarının lokal etkileri etkilenen organda gözlenirken, sistemik etkileri ise ağırlıklı olarak akciğer, böbrek, kalp ve beyin gibi organlarda gözlenebilir. Ayrıca, lökosit aktivasyonu ile karakterize olan inflamatuvar yanıt, uzak organ hasarında önemli bir rol oynar (11, 12).

Literatürde, over transplantasyonuna bağlı olarak gelişen iskem-reperfüzyonun, akciğerler üzerinde oluşturduğu hasara karşı gallik asit ve kurkuminin etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, ratlarda oluşturulan deneysel otolog intraperitoneal over transplantasyonunda gelişen iskem-reperfüzyon hasarında gallik asit ve kurkuminin akciğer dokusu üzerine etkilerinin histopatolojik yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Bu çalışmada yapılan tüm deneysel prosedürler ve protokoller Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İstanbul, Türkiye) tarafından etik açıdan uygun bulunmuştur (No: 2022-01/03).

Çalışmada 11-12 haftalık 42 adet erişkin Sprague Dawley cinsi dişi rat kullanıldı. Hayvanlar 12 saatlik aydınlık/karanlık döngülerde, sabit sıcaklık (22-23°C) ve nemli (%45-%55) odalardaki çelik kafeslerde barındırıldı, standart yem ve musluk suyu ile beslendi.

Over Transplantasyonu: 42 adet erişkin Sprague Dawley cinsi dişi rat rastgele 6 gruba ayrıldı. Anestezi altındaki (75 mg/kg/ip ketamin ve 10 mg/kg/ip ksilazin) ratlar, ameliyat masasına alınarak sırtüstü yatırıldı, orta hat kesisi ile batin açıldı ve bilateral ooferektomi yapıldı. Yağ dokusundan temizlenen ve 2 eşit parçaya ayrılan overler, periton duvarının vasküler pleksusuna 3/0 vikril ile dikildi ve sonrasında batin tabakaları ve cilt 3/0 ipek ile kapatıldı (13).

Grup 1 (n=7): Kontrol (Sham) grubu, abdomen açıp kapatılan grup.

Grup 2 (n=7): Transplantasyon (TR) oluşturulan grup.

Grup 3 (n=7): Çözücü olarak mısır yağı (MY) verilen (C8267, Sigma) transplantasyon grubu (0.5 ml/gün).

Grup 4 (n=7): Kurkumin (KUR) (C1386, Sigma) verilen transplantasyon grubu (100mg/kg/gün).

Grup 5 (n=7): Gallik asit (GA) (G7384, Sigma) verilen transplantasyon grubu (20mg/kg/gün).

Grup 6 (n=7): Gallik asit ve kurkumin (GA+KUR) verilen transplantasyon grubu (100mg/kg/gün ve 20mg/kg/gün).

KUR (0.5 ml mısır yağında) ve GA (0.5 ml distile suda) dozları önceki çalışmalara dayalı olarak seçildi ve over transplantasyonundan 1 gün önce ve cerrahiden sonra 14 gün boyunca ratlara oral gavaj yolu ile uygulandı (14, 15). Postoperatif 14. günde tüm ratlara ketamin-ksilazin anestezisi ile ötenazi ve laparotomi yapıldı. Akciğer dokuları histopatolojik olarak incelemek için %10'luk tamponlanmış nötral formalin içine alındı.

Histopatolojik İnceleme: %10'luk tamponlanmış nötral formalinde 48 saat fikse edilen ve dereceli alkollerle dehidrasyon aşaması gerçekleştirilen akciğer dokuları parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki akciğer dokularından mikrotom (Thermo Scientific) ile kesilen 5 µm kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Etüvde gerçekleştirilen fiziksel deparafinizasyon sonrasında, ksilende kimyasal deparafinizasyon yapıldı ve azalan alkol serilerinden geçirilerek Hematoksilin ve Eozin (H&E) boyaları ile boyandı. Devamında artan alkol serilerinden geçirilen ve ksilen ile berraklaştırılan örnekler entellan ile kapatıldı. Boyanma işlemi tamamlanan akciğer dokularında intraalveolar mononükleer lökosit infiltrasyonu, intraalveolar hemoraji ve nekroz oluşumu ışık mikroskobu (Zeiss) ile incelendi ve fotoğraflandı.

