



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA OVARIUM İSKEMİ REPERFÜZYON  
MODELİNDE EPİGALLOKATEŞİN GALLAT'IN  
TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Ayşe Eda ERGÖREN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANATOMİ ANA BİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2024**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ANATOMİ ANA BİLİM DALI

**RATLARDA OVARİUM İSKEMİ REPERFÜZYON  
MODELİNDE EPİGALLOKATEŞİN GALLAT'IN  
TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Ayşe Eda ERGÖREN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Atila YOLDAŞ**

**Jüri Üyesi**

**Doç. Dr. Mehmet DEMİR**

**Jüri Üyesi**

**Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT**

**KAHRAMANMARAŞ-2024**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Ayşe Eda ERGÖREN



Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim ve tez çalışma sürecim boyunca emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda bana destek veren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Atilla YOLDAŞ'a,

Eğitim sürecinde akademik bilgilerinden yararlandığım Anatomi Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri olan değerli hocalarım Doç. Dr. Mehmet DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Sibel ATEŞOĞLU KARABAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Turan KOÇ'a,

Tezimin yazım sürecinde yardımını esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Zahid PAKSOY'a,

Eğitim serüvenim boyunca hayatıma dokunan, üzerimde emeği olan bütün kıymetli hocalarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan ve her adımında elimden tutan, desteğini esirgemeyen, varlığıyla gücüme güç katan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**Haziran- 2024**

**Ayşe Eda ERGÖREN**

**RATLARDA OVARİUM İSKEMİ REPERFÜZYON MODELİNDE  
EPIGALLOKATEŞİN GALLAT'IN TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Ayşe Eda ERGÖREN**

**ÖZET**

Adneksiyal torsiyon, ovarium arterlerinin ya da arterlerini destekleyici bağ dokularının etrafında bir veya yarım tur dönmesi ile ovariumda kan akımının yavaşlamasına veya durmasına bağlı oluşan patolojik bir durumdur. Konjenital malformasyonlar, yapışıklıklar, ovarium kistleri, tümörler ve özellikle gebelik bu torsiyonun gelişimini artırmaktadır. Over torsiyonu ya da detorsiyonuyla oluşan tahribatın sebebi, iskemi reperfüzyon (IR) hasarından kaynaklanmaktadır. İskemi sonrası dokuda oksidatif stres meydana gelmekte ve doku hasarı oluşmaktadır. Kan akışının yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. Reperfüzyon sonrası doku oksijen ihtiyacını karşılar ancak buna bağlı farklı patolojiler meydana gelir. Meydana gelen bu hasara IR hasarı adı verilir. Yapılan çalışmaların bulguları, antioksidanların IR hasarı sonrası serbest radikal oluşumunu azaltarak doku hasarı oluşumunun önüne geçtiğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmada, antioksidan maddelerden biri olan epigallokateşin gallatın (EGCG) ovarium IR hasarı üzerinde tedavi edici etkileri araştırıldı. 32 dişi rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol, iskemi + reperfüzyon (IR), IR+ EGCG, EGCG grupları şeklinde oluşturuldu. Tedavi grubundaki ratlara iskemiden hemen sonra intraperitoneal yolla 100 mg/kg dozda EGCG uygulandı. Overlerde 60 dakika iskemi ve 2 saat reperfüzyon uygulandı. Hemen sonrasında kan ve doku örnekleri alındı. Antioksidan kapasiteyi ve oksidatif stresi belirlemek amacıyla Serum Total Antioksidant Kapasite (TAS) ve Serum Total Oksidan Kapasite (TOS) düzeyleri ölçüldü. Ovarium dokusunu incelemek amacıyla histopatolojik analizler yapıldı. Ayrıca, inflamasyonu ve apoptozu değerlendirmek için immünohistokimyasal analizlerle Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-  $\alpha$ ) immünoreaktivitesi ve doku Kaspaz-3 (CAS-3) seviyeleri araştırıldı.

Bulgularımız EGCG'nin antioksidan, antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu ve ovarium IR hasarını azalttığını göstermiştir.

Sonuç olarak, ovarium iskemik yaralanmasında EGCG tedavisinin faydalı olabileceğine dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir.



**Anahtar Kelimeler** : Epigallocateşin Gallat, İskemi, Ovarium, Rat, Reperfüzyon,

**Sayfa Adedi** : 61

**Danışman** : Prof. Dr. Atila YOLDAŞ

# **INVESTIGATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF EPIGALLOCATECHIN GALLATE IN THE OVARIAN ISCHEMIA REPERFUSION MODEL IN RATS**

**Master Thesis**

**Ayşe Eda ERGÖREN**

## **ABSTRACT**

Adnexal torsion is a pathological condition that occurs due to the slowing or stopping of blood flow in the ovary due to the rotation of the ovarian arteries or the connective tissues supporting the arteries of the ovary by one or half a turn. Congenital malformation, adhesions, ovarium cysts, tumors and especially pregnancy increases the development of this torsion. The cause of the destruction caused by ovarian torsion or detorsion is due to ischemia-reperfusion (IR) damage. After ischemia, oxidative stress occurs in the tissue and tissue damage occurs. The restoration of blood flow is called reperfusion. After reperfusion, the tissue meets its oxygen demand, but different pathologies occur due to this. This damage is called IR damage. The findings of the studies have revealed that antioxidants prevent tissue damage by reducing free radical formation after IR damage.

In this study, the therapeutic effects of epigallocatechin gallate (EGCG), one of the antioxidant substances, on ovarian IR injury is investigated. 32 female rats were randomly divided into 4 groups. Groups; control, ischemia + reperfusion (IR), IR+ EGCG, EGCG groups were formed. EGCG at a dose of 100 mg/kg intraperitoneally immediately after ischemia is applied to the rats in the treatment group. Ischemia was performed in the ovaries for 60 minutes and reperfusion for 2 hours. Blood and tissue samples were taken immediately afterwards. Serum Total Antioxidant Capacity (TAS) and Serum Total Oxidant Capacity (TOS) levels were measured to determine antioxidant capacity and oxidative stress. Histopathological analyses were performed to examine the ovarian tissue. In addition, Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) immunoreactivity and tissue Caspase-3 (CAS-3) levels were investigated by immunohistochemical analyses to evaluate inflammation and apoptosis.

Our findings showed that EGCG has antioxidant, antiapoptotic, and anti-inflammatory effects and reduces ovarian IR damage.

In conclusion, strong evidence has been obtained that it may be useful in the treatment of EGCG in ovarian ischemic injury.