KUR ve GA tedavisinden sonra mast hücre sayısındaki değişikliği saptamak için Toluidin Mavisi (TM) boyaması yapıldı. Mast hücreleri ardışık TM boyalı akciğer kesitlerinde sayıldı. 40X büyütme ile her preparattan rastgele seçilen 10 alanda mast hücreleri sayıldı. Mast hücre sayısı, birim alan başına hücre sayısı olarak ifade edildi. Görüntüler dijital kamera (Zeiss, Axiocam 105 Color, Almanya) ile ışık mikroskobu (Zeiss, Scope.A1, Almanya) kullanılarak çekildi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde nicel değişkenler için ortalama±standart sapma değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenleri 4 grup arasında karşılaştırmak için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlı bulunan parametreleri (p <0.05) ikili karşılaştırmak için Bonferroni düzeltmeli MWU testi kullanıldı.

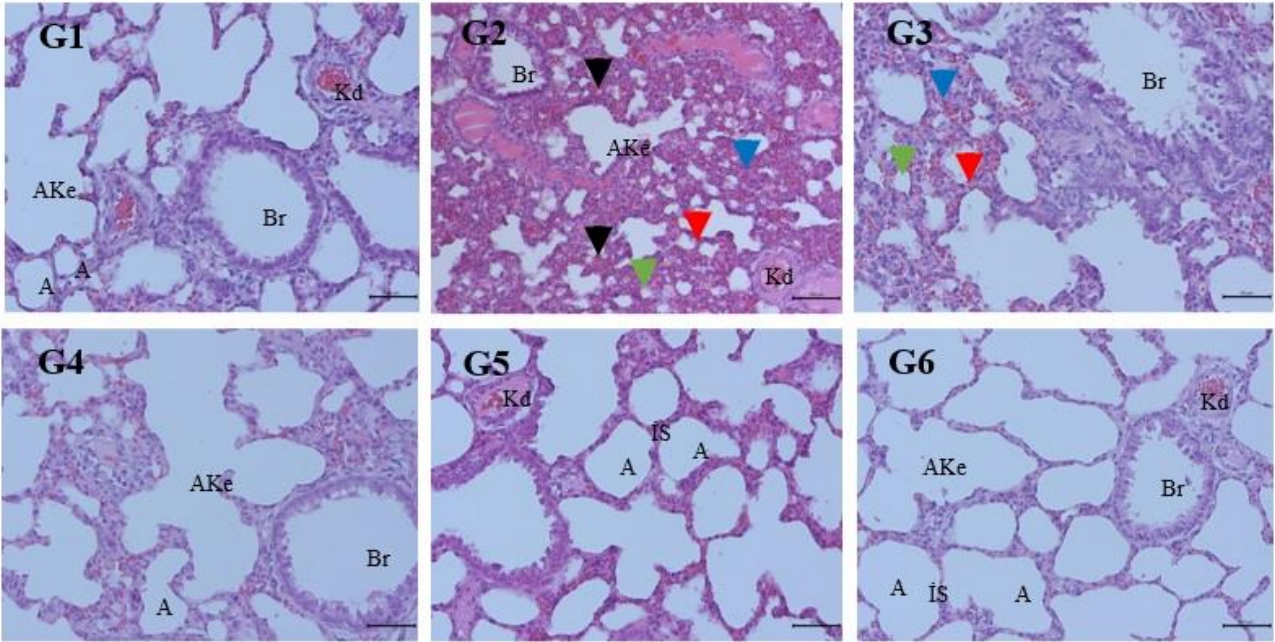
Bulgular

Kontrol grubu H&E boyamasında akciğer dokusunda normal morfolojik bulgular gözlemlendi. Transplantasyon grubunda akciğer dokusunda şiddetli intraalveolar mononükleer lökosit infiltrasyonu, hemoraji, intravasküler lökosit infiltrasyonu ve nekroz gözlemlendi. Grup 3, 4 ve 5'te hafif ila orta derecede intraalveolar mononükleer lökosit infiltrasyonu, hemoraji intravasküler lökosit infiltrasyonu ve nekroz gözlemlendi.