**Key Words** : Epigallocatechin Gallate, Ischemia, Ovary, Rat, Reperfusion.

**Page Number** : 61

**Supervisor** : Prof. Dr. Atila YOLDAŞ

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT .....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ovarium (Yumurtalık) .....	3
2.1.1. Ovarium anatomisi.....	3
2.1.1.1. Ovariumun damarları .....	4
2.1.1.2. Ovarium lenf drenajı.....	6
2.1.1.3. Ovarium inervasyonu.....	6
2.1.2. Ovarium embriyolojisi.....	6
2.1.3. Ovarium histolojisi .....	8
2.1.4. Ovarium patolojileri.....	9
2.1.5. Ovarium torsiyonu .....	9
2.2. İskemi ve Reperfüzyon (IR Hasarı) .....	10
2.3. Antioksidanlar.....	12
2.3.1. Bir antioksidan olan Epigallokateşin Gallat (EGCG).....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
3.1. Gereç.....	18
3.2. Yöntem.....	18
3.2.1. Deney grupları .....	18
3.2.2. Kan ve doku örneklerinin toplanması.....	21
3.2.3. Biyokimyasal analizler .....	21
3.2.3.1. Serum Total Antioxidant Status (TAS) düzeylerinin ölçümü .....	21
3.2.3.2. Serum Total Oxidant Status (TOS) düzeylerinin ölçümü.....	22
3.2.3.3. Oksidatif Stres İndekslerinin (OSI) hesaplanması.....	22
3.2.4. Histopatolojik analizler.....	23
3.2.5. İmmünohistokimyasal analizler .....	23

3.2.6. İstatistiksel analizler .....	24
4. BULGULAR .....	25
4.1. Biyokimyasal Bulgular .....	25
4.1.1. Serum Total Antioxidant Status (TAS) düzeyi analiz bulguları.....	25
4.1.2. Serum Total Oxidant Status (TOS) düzeyi analiz bulguları.....	25
4.1.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri analiz bulguları.....	26
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	27
4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	29
5. TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	35
7. KAYNAKLAR.....	36
8. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	48
9. TABLOLAR DİZİNİ .....	49
10. ÖZGEÇMİŞ .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>EGCG</b>	: Epigallokateşin Gallat
<b>IR</b>	: İskemi-Reperfüzyon
<b>CAS-3</b>	: Kaspas-3
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor-alfa
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikalleri
<b>TAS</b>	: Serum Total Antioksidan Kapasite
<b>TOS</b>	: Serum Total Oksidan Kapasite
<b>OSI</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>AA</b>	: Araşidonik Asit
<b>FSH</b>	: Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>LH</b>	: Lüteinize Edici Hormon
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>A.</b>	: Arter
<b>V.</b>	: Ven
<b>R.</b>	: Dal
<b>Lig.</b>	: Ligament
<b>ALT</b>	: Alanin
<b>AST</b>	: Aspartat
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>PMN</b>	: Polimorfonükleer
<b>COX-2</b>	: Cyclooxygenase-2
<b>IL</b>	: İnterleukin
<b>iNOS</b>	: Nitrik Oksit Sentetaz

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Farklı nedenlerle organ veya dokulara giden kan akımının kesilmesine ya da azalmasına iskemi denilmektedir. İskemi sonrası dokularda oksidatif stres meydana gelmektedir. Bu problem doku hasarına neden olmaktadır. Doku hasarının büyüklüğü iskemi süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. İskemi süresinin çok uzun olması, dokunun ölümle sonuçlanmasına yol açabilir. İskemi sonucu oluşabilecek doku hasarı, dokunun tipine bağlı olarak da değişebilir (1). İskemiye uğramış dokularda oksijen ve diğer metabolitlerin azalmasına bağlı hipoksi durumu söz konusudur. Hipoksinin oksidatif strese sebep olması; hücre membranlarında bozulmalara, serbest radikal oluşumuna ve hücre içindeki protein ve lipidler gibi önemli bileşenlerin peroksidasyonuna sebebiyet vermektedir. Adenozin trifosfat (ATP) sentezinin azalmasına bağlı olarak sodyum ve potasyum pompası da durmaktadır. Sodyum-potasyum pompasının durması sebebi ile hücre içerisinde kalsiyum iyonlarının birikmesi söz konusu olmaktadır. Sodyum-potasyum pompalarının işlevini yapamaması nedeni ile kalsiyum iyonlarının hücre içerisinde birikmesi ve sonrasında fosfolipazları aktifleştirerek araşidonik asit (AA) oluşumuna da sebebiyet vermektedir. AA ise zar membranında bulunan fosfolipidlerin yapısının bozulmasına neden olmaktadır (2). Dokuda meydana gelen bu tür değişimler çeşitli doku hasarlarını meydana getirir.

İskemi ve reperfüzyon; kalp, karaciğer, böbrek, testis ve ovarium gibi birçok dokuda meydana gelmektedir. Bu durum, ovariumda çoğunlukla organın kendi eksenine etrafında dönmesi ile oluşur. Abdominal ağrıların önemli nedenlerindedir ve ağır morbidite ile belirtisini göstermektedir. Kadın doğum uzmanlarına gelen vakaların yaklaşık % 2,5-% 3 arasında görülme sıklığı vardır. Tanısal olarak adneksiyal torsiyonda abdomenin altında sürekli ve hafif bir ağrı olduğu belirtilmektedir. Ayrıca gecikmiş tanılar ve tespit edilemeyen vakalar da olabilmektedir. Bu durum fallop tüpünün ya da overin kaybına bile sebebiyet verebilmektedir. Adneksiyal torsiyonun tanısında renkli doppler ve ultrasonografik yöntemler kullanılmaktadır (3). Adneksiyal torsiyonun nedeni tam olarak bulunamamıştır. Adneksiyal olguların çoğunda kitleler görülür. Ayrıca benign kistik teratom gibi ovariumlarında kitle bulunduran bireyler adneksiyal torsiyona daha meyillidirler ve gebelik de bu durum için önemli risk faktörleri içerisinde (4,5). Ovarium torsiyonunun yapısal olarak oluşma sebebi ise ovaryen ve infundibulo-pelvik bağların hareketliliğidir. En başta venöz kan akımı durur ve akabinde arteriyel kan akımının durması ile de ödem, doku hasarı ve hücre ölümleri görülebilmektedir (6).

EGCG, yeşil çayda miktarı en çok bulunan kateşin türüdür. Aynı zamanda EGCG'nin yeşil çayda bulunan kateşinler arasında en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (7). IR hasarı üzerine yapılan çalışmaların birçoğu antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere yoğunlaşmıştır. EGCG, yüksek antioksidan (8,9) ve antiinflamatuvar (10-12) aktiviteye sahip doğal bir bileşiktir. Daha önce yapılan çalışmalarda EGCG'nin reperfüzyon hasarında reaktif oksijen türleri (ROS) üzerinde temizleyici etki gösterdiği ve birden fazla hücrede antiinflamatuvar, antitümör ve antiapoptotik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (13,14). Bu biyolojik aktivitelerden dolayı EGCG'nin IR hasarı, transplantasyon ve ateroskleroz gibi birçok inflamatuvar ve apoptotik rahatsızlıklarda tedavi edici etki gösterebileceği ön görülmektedir (15).

Ovariumlardaki IR hasarını tedavi edebilmek için yeni yaklaşımlara gereksinim duyulmaktadır. Bu yüzden çalışmada, güçlü antioksidan özelliğe sahip olan EGCG'nin rat overlerinde IR sonrası oluşabilecek doku hasarlarına karşı tedavi etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

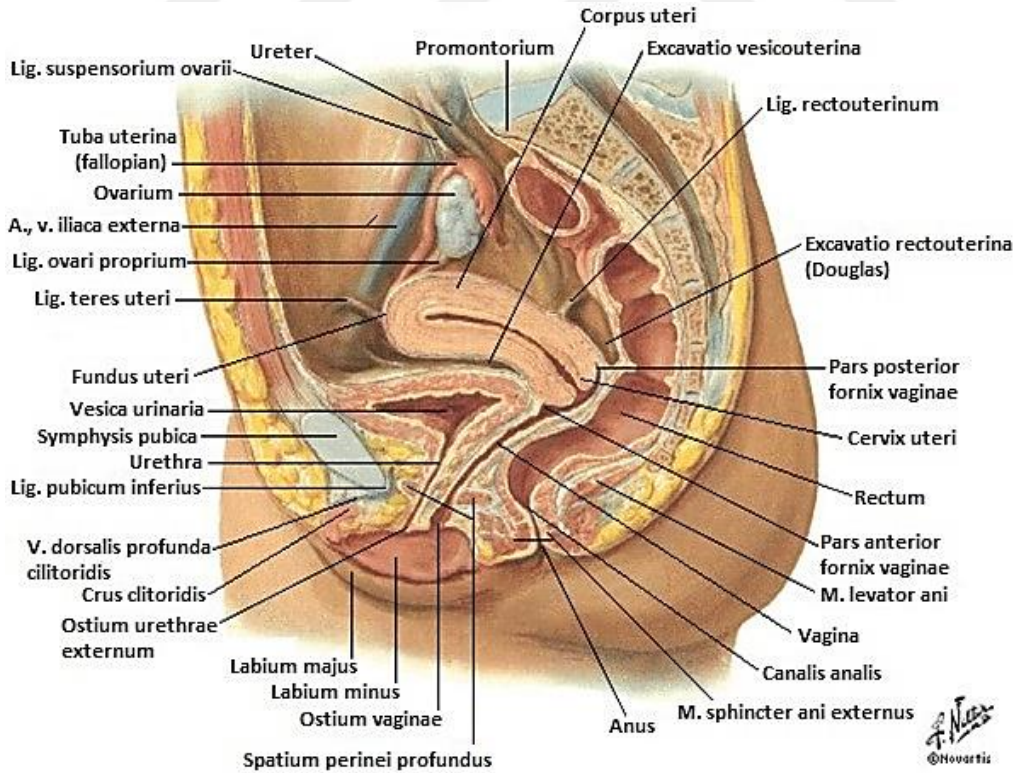
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ovarium (Yumurtalık)

#### 2.1.1. Ovarium anatomisi

Ovarium, ürogenital sistem içerisinde yer alan organlardan biridir. Ovariumlar erkekteki testislerin kadındaki homologudur (16). Bir çift bulunan bu organ gri-pembe renkte ve iri badem büyüklüğündedir. A. iliaca communis'in uç dalları olan A. iliaca externa ve A. iliaca interna arasında bulunan fossa ovarica'ya oturmuşlardır (17). Fossa ovarica'yı yukarıdan A. iliaca externa, aşağı-ön taraftan lig. latum uteri'nin ön yaprağı, arkadan ise ureter sınırlar. A. V. obturatoria ve N. obturatorius fossa ovarica'nın tabanındaki peritoneum'un altından geçer. Bu yapıların burada ovarium ile meydana gelen komşulukları klinik açıdan önemli görülmektedir. Ovariumlar lig. latum uteri'nin yaprakları arasında ve tuba uterina'nın arka-alt kısmında konumlanmaktadır (16).

Ovarium'un konumu ve komşulukları aşağıda Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Ovarium'un Konumu ve Komşulukları (18).

Her bir ovarium ortalama 3 ila 5 g ağırlığında, 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 0,8 cm kalınlığındadır. Ovariumların facies lateralis ve facies medialis olmak üzere iki yüzü, extremitas inferior (uterina) ve extremitas superior (tubarica) olmak üzere iki ucu, margo anterior (mesovaricus) ve margo posterior (liber) olmak üzere iki kenarı bulunmaktadır (16). Arka kenarına serbest olması sebebiyle margo libera adı verilmektedir (19). Ovarium'un ön kenarında hilum ovarii'den over damar ve sinirleri giriş çıkış yapmaktadır. Ovarium'un üst ucu ile pelvis duvarları arasında yerleşmiş olan lig. ovari suspensorium (infundibulopelvik bağ) adı verilen ligament, ovarium'u pelvik duvara asıncı bir rol oynamaktadır (20). Lig. ovari suspensorium içerisinde ovarium'un damarları (A. V. ovarica) ve plexus ovaricus'a ait sinirler geçmektedir (17). Ovarium'un uterus'a bakan alt ucu (extremitas uterina) ile uterus'un üst dış köşesi arasındaki ligament ise lig. ovari proprium (lig. uteroovaricum) olarak adlandırılmaktadır. Gebelik döneminde kadında uterus ile beraber ovarium'un konumunun değişmesini bu ligament sağlamaktadır (20). Ovariumlar; östrojen ve progesteron gibi hormonların salgılanmasından sorumludur. Ayrıca, dişi cinsiyet hücresi olan yumurtanın üretimi de burada gerçekleşmektedir (21).

Ovariumların dış yüzü peritoneum adı verilen bir zar ile çevrilidir. Bu zar, puberte dönemine kadar düz ve pürüzsüz iken puberte döneminde ovulasyon sürecinin başlamasından itibaren pürüzlü bir yapı olan yassı epitele dönüşerek değişmektedir. Bu tabakanın altından tunica albuginea adı verilen kompakt bağ dokusuna sahip bir tabaka çıkmaktadır. Ovarium'un esas dokusu tunica albuginea'nın altında yer almaktadır. Bu doku cortex ovarii ve medulla ovarii olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Dışta yer alan cortex ovarii içerisinde gelişme devrelerinde olan foliküller ve bu foliküllerin arasını dolduran bağ dokusu bulunurken iç kısımda yer alan medulla ovarii'nin içerisinde ise sinirler ve damarlar bulunmaktadır. Medulla ovarii, cortex ovarii'ye göre daha gevşek bir bağ dokusuna sahiptir (19,20).

Ovariumlarda yaklaşık 400.000 primer follikül bulunmaktadır. Bir kadının hayatı boyunca bu folliküllerden ortalama 400 tanesi olgunlaşabilmektedir. Geri kalanları ise dejenerasyona uğramaktadır. Puberte ile beraber ovulasyon 13-14 yaşlarında başlamakta ve kadın 40-50 yaşına gelene kadar devam etmektedir (17,19).