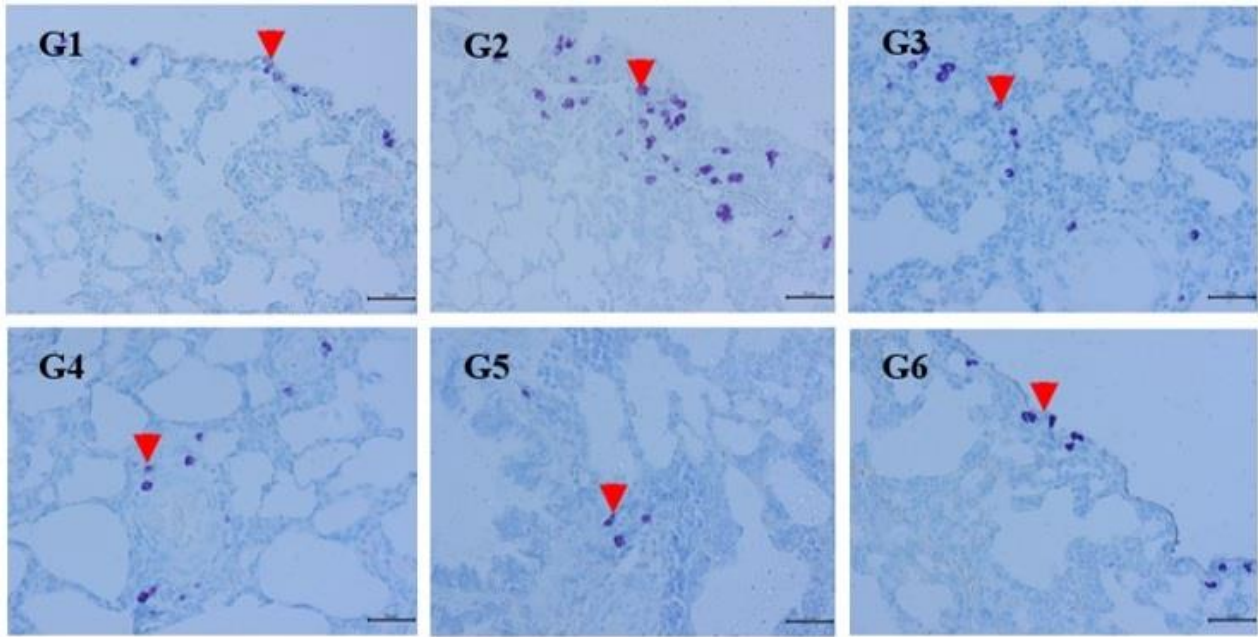
Kontrol grubunda normal alveol ve bronş yapısı (G1) gözlemlendi. Alveolar geometri kaybı, intraalveolar hemoraji ve eozinofilik materyal birikimi TR grubunda (G2) gözlemlendi. Nükleer piknoz, hücresel detay kaybı, hücre parçalanması nekroz olarak kabul edilir. İskeminin bir sonucu olarak hava yollarını kaplayan nekrotik epitel hücreleri genellikle nekrotik hücrelerin veya hücresel döküntülerin lümenine dökülmesi ile karakterize edilir. İnflamasyon durumunda makrofaj, monosit ve lenfosit infiltrasyonunda artış gözlenir. Özellikle TR (G2) ve MY grubunda (G3) nekroz; nükleer piknoz, hücresel detay kaybı, hücre parçalanması gözlemlendi. Aynı zamanda TR

(G2) ve MY grubunda (G3) hücresel dejenerasyonla beraber makrofaj, monosit ve lenfosit infiltrasyonu ve hemoraji (siyah ok) izlendi. TR (G2) ve MY grubunda (G3) interalveolar septum kalınlaşması (kırmızı ok), mononükleer hücre infiltrasyonu (mavi ok) ve alveolar lümen oklüzyonu (yeşil ok) görüldü. GA (G5) ve KUR (G4) ile tedavi edilen sıçanlarda hafif lökosit infiltrasyonu mevcuttu. KUR (G4) ve GA (G5) ile tedavi edilen akciğerlerde, bazı bölgelerde az miktarda alveolar hemoraji (siyah ok) ve perivasküler / interstisyel inflamasyon ile birlikte lenfositler, makrofajlar ve nötrofiller görüldü. Kombine tedavi uygulanan akciğer dokusunda hafif inflamasyon ve hemoraji (G6) görüldü (Şekil 1).

Mast hücrelerinin (kırmızı ok) alveolar kese ve interalveolar septa çevresinde yer aldığı gözlemlendi. Mast hücrelerinin esas olarak akciğerin visseral plevarına dağıldığı saptandı. TR (G2) ve MY (G3) gruplarında mast hücre sayısında artış bulundu. Tedavi gruplarındaki (G4 ve G5) mast hücre sayısında ve özellikle kombine tedavi grubunda (G6) TR grubuna göre azalma tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 1. Akciğer dokusunun histolojik değerlendirilmesi. Hemoraji (siyah ok), intraalveolar septum kalınlaşması (kırmızı ok), mononükleer hücre infiltrasyonu (mavi ok), alveolar lümen oklüzyonu (yeşil ok). A: alveol; AKe: alveolar kese; IS: alveolar septa/interalveolar septum, Br: Bronşiyol, Kd: Kan damarı. Işık mikroskobu, Hematoksilen & Eozin, 20X. G1: Kontrol, G2: TR, G3:TR+MY, G4:TR+KUR, G5:TR+GA, G6:TR+GA+KUR



Şekil 2. Metamakromatik olarak boyanmış akciğer dokusu mast hücrelerinin histolojik değerlendirmesi, Mast hücresi (kırmızı ok). Işık mikroskobu, Toluidin Mavis, 20X. G1: Kontrol, G2: TR, G3:TR+MY, G4:TR+KUR, G5:TR+GA, G6: TR+GA+KUR

Tablo 1. Gruplara ait mast hücre sayısı.

Değişken	Grup	Ortalama(\bar{x}) \pm SS	P	Fark
Mast Hücre Sayısı	Kontrol _a	4.8 \pm 1.62		
	TR _b	12.1 \pm 3.14	0.018*	a<d,
	MY _c	11.9 \pm 5.15	0.,000***	a <b, a <c
	KUR _d	9.6 \pm 3.72	0.,021*	f <b
	GA _e	8.6 \pm 3.66	0.,006**	f <c
	GA+KUR _f	6.4 \pm 2.41		

*p \leq 0.05; **p \leq 0.01; ***p \leq 0.001; ****p \leq 0.0001 SS:Standart sapma

Tüm gruplara ait akciğer dokusundaki mast hücre sayısı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 2 ve 3'te Grup 1'e göre mast hücre sayısında anlamlı artış saptandı (p<0.000). Grup 6'da mast hücre sayısındaki değişim Grup 2 (p<0.021) ve 3'e (p<0.006) göre anlamlı idi. Ayrıca Grup 4'teki mast hücre sayısındaki değişim Grup 1'e göre anlamlıydı (p<0.018). Grupların mast hücre sayısına göre ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tartışma

Over transplantasyonu, kanserli hastalarda over fonksiyonunu ve doğurganlığı geri kazandırmak için umut verici bir strateji olarak kabul edilir. Son yıllarda farklı deney hayvanlarında over dokusunun dondurularak saklanması ve transplantasyonu çalışılmıştır (16, 17). Mevcut çalışmada transplantasyon öncesi ve sonrasında uygulanan antioksidan takviyesinin transplantasyon sırasında meydana gelebilecek uzak organ hasarını koruyabileceği varsayılmıştır. Bu çalışmada, olog intraperitoneal over transplantasyonunun, ratlarda akciğer inflamasyonunu

artırdığı görülmüştür. Histopatolojik bulgularda gallik asit ve kurkuminin tekli ve kombine tedavisinin, over transplantasyonu ile gelişen iskeminin akciğer üzerindeki hasarını azalttığı gözlenmiştir (Şekil 1). Ayrıca bu antioksidanların beraber kullanımının mast hücre sayısını anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür (p<0.021).

Mevcut çalışmada yapılan histopatolojik değerlendirmede TR ve MY gruplarında yoğun mononükleer lökosit infiltrasyonu gözlenmiştir. Overdeki transplantasyon işlemi, epitel hücrelerini ve yerleşik makrofajları sitokin salgılamak için uyarabilir, böylece akciğerlerde inflamatuvar bir yanıt indükleyebilir. Over transplantasyonu sırasında gerçekleşen iskemi; alveoller, alveolar septa, terminal bronşiyol/alveolar kanal bölgesi (asiner bölge) ve perivasküler alanlar dahil olmak üzere akciğerde iltihaplanmaya neden olmuştur. Özellikle TR ve MY gruplarında nekroz ve dejenerasyona sıklıkla inflamasyonun ve hemorajinin eşlik ettiği görülmüştür. Bu nedenle TR (G2) ve MY grubunda (G3) hemoraji inflamasyon ile ilişkilendirildi. Bu da transplantasyon ile oluşan iskeminin akciğerde artan hemoraji ile birlikte eritrositlerin de damar dışına çıkarak

inflatuvar hücre infiltrasyonunu artırdığını göstermiştir.