#### 2.1.1.1. Ovariumun damarları

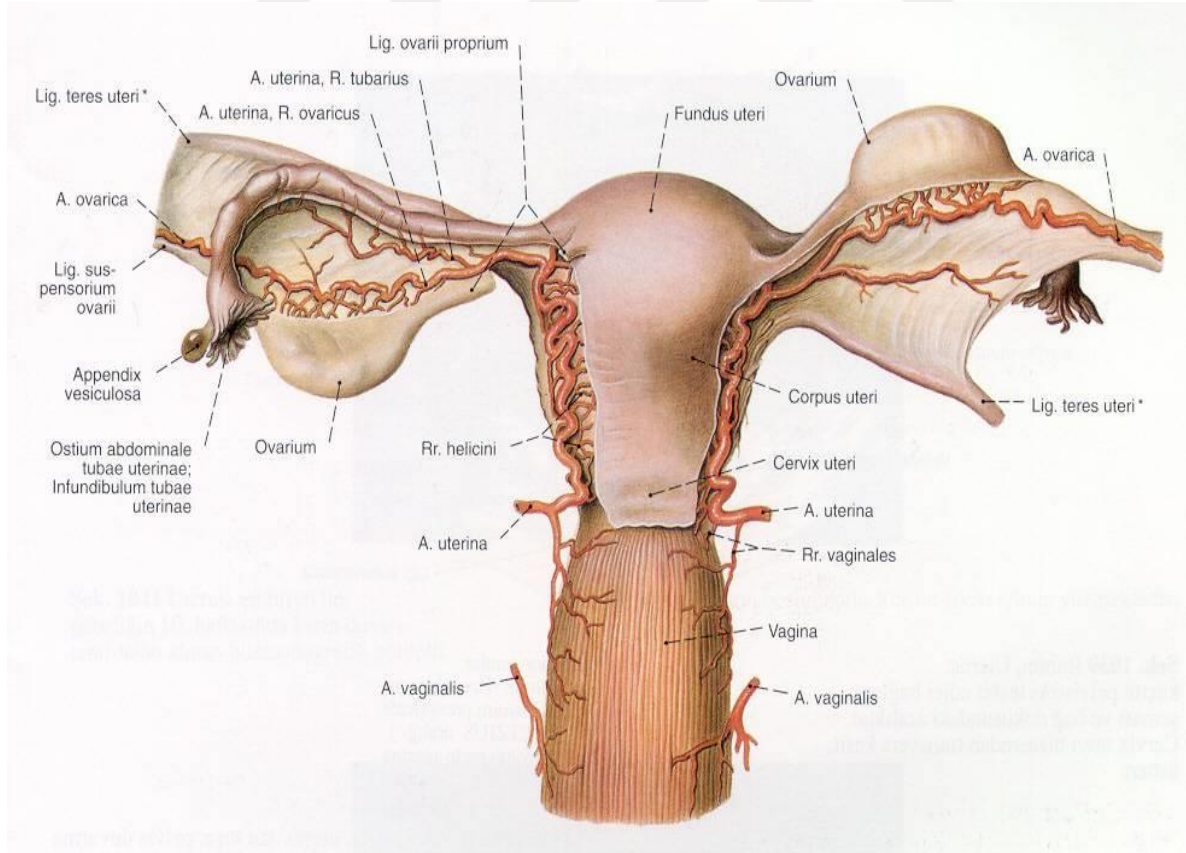
Ovarium'un damarları A. ve V. ovarica'lardır. A. ovarica, aorta abdominalis'ten direkt çıkmaktadır. Lig. ovarii suspensorium içerisinde ilerleyerek pelvis'e inmektedir. Ovarium'un ön kenarında bulunan hilum ovarii'den ovarium'a girmektedir ve foliküllerin çevresinde kılcal ağlar meydana getirmektedir. Ovariumun arteriyel kanlanması esasen a. ovarica ile

sağlanmasına rağmen, medialde lig. ovarii proprium içerisinde seyreden a. ovarica ile anastomozu bulunan a. uterina'nın r. ovaricus dalı tarafından da desteklenmektedir (16,17).

Venler ise arterler ile beraber seyrederek hilum ovarii'den çıkmaktadırlar. Bu venlerin oluşturduğu venöz ağ, plexus pampiniformis olarak adlandırılmaktadır. Plexus pampiniformis'i oluşturan venler, yukarı çıktıkça birleşerek sonunda V. ovarica'yı meydana getirmektedirler. V. ovarica ve A. ovarica beraber seyretmektedir. V. ovarica dextra V. cava inferior'a, V. ovarica sinistra ise sol V. renalis'e açılmaktadır (16,19).

Gonadal arterlerde meydana gelen varyasyonların uzun zamandır üzerinde çalışılan bir konu olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada gonadal arterlerin vakaların % 8,8'inde varyasyon gösterdiği belirtilmiştir (22). Varyasyonların erkeklerde daha fazla olduğu ve sağ tarafta daha yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (23). Over arterleri aorta abdominalisten köken alabilecekleri gibi a. renalis ya da a. renalis accessoria'dan da köken alabilmektedirler. Buna ek olarak diafragma ve glandula suprarenalis'lere de dal verebilmektedirler. Singh ve arkadaşları (1998), over arterlerinin bilateral a. renalis accessoria'dan köken aldığını bildirmişlerdir (24).

Ovarium'un damarları aşağıda Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Ovarium'un damarları (25).

### 2.1.1.2. Ovarium lenf drenajı

Lenf damarları, kan damarları ile beraber seyrederek. Ovarium'un lenf sıvısı, nodi lymphatici preaortici ve lateralis'lere açılır.

### 2.1.1.3. Ovarium inervasyonu

Ovarium'un sempatik sinirleri, n. splanchnicus minor ve medulla spinalis'in bir kısım torakal segmentlerinden (T10-11) gelmektedir. Parasempatik sinirleri ise N. vagus'tan gelmektedir. Sinirler, A. ovarica'nın etrafında plexus ovaricus'u oluşturmaktadırlar (16,19).

## 2.1.2. Ovarium embriyolojisi

Cinsiyet farklanması, birçok genin rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Seksüel farklanmanın anahtarı Y kromozomudur. Y kromozomunun kısa kolu üzerinde SRY geni ( Y kromozomu üzerindeki cinsiyeti belirleyen bölge= sex-determining region on Y) bulunmaktadır. Bu genin protein ürünü, rudimenter durumdaki cinsiyet organlarının kaderini ortaya koyan genleri harekete geçiren bir etkidir. SRY proteini testis belirleyici faktördür (TBF). Eğer bu faktör mevcut ise fetüsün cinsiyeti erkek tipinde, mevcut değilse dişi tipinde farklanır. Embriyonun genetik cinsiyeti, fertilizasyon sırasında belirlenmiştir ancak gelişimin 7. haftasına kadar gonadlar dişi veya erkeğe ait morfolojik bir ayrım göstermemektedir (26).

İlk gonad (testis veya over) gelişimi gebeliğin 5. haftasında başlamaktadır (27). Gonadlar mezonefrozun orta hattı boyunca mezotelyumun kalınlaşması ile meydana gelmektedir. Mezotel ve altındaki mezenşim çoğalarak aynı yerde bir kabartı oluşturur. Oluşan bu kabartıya genital kabartı ya da gonad taslağı adı verilir. Burada epitelyal ve mezenşimal hücreler beraber prolifere olarak primer cinsiyet kordlarını oluştururlar. Gonadlar ortada uzunlamasına bir çift halindedir (26,27).

Primordiyal germ hücreleri (ilkel cinsiyet hücreleri), ilk olarak yolk kesesi adıyla da bilinen vitellüs kesesi duvarında endoderm hücrelerinin arasında yer alırlar. Gebeliğin 3. haftasında vitellüs kesesinin allantois bağlantısı tarafında yer alan duvarındaki endoderm hücrelerinin arasına yerleşirler (26-28). Primordiyal germ hücreleri, gebeliğin 4. haftasında ameboid hareketlerle sonbarsağın duvarı ve dorsal mezenteriy boyunda ilerler ve 5. haftanın başlarında primitif gonadlara ulaşırlar. Bu hücrelerin genital sırtlara ulaşamadığı durumlarda ise gonadlar gelişemez. Primordiyal germ hücreleri genital sırtlara ulaşmadan hemen önce ve ulaştığı sırada, buradaki epitel hücreleri proliferasyona uğrayarak altlarındaki mezenşimin içerisine gömülürler. Daha sonra burada primitif cinsiyet kordonlarını meydana getirirler. Bu

dönemde erkek ve dişi gonadlar birbirinden ayırt edilemez (26,28). Bu evreye farklanmamış evre, gonada ise farklanmamış gonad adı verilmektedir.