Bir baharat çeşidi olan ve antik çağlardan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılan zerdeçal, *Zingiberaceae* familyasının bir üyesi olan *Curcuma longa*'nın rizomlarından elde edilir. Kurkumin, zerdeçaldan izole edilen polifenolik fitokimyasal özellikler sunan doğal bir üründür ve antioksidan, antiinflamatuvar, antitümör, antianjiyogenez ve antimetastatik gibi etkilere sahiptir (18, 19). Yapılan çalışmalarda (20-23) kurkuminin farklı iskemi-reperfüzyon modellerinde çeşitli organ hasarlarını (over, akciğer, böbrek, karaciğer, kalp ve beyin) azalttığı bildirilmiştir. Güzel ve ark. (24) yaptıkları çalışmada, kurkumin ile tedavi edilen bağırsak iskemi reperfüzyon gruplarındaki akciğer dokularında, peribronşiyal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, alveolar septal infiltrasyon, alveolar ödem ve interstisyel fibröz gibi histopatolojik parametrelerin tedavi edilmeyen gruplara kıyasla önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir. Bağırsak iskemi reperfüzyon hasarının neden olduğu akciğer lezyonu üzerinde kurkuminin etkisini inceleyen başka bir çalışmada, iskemi-reperfüzyon grubundaki rat akciğer dokularında kanama, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile belirgin hasarlar gözlenmiştir. Kurkumin uygulanan gruptaki akciğer hasarının patolojik bulguları belirgin şekilde düzeldiği tespit edilmiştir (25). Diğer bir başka çalışmada (26) ise kurkuminin, iskemi-reperfüzyonun neden olduğu akciğer inflamasyonu, kapiller bariyer disfonksiyonu, doku ödemi ve yaralanma üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Gallik asit, galotaninler olarak bilinen bitki polifenoller grubunda yer alır. Sebzelerde, meyvelerde, çay yapraklarında bulunan gallik asit; antioksidan, antialerjik, antimikrobiyal, antikanser gibi birçok biyolojik etkiye sahiptir (27). Yapılan bir çalışmada gallik asidin, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile ilişkili olarak, amfizem gibi elastaz kaynaklı akciğer hasarının neden olduğu kalp fonksiyon bozukluğu üzerinde güçlü bir terapötik etkiye sahip olduğu gösterilirken, başka bir çalışmada ise gallik asidin akciğer tümörünün büyümesini önlediği bulunmuştur (28, 29). Over iskemi-reperfüzyonun neden olduğu akciğer hasarında apocsininin etkilerinin araştırıldığı çalışmada, iskemi-reperfüzyonlu gruplarda, Bronş İlişkili Lenfoid Doku (Bronchus Associated Lymphoid Tissue; BALT) hiperplazisi, alveolar septa kalınlaşması ve önemli inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı izlenmiştir. Apocsinin uygulaması ile inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaldığı gözlenmiştir (30). Bir başka çalışmada da (31) karaciğer toksisitesinde GAL ve

KUR'in birlikte kullanımının karaciğerde nekroz ve hemoraji bulgularını azalttığı görülmüştür. Bu çalışmada da kurkumin ve gallik asidin ayrı ayrı ve kombine tedavilerinin over transplantasyonu sonucu akciğerde oluşan hemoraji, mononükleer lenfosit infiltrasyonu ve nekroz oluşumunu düzenleyebileceği görülmüştür. Bu nedenle bulgularımız literatür ile uyumludur.

Kurkumin ve gallik asit kombinasyonunun, potansiyel antioksidan karışım olduğu öne sürülmüştür. Kurkumin ve gallik asidin antioksidan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kurkumin ve düşük dozda gallik asidin antioksidan aktivite üzerinde sinerjizm gösterdiği görülmüştür (32). Kurkumin ve gallik asidin kullanıldığı bir başka çalışmada proantosiyanidinler ve gallik asidin, özellikle overdeki oksidatif strese karşı optimal antioksidanlar olabileceği ve ayrıca fare overlerinde granüloza hücrelerinin apoptozunun inhibisyonunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (33). Bu çalışmada da over transplantasyonu sonrasında akciğerde kurkumin ve gallik asidin birlikte uygulandığı tedavi grubunda mast hücre sayısı anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.021$). Öte yandan, inflamasyon ve oksidatif stres, serbest radikallerin birikmesi veya aşırı üretilmesinden kaynaklanır (34). Transplantasyon sonucu ortaya çıkan serbest radikal oluşumu ve devamında gelişen inflamasyonun, gallik asit ve kurkuminin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle baskılandığı görüldü. İnflamasyondaki azalış, mast hücre sayısındaki azalış ile ilişkilendirilir (35). Bu nedenle bu çalışmada gallik asit ve kurkuminin birlikte kullanımının, over transplantasyonunun akciğerde oluşturduğu inflamasyonu ve mast hücre sayısını anlamlı derecede azalttığı görüldü. Bu sonuç kurkumin ve gallik asidin akciğer histopatolojisini korumada sinerjik etki gösterdiğini kanıtlamaktadır (32, 33)

Mevcut çalışmanın umut verici sonuçları olmasına rağmen, bazı sınırlamaları bulunmakta idi. Bu çalışmada nihai sonuç olarak akciğer histopatolojisi ve mast hücre yoğunluğu değerlendirilmiştir ancak antioksidan savunma mekanizmasında önemli rol oynayan katalaz (Catalase; CAT), superoksit dismutaz (Superoxide Dismutase; SOD) ve glutatyon peroksidaz (Glutathione Peroxidase; GPx) gibi enzimleri hangi seviyede kontrol edildiği gösterilememiştir. Ayrıca bu çalışma hayvanlar üzerinde tasarlandığından, bulgular doğrusal olarak insanlara uygulanamamıştır. Bu nedenle bu konuda ek çalışmalar yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Kulusari A, Okyay AG, Koçkaya EA. The effect of erythropoietin in preventing ischemia-reperfusion injury in ovarian tissue transplantation. *Reproductive Sciences* 2018; 25 (3): 406-413.
2. Mahmoodi M, Soleimani Mehranjani M, Shariatzadeh SM, Eimani H, Shahverdi A. N-acetylcysteine improves function and follicular survival in mice ovarian grafts through inhibition of oxidative stress. *Reprod Biomed Online* 2015; 30 (1): 101-110.
3. Olesen HØ, Pors SE, Jensen LB, et al. N-acetylcysteine protects ovarian follicles from ischemia-reperfusion injury in xenotransplanted human ovarian tissue. *Hum Reprod* 2021; 36 (2): 429-443.
4. Kahkeshani N, Farzaei F, Fotouhi M, et al. Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. *Iran J Basic Med Sci* 2019; 22 (3): 225-237.