Dişi embriyolarda primordiyal germ hücrelerini içeren medüller kordonlar bölgeyi kaplarlar. Genital katlantının derinlerinde yok olup yerlerini vasküler bir stroma olan ovarian medullaya bırakırlar. Dişi embriyolarda yüzey epiteli gebeliğin 7. haftasında prolife olarak kortikal kordonları oluşturur. Dördüncü ayda bu kortikal kordonlar her biri, bir ya da daha fazla primordiyal germ hücrelerini çevreleyen izole hücre gruplarına dönüşürler. Primordiyal germ hücrelerinin oogonyumlara dönüştüğü sırada çevrede bulunan epitelyal hücreler ise primordiyal folikül hücrelerini meydana getirir (26,27).

Ovariumun foliküler gelişimi, dişi fetüs rahim içindeyken başlamaktadır. Gebeliğin 5. haftasında dişi bir fetüsün ovariumunda ortalama 500 ile 1300 primordiyal germ hücresi mevcuttur. Daha sonra primordiyal germ hücreleri mitoz bölünmeye uğrar ve 20. haftada bu hücrelerin miktarı ortalama 6 ila 7 milyona ulaşır. Mitoz bölünme tamamlandıktan sonra germ hücreleri mayoz bölünmeye uğrar ve profaz evresinde kalarak germ hücre kistlerini meydana getirirler. Her bir germ hücre kisti ise bir primordiyal folikül oluşturmak üzere geriler. Meydana gelen bu süreçte birden fazla germ hücresi kaybolur. Doğum anında ise bir dişide yaklaşık 1 ila 2 milyon primordiyal folikül mevcuttur. Ergenlik dönemine ulaşıldığında ortalama 400.000 ila 500.000 primordiyal folikül kalır. Menarştan itibaren her ay ortalama 1000 folikül kaybı yaşanır (29-33).

Ovariumun folikül gelişimi, gonadotropinden bağımsız büyüme ve gonadotropine bağımlı büyüme olmak üzere iki farklı aşamadan oluşmaktadır. Lüteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) gonadotropinlerdir. Bu iki hormon, hipotalamustan gonadotropin salgılayan hormonun uyarılmasıyla ön hipofiz bezinde üretilir ve burdan salınır. FSH foliküler büyümeyi kontrol ederken LH yumurtlamayı kontrol eder (33-35).

Foliküler gelişim, ovariumun periferik korteksinde meydana gelmektedir. Primordiyal foliküller, oosit büyümesi ve granüloza hücre tabakasının çoğalmasıyla primer foliküllere dönüşürler. Böylece FSH reseptörlerini eksprese etmeye başlarlar. Primer foliküller sekonder foliküllere dönüşür. Primer folikül stroması teka interna ve eksternaya dönüşür. Teka interna LH reseptörlerini geliştirir. FSH ve LH reseptörleri, folikülün gonadotropinlere yanıt oluşturmasını sağlayacak uyarıcı bir işlev görür. FSH uyarısını alan foliküller büyüyerek yanıt verir ve içi sıvı dolu olan bir alan geliştirirler. Bu alana antrum adı verilir. LH, androjen üretimine yol açarak foliküler büyümeyi kolaylaştırır. Buna ilateven LH'un apoptoz yoluyla foliküler kaybı teşvik ettiği de bilinmektedir. Ovarium foliküller büyüyüp olgunlaştıkça büyük foliküller androjenleri östrojen hormonuna dönüştürmek amacıyla aromataz enzimini

kullanabilir. Böylelikle östrojen seviyeleri artar. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenine negatif geri besleme sinyali gönderilir ve dolaşımda mevcut olan FSH seviyeleri azaltılır. Büyük bir folikül baskın folikül olarak seçilir ve olgunlaşır. Gelişmekte olan küçük foliküller dejenere olmaya başlar. Baskın folikülün granüloza hücreleri LH reseptörlerini geliştirir. LH ve dolaşımdaki östrojen seviyesinin artmasına yanıt olarak süreç yumurtlamayla sonuçlanır. Yumurtlama anında folikül, fertilizasyon için olgun oositi açığa bırakır. Yumurtlamadan sonra boş folikül korpus luteum'a dönüşür. İmplantasyon gerçekleşmezse korpus luteumun, korpus albicans olarak adlandırılan bağ dokusuna dönüştüğü bilinmektedir ( 29,32-36).

### **2.1.3. Ovarium histolojisi**

Ovariumlar; periferde cortex ovarii, merkezde ise medulla ovarii olmak üzere iki kısımda incelenmektedir (37). Bu iki kısım histolojik olarak birbirinden fark göstermektedir fakat sınırı belirgin bir şekilde ortaya konamamaktadır. Hücreden zengin olan cortex kısmının ovariumun büyük bir bölümünü oluşturduğu bilinmektedir (27,37-39). Periferdeki cortex ovarii tek katlı yassı-kübik hücrelere kadar değişiklik gösteren germinal epitelyum adı verilen bir epitel ile çevrilidir. Germinal epitelyum yapısının altında fibröz yapıdan meydana gelen tunica albuginea tabakası bulunmaktadır (37). Ergenlik dönemine girmeden önce cortex kısmında sadece primordiyal follüküller bulunmaktadır. Ergenlik sonrası bu bölgede primer, sekonder ve graaf (tersiyer) follüküller görülmeye başlanmaktadır. Olgunluk döneminde ise cortex ovarii gelişim evresine göre değişiklik gösteren foliküller ile beraber atretik follüküller, corpus luteum ve corpus albicansları içermektedir. Ovarium merkezinde yer alan medulla ise gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Medulla ovarii içerisinde arter, ven, lenf damarları ve sinirler bulunmaktadır. Medullada bulunan hilum ovarii adı verilen açıklıktan a. v. ovarica ve sinir lifleri giriş çıkış yapmaktadır. Medulla ovarii'nin dışı bu açıklığa kadar cortex ile çevrilmiştir (27,37,40,41).

Cortex ovarii içerisinde follüküllerin geçirmiş olduğu gelişim süreci follükülogenez olarak adlandırılmaktadır. Follüküller gebeliğin 18-20. haftalarında gelişmeye başlamakta ve menopoza ile follükül gelişimi son bulmaktadır (42).

Puberte dönemine gelen dişilerde hipotalamustan gelen gonadotropin, hipofiz bezini uyarır ve burdan follükül stimulan hormon (FSH) adı verilen Follükül Stimüle Edici Faktör salgılanmaya başlar. FSH ile belirli sayıdaki oosit gelişmeye devam etmektedir. Bu bir döngü olarak her ay belirli bir düzende tekrarlanır. Gerçekleşen her menstruel döngüde, bir ovariumda oogeneze gerçekleşmektedir. Oogeneze ile beraber her dönemde primordiyal follüküllerin yaklaşık 5-20 kadarı gelişmeye başlamakta ancak tamamının ovulasyona

ulaşmadığı bilinmektedir (43). Primordiyal folliküller FSH uyarısı ile tek katlı yassı epitel hücrelerinden tek katlı kübik şekle dönüşür. Oluşan bu hücreler Granüloza hücreleri olarak da adlandırılan primer folliküllerdir (44). Granüloza hücreleri birçok hormonal faktörü sentezleyerek oosit (folikül) gelişiminden sorumludurlar (45).

Granüloza hücreleri proliferen oldukça ovarium stromasında folliküllerin etrafında bulunan hücreler ile bir hücre kılıfı meydana getirirler. Teka katmanı olarak adlandırılan bu kılıf, teka interna ve teka eksterna olmak üzere iki tabakadan meydana gelmektedir. Ancak iç ve dış tabaka arasındaki sınır belirgin değildir (37,43). İç katman olan teka interna yüksek damar yapısına sahip çok sayıda LH reseptörü içeren kübik şekilli salgı hücrelerinden oluşmaktadır. Dış katmanı olan teka eksterna ise düz kas hücreleri ve kollajen fibril demetlerinden meydana gelen bağ doku hücrelerinden oluşmaktadır (27,37).

Ovulasyonun gerçekleşmesi sonucunda teka internada bulunan hücrelerle beraber granüloza hücrelerinin tümü steroid hormon salgılayan bir beze dönüşmeye başlamaktadır. Endokrin doku özelliğine sahip bu yapı corpus luteum olarak adlandırılmaktadır. Oosit döllenişmesi gerçekleşmediği takdirde luteoliz adı verilen corpus luteum gerilemesi görülür. Daha sonra corpus luteum yavaş yavaş skar doku haline gelir ve corpus albicans oluşur (36,37,40).

#### **2.1.4. Ovarium patolojileri**

Üreme çağına gelmiş kadınlarda, menstrüel aktivitenin başlamasıyla overlerde pek çok hastalık oluşmaktadır. Bunlar arasında; polikistik over sendromu, yumurtalık kistleri, endometriozis (çikolata kisti), erken yumurtalık yetmezliği ve yumurtalık kanseri vb. çeşitli klinik ve subklinik hastalıklar bulunmaktadır (46-48). Bu patolojiler içerisinde yer alan ve adneksiyal torsiyon olarak adlandırılan vaka da oldukça sık görülmektedir. Bu bozukluk, ovarium ve çevresindeki dokuların farklı derecelerde rotasyonu ile oluşur (6). Aşağıda ovarium torsiyonu hakkında detaylı bilgi verilmiştir.

#### **2.1.5. Ovarium torsiyonu**

Ovarium torsiyonu, her yaşta görülebilen ancak üreme çağına gelmiş kadınlarda daha sık rastlanan seyrek meydana gelen klinik bir olgudur (49). Torsiyon; bir oluşumun kendi sapı veya kökü etrafında bükülmesi ya da dönmesi anlamına gelmektedir (50). Adneksiyal torsiyon olarak adlandırılan ovarium torsiyonu, ovariumun destekleyici ligamentleri etrafında dönmesi ile karakterizedir. Torsiyon sonucunda ovarium arterleri tıkanmakta, kan akımı

engellenmekte ve iskemi meydana gelmektedir (51). Torsiyona yol açan başlıca sebep, ovariumun ligamentlerinin hareketli olması olarak bilinmektedir. Fakat bu organdaki torsiyonun sebebi net bir şekilde ortaya konamamıştır. Nedenleri arasında gebelik, ektopik gebelik, yapışıklıklar, konjenital malformasyonlar, paraovarian kistler, ovarium hiperstimulasyonu, ovarium kistleri ve iyi huylu tümörler bulunmaktadır. Özellikle gebelik önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (4-6,52-55). Akut abdominal ağrı belirtisi ile bilinen adneksiyal torsiyon vakalarında genellikle ani başlangıçlı keskin, künt ve devamlı bir sağ alt kadranda ağrısı mevcuttur (56). Bu tabloda erken tanı ve müdahalenin büyük önemi bulunmaktadır (57). Tanı; ultrason, manyetik rezonans ya da bilgisayarlı tomografi yöntemleri ile konulabilir (3,58). Operasyon öncesi tanıda doppler ultrasonografi önemli bir yöntemdir (59). Kesin tanı ise eksploratif laparotomi ile konmaktadır (60). Torsiyon sonucunda kan ve lenf akımının engellenmesiyle ovarium dokusunda iskemi ve nekrozlaşmaya kadar giden ciddi bir tablo meydana gelebilmektedir (61). Bu yüzden erken tanı konulamaması ve müdahalede gecikme; over nekrozu, peritonit, apse veya sepsis gibi risk teşkil eden klinik problemlere yol açmaktadır (62). Tanı koymada gecikme ve durumun tespit edilememesi sık görülen bir tablodur. Bu tablo sonucunda ise over ve fallopian tüpün veya her ikisinin birden kaybı gözlenmektedir (3,63). Erken tanı ve müdahale ile ovarium torsiyonu sonucunda meydana gelebilecek geri alınamaz hasarların önüne geçmek mümkün olabilmektedir (64). Tanının konulmasını takiben acil cerrahi müdahale gerekmektedir (65).

Over torsiyonunun tedavisi cerrahi olarak yapılmaktadır. Ancak aradan geçen zamana bağlı olarak oluşan doku hasarı sorun oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde IR hasarına karşı birçok antioksidan özellik gösteren bileşikler kullanılmış ve protektif etkileri araştırılmıştır (66). Elde edilen bulgulara bakılarak antioksidanların IR sonrası serbest radikal oluşumunu azaltarak doku hasarı oluşumunu azalttığı görülmüştür.

Ülkemizde yetiştirilen ve bol miktarda tüketilen çayda birçok fenolik madde ve antioksidanlar bulunmaktadır. Bunlardan özellikle yeşil çayda bol miktarda bulunan ve antioksidan özelliği en fazla olan madde EGCG'dir (67). EGCG ile yapılan bilimsel çalışmalar neticesinde bu maddenin renal, hepatik, myokardial, testiküler ve serebral IR hasarında faydalı etkileri olduğu tespit edilmiştir (68). Bu doğrultuda EGCG'ın over IR hasarına karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

## **2.2. İskemi ve Reperfüzyon (IR Hasarı)**

İskemi, Yunanca'da "iskho" (engelleme) ve "hàima" (kan) anlamlarına gelen kelimelerden meydana gelmiştir. Çeşitli sebeplerle organ veya dokulara giden kan akımının kesilmesine ya

da azalmasına iskemi denilmektedir. İskemi sonrası dokularda oksidatif stres meydana gelmektedir. Ortaya çıkan bu problem geri dönüşümlü veya dönüşümsüz doku hasarına neden olmaktadır. Doku hasarının büyüklüğü iskemi süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. İskemi süresinin çok uzun olması, dokunun ölümle sonuçlanmasına yol açabilmektedir. İskemi sonucu oluşabilecek doku hasarı, dokunun tipine bağlı olarak da değişebilmektedir (1,69).

Dokuda veya hücrede yeterli miktarda oksijen bulunmamasına hipoksi adı verilmektedir. İskemi, hipoksik hasara yol açmaktadır ve hipoksik hasarın en sık görülme durumu da iskemidir (70). İskemi; damarlarda emboli, tromboz veya ateroskleroz gibi patolojilerin sebep olduğu tıkanmalardan kaynaklı meydana gelebilir (71,72).

Hipoksinin oksidatif strese sebep olması; hücre membranlarında bozunmalara, serbest radikal oluşumuna ve hücre içindeki protein ve lipidler gibi önemli bileşenlerin peroksidasyonuna sebebiyet vermektedir (2). Hipoksi sebebiyle hücre, aerobik mekanizma yoluyla ATP üretimini yavaşlatır ya da durdurur (73). ATP sentezinin azalmasına bağlı olarak sodyum-potasyum pompası da durmaktadır. Oksijen yetersizliği durumunda hücre zarında bulunan sodyum-potasyum pompası devre dışı kalır ve bu pompanın inaktif olması sebebi ile hücre içerisinde kalsiyum iyonlarının birikmesi söz konusu olur. Hücre içerisinde kalsiyum iyonlarının birikmesi bazı fosfolipazları, proteazları, ATPazları ve endonükleazların aktifleşmesini sağlar. Fosfolipazlar aktifleşerek AA oluşumuna sebebiyet vermektedir. AA ise serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırır ve zar membranında bulunan fosfolipidlerin yapısının bozulmasına neden olur (2). Böylelikle de dokuda meydana gelen bu tür değişimler sonucu doku hasarları oluşmaktadır. Ayrıca hipoksi sonrasında hücrelerde oksidatif fosforilasyon üzerinden ATP oluşumunda da giderek azalmalar görülmektedir. ATP miktarı belirli bir düzeyin altına indiği takdirde ise yıkıma girmektedir ve sırası ile adenosin difosfata, adenosin monofosfata ve adenosine indirgenmektedir (74). Adenosin ise hücre dışına çıkarak inozin ve hipoksantin meydana getirmektedir. Hipoksantin ise hipoksantin oksidaz enzimi ile ksantine indirgenmektedir. Ksantin oluşumu ile de hücrelerde SOR'ların oluştuğu görülmektedir (75).

Hipoksi sebebiyle oksijen yetersizliğine ek olarak SOR da hücre/doku hasarına neden olmaktadır (2). Serbest radikallerin hücreler üzerinde lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi birçok etki mekanizması bulunmaktadır (76).

İskemiye uğrayan organlarda gerek çeşitli mekanizmalarla gerekse de cerrahi yöntemlerle kan akışının tekrar sağlanmasına reperfüzyon adı verilmektedir (77,78). İskemi sonrası gelişen tahribatın geri dönüştürülmesinde doku reperfüzyonu önemli bir noktadır

(79,80). Reperfüzyon sonrası dokular, enerji ihtiyacını karşılama ve metabolitlerini uzaklaştırma imkânına sahip olmaktadır. Kan dolaşımının yeniden başlamasıyla doku oksijen ihtiyacını karşılar ancak beraberinde birçok sorun da meydana gelir. Reperfüzyon anında hücrenin içine moleküler oksijen girişi gerçekleşmekte ve böylece ortaya SOR çıkmaktadır. Ortaya çıkan bu serbest radikaller iskemiye göre daha fazla hasar meydana getirmektedir (74,79-81). Reperfüzyon sonucunda, hücrede gelişen ödem, hücrenin iskelet yapısının bozulması ve geçirgenliğinin azalması gibi bazı hasarlara yol açmaktadır (79,80). İskemi ve reperfüzyon sonucu her ikisinde de doku tahribatları meydana geldiği için bu mekanizmaya IR hasarı denilmektedir (82).

Reperfüzyonun başlamasıyla beraber doku perfüzyonu sağlanmaktadır. Böylece dokuya giren oksijen, iskemik dokuda birikmiş olan ksantin oksidaz tarafından kullanılarak hipoksantin ürik aside dönüşmektedir. Bu sırada ise yüksek düzeyde reaktif oksijen türünün oluşumuna yol açmaktadır (83). İskemik doku reperfüzyonunu takiben reaktif oksijen metabolitleri artarken nitrik oksit (NO) miktarı azalmaktadır (84). Reaktif oksijen metabolitlerinin biriktiği esnada serbest radikalleri organdan uzaklaştıran antioksidan mekanizmalar olumsuz olarak etki görmektedir (85).

Bu kontrolsüz oksidasyon sonucunda, hücrenin savunma mekanizması baskı altında kalarak hücreler tahribatlara karşı korumasız bir hal almaktadırlar. Ek olarak inflamatuvar sitokin salınımını da artırarak hasarın büyümesine yol açar (86). SOR ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucunda oksidatif stres artmaktadır (87). Bu artış ile endotel hücreleri aktifleşir ve hücrelerin işlevlerinde aksaklıklar meydana gelir. Bu da arteriyel damarlarda vazokonstriksiyon, venöz damarlarda vazodilatasyon meydana gelmesine sebebiyet vermektedir (88). SOR miktarının artması lipit peroksidasyonu ve protein tahribatına yol açarak hücre/dokuların çeşitli işlevlerinde aksama meydana getirir ve dokunun ölümüne sebebiyet verir (89). Oksidasyon oluşturan bu söz konusu serbest radikaller; süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hipoklorik asit, azot dioksit, kloraminler, ozon ve lipit peroksitler isimleri ile bilinmektedirler (86).

### **2.3. Antioksidanlar**

Hücrede meydana gelen serbest oksijen formlarının önüne geçilmediği takdirde DNA, karbonhidrat, protein ve lipitlerin yapısında bozulmalar meydana gelmektedir. Serbest radikaller hücre zarının yapısını ve işlevini bozarak çeşitli dejeneratif hastalıklara yol açmaktadır. Fakat bazı zamanlarda hücrenin savunma mekanizması tarafından ortadan kaldırılan ROS'dan daha fazla miktarda oluşabilmektedir. Hücrede bu savunma mekanizması

yoluyla ortadan kaldırıldan daha çok miktarda ROS meydana gelmesine “oksidatif stres” adı verilmektedir. Oluşan bu ROS’lar, antioksidanlar olarak adlandırılan “antioksidan savunma sistemleri” mekanizması ile hücreden temizlenmektedir (90).

Antioksidanlar, hücreye zarar veren SOR ile tepkimeye girerek meydana gelebilecek tahribatları önleyen önemli bileşiklerdir (91). Antioksidan olma özelliği taşıyan birçok farklı madde mevcuttur (90). Resveratrol (92), Curcumin (93), Ferula elaeochytris (94) ve EGCG (95)’nin literatürde uzun zamandır çalışmalarda yer alan bazı antioksidan maddelerden olduğu bilinmektedir.

### **2.3.1. Bir antioksidan olan Epigallokateşin Gallat (EGCG)**

Dünyada sudan sonra en fazla tüketilen içecek olma özelliğine sahip olan çay, “*Camellia sinensis*” bitkisinin genç yaprak ve tomurcuklarından üretilmektedir.

“*Camellia sinensis*” bitkisi “*Theacea*” familyasına aittir. Günümüzde ticari amaç güderek üretilen çayı fermantasyona bağlı işleme biçimlerine göre üç ayrı sınıfta inceleyebilmekteyiz; siyah çay (tam fermente/okside edilmiş), yeşil çay (fermente/okside edilmemiş) ve oolong (yarı fermente/okside edilmiş) çay şeklinde (96,97). Siyah çay % 76-78, yeşil çay % 20-22 oranında tüketilirken oolong çayı % 2’den az oranlarda tüketilmektedir (98,99).

Bunlardan daha az işlem görmüş olan çaya ise beyaz çay denilmektedir. Beyaz çay, Çin’in Fujian eyaletinde sadece bahar aylarında hasat edilen bir çay olarak literatüre geçmiştir (100). Bu çay, “*Camellia sinensis*” bitkisinden üretilmekte olan çaylar arasında en düşük üretime sahip olan çaydır (101).

Çayın içeriğinde birden fazla aktif etken madde bulunmaktadır (99). Çayın etken maddelerinden biri olan kateşinler; polifenoller grubunda bulunan flavanollerdir (102,103). Çayın sağlık üzerine olumlu etkilerinin olması kateşin ve türevlerine bağlıdır. Çayın içerdiği kateşin miktarı çevre şartlarına göre değişse de en yüksek kateşin içerme oranı yeşil çaya aittir. Yeşil çayın yapraklarında yaklaşık % 30 civarında kateşin bulunmaktadır (99). Bir bardak yeşil çayda yaklaşık 100-200 mg kateşin mevcuttur (99,104).

Kuru çayın ortalama % 36’sını meydana getiren polifenoller, çayın bileşenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Kafein, amino asitler, karbonhidratlar, proteinler, lipidler, vitaminler (B vitamini) ve mineraller ise taze çay yaprağını oluşturan diğer bileşenler arasında yer almaktadırlar. Bunlara ek olarak çay A, K, C vitaminlerini,  $\beta$  karoten ve florür de içermektedir. Beyaz çayın diğerlerine kıyasla en yüksek protein içeriğine sahip olduğu

saptanmıştır. Bunun sebebinin ise beyaz çayın hasadında bitkinin sadece tomurcuk kısmının kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (96,97).

Flavonoidlerin bol miktarda bulunduğu yeşil çay, polifenolik maddelerce zengin içeriğe sahip bir bitkidir (105,106). Yeşil çaydaki kateşini; epikateşin (% 6,4'ü), epikateşin gallat (EKG) (% 14'ü), epigallokateşin (EGK) (% 19'u) ve epigallokateşin gallat (EGCG) (% 65'i) olmak üzere dörde ayırabilmekteyiz (99,105,107). Bunlardan özellikle yeşil çayda bol miktarda bulunan ve antioksidan özelliği en fazla olan madde EGCG'dir (67). EGCG; serbest radikal süpürücü, indirgeyici ve metal şelatörü olarak görev yapan güçlü bir antioksidandır. Bu antioksidanın çeşitli gıda sistemlerinde oksidasyonu engellediği ve biyolojik ortamlarda oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynadığı bilinmektedir. Üstelik EGCG'nin biyolojik sistemlerde lipid oksidasyonunu etkili bir şekilde baskıladığı da bildirilmiştir. Ayrıca, kan plazmasında bulunan bazı antioksidanların da tükenmesini geciktirmektedir. EGCG'nin antioksidan özellikleri polifenolik yapısından kaynaklanmaktadır (108). EGCG antioksidan özelliklerinin yanında anti-inflamatuvar özelliklere de sahiptir. Bu kateşin, aktive makrofajlardan Nitrik Oksit (NO) salınımını engellemektedir. Bunu indüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz (iNOS) enzimini engelleyerek yapmaktadır. Ayrıca önemli proinflamatuvar moleküllerin salınımını da Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzimini bloke ederek durdurmaktadır. EGCG; iNOS, COX-2 ve NO ekspresyonundaki azalmaya neden olarak inflamasyonu iyileştirebilir. Ayrıca nükleer faktör - kappa beta ve Activator Protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini azaltarak da antiinflamatuvar etkisini gösterebilir (109). Bunlara ilaveten EGCG; Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-8 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamasyon markerlarının seviyesini azaltarak yangıyı baskılayabilir (110-112).

EGCG'nin IR hasarında çeşitli doku/organlardaki etkisi literatürde geniş bir yer almaktadır. IR modeli üzerinde EGCG'nin beyin, böbrek, hepatosit, bağırsak, omurilik, kalp, akciğer, karaciğer, retina, testis vb. organ/dokularda çeşitli özellikleri araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmaların sonucunda EGCG'nin IR hasarında çeşitli antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstererek koruyucu bir özellik sergilediği belirtilmiştir.

Choi ve ark. (2004) arteria cerebri media tıkanıklığı sonrası EGCG uygulayarak ratlarda EGCG'nin fokal IR'ye bağlı beyin hasarı üzerindeki etkisine bakmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmada arteria cerebri medianın 2 saat iskemisinin ardından 24 saat reperfüzyon uygulanmıştır. Reperfüzyondan hemen sonra EGCG 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozlar halinde intraperitoneal yolla verilmiştir. Sonuç olarak; 50 mg/ kg EGCG uygulanan grupta, kontrol grubuna ve 25 mg/ kg EGCG uygulanan gruba göre enfarktüs hacmi önemli ölçüde azalmıştır. Aynı zamanda 50 mg/ kg EGCG dozu diğer gruplara kıyasla nörolojik

eksiklik toplam skorunu önemli derecede azaltmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda; 50 mg/ kg EGCG'nin ratlarda geçici fokal IR modelinde antioksidan etkisi göstererek beyin hasarını azalttığı görülmektedir (113).

Kakuta ve ark. (2011) böbrek transplantasyonlarında sık rastlanan renal IR hasarında EGCG'nin çeşitli kimyasal ve biyolojik etkilerini araştırmak amacıyla ratlar üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Kontrol ve EGCG gruplarındaki ratlara IR yaralanmasından sırasıyla 48 saat, 24 saat ve 30 dakika önce intraperitoneal yolla salın veya 50 mg/kg EGCG uygulanmıştır. Ratlar 45 dakika boyunca sol renal iskemisine maruz bırakılmıştır. Reperfüzyondan sonra sağ nefrektomi yapılmıştır. EGCG grubunun böbreklerinde, önemli derecede daha az tübüler yaralanma ve apoptoz görülen hücre sayısında düşüş gözlenmiştir. Sonuç olarak, renal IR hasarında EGCG'nin makrofaj infiltrasyonunu azaltarak böbreklerde IR hasarına karşı bir koruma sağladığı ve renal fibrozda azalmaya yol açtığı saptanmıştır (114).

Hwang ve ark. (2008) EGCG'nin rat hepatositleri üzerine koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda EGCG'nin IR üzerindeki oksidatif strese bağlı yaralanmaları önleyerek hepatosit hücrel hasarını azaltabileceğini ve karaciğer transplantasyonunda bir antioksidan madde olarak kullanılabileceğini tespit etmişlerdir (115).

EGCG'nin bağırsak IR hasarı