5. Faried A, Kurnia D, Faried LS, et al. Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesian herbal medicine, *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines. *Int J Oncol* 2007; 30 (3): 605-613.
6. Đorović J, Marković JM, Stepanić V, et al. Influence of different free radicals on scavenging potency of gallic acid. *J Mol Model* 2014; 20 (7): 2345.
7. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and Health. *Molecules* 2016; 21 (3): 264.
8. Uğuz AC, Öz A, Nazıroğlu M. Curcumin inhibits apoptosis by regulating intracellular calcium release, reactive oxygen species and mitochondrial depolarization levels in SH-SY5Y neuronal cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2016; 36 (4): 395-401.
9. Sahebkar A. Molecular mechanisms for curcumin benefits against ischemic injury. *Fertil Steril* 2010; 94 (5): 75-77.
10. Derosa G, Maffioli P, Simental-Mendía LE, Bo S, Sahebkar A. Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2016; 111: 394-404.
11. Takhtfooladi HA, Takhtfooladi MA. Effect of curcumin on lung injury induced by skeletal muscle ischemia/reperfusion in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019; 25 (1): 7-11.
12. Uludağ Ö, Doğukan M, Duran M, Annac E. Effects of prostaglandin analogue iloprost treatment on distant organ damage following ovarian ischemia/reperfusion injury in rats: An experimental study. *Cureus* 2020; 12 (6): 8695.
13. Sapmaz E, İlhan N, Altungül A, Akpolat N. Ratlarda otolog intraperitoneal over transplantasyonunda antioksidan olarak melatonin ve oksitetrasiklin kullanımının karşılaştırılması. *J Clin Obstet Gynecol* 2003; 13 (2): 141-145.
14. Avcı H, Epikmen ET, Ipek E, et al. Protective effects of silymarin and curcumin on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Exp Toxicol Pathol* 2017; 69 (5): 317-327.
15. Ola-Davies OE, Olukole SG. Gallic acid protects against bisphenol A-induced alterations in the cardio-renal system of Wistar rats through the antioxidant defense mechanism. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 1786-1794.
16. Brännström M, Milenkovic M. Whole ovary cryopreservation with vascular transplantation—a future development in female oncofertility. *Middle East Fertil Soc J* 2010; 15 (3): 125-138.
17. Campbell BK, Hernandez-Medrano J, Onions V, et al. Restoration of ovarian function and natural fertility following the cryopreservation and autotransplantation of whole adult sheep ovaries. *Hum Reprod* 2014; 29: 1749-1763.
18. Arablou T, Kolahdouz-Mohammadi R. Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 91-97.
19. Vallée A, Lecarpentier Y. Curcumin and endometriosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (7): 2440.
20. Sak ME, Soydinc HE, Sak S, et al. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Int J Surg* 2013; 11 (9): 967-970.
21. Aydin MS, Caliskan A, Kocarslan A, et al. Intraperitoneal curcumin decreased lung, renal and heart injury in abdominal aorta ischemia/reperfusion model in rat. *Int J Surg* 2014; 12 (6): 601-605.
22. Ibrahim SG, El-Emam SZ, Mohamed EA, Abd Ellah MF. Dimethyl fumarate and curcumin attenuate hepatic ischemia/reperfusion injury via Nrf2/HO-1 activation and anti-inflammatory properties. *Int Immunopharmacol* 2020; 80: 106131.
23. Zhang Y, Fang M, Sun Y, et al. Curcumin attenuates cerebral ischemia injury in Sprague-Dawley rats and PC12 cells by suppressing overactivated autophagy. *J Photochem Photobiol B* 2018; 184: 1-6.
24. Güzel A, Kanter M, Guzel A, Yucel AF, Erboğa M. Protective effect of curcumin on acute lung injury induced by intestinal ischaemia/reperfusion. *Toxicol Ind Health* 2013; 29 (7): 633-642.
25. Fan Z, Yao J, Li Y, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF-Kb. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (4): 3451-3459.
26. Sun J, Yang D, Li S, et al. Effects of curcumin or dexamethasone on lung ischaemia-reperfusion injury in rats. *Eur Respir J* 2009; 33 (2): 398-404.
27. Akbari G. Molecular mechanisms underlying gallic acid effects against cardiovascular diseases: An update review. *Avicenna J Phytomed* 2020; 10 (1): 11-23.
28. Sohrabi F, Dianat M, Badavi M, Radan M, Mard SA. Does gallic acid improve cardiac function by attenuation of oxidative stress and inflammation in an elastase-induced lung injury? *Iran J Basic Med Sci* 2020; 23 (9): 1130-1138.
29. Phan AN, Hua TN, Kim MK, et al. Gallic acid inhibition of Src-Stat3 signaling overcomes acquired resistance to EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7 (34): 54702-54713.
30. Tanyeli A, Guzel Erdogan D, Comakli S, et al. Therapeutic effects of apocynin on ovarian ischemia-reperfusion induced lung injury. *Biotech Histochem* 2022; 97 (7): 536-545.
31. Sheweita SA, Almasmari AA, El-Banna SG. Tramadol-induced hepato- and nephrotoxicity in rats: Role of Curcumin and Gallic acid as antioxidants. *PLoS One* 2018; 13 (8): 1-18.
32. Naksuriya O, Okonogi S. Comparison and combination effects on antioxidant power of curcumin with gallic acid, ascorbic acid, and xanthone. *Drug Discov Ther* 2015; 9 (2): 136-141.
33. Li B, Weng Q, Liu Z, et al. Selection of antioxidants against ovarian oxidative stress in mouse model. *J Biochem Mol Toxicol* 2017; 31 (12): 1-6.
34. Pashkow FJ. Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention?. *Int J Inflam* 2011; 2011:514623.
35. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules—armed for battle. *Nat Rev Immunol* 2014; 14 (7): 478-494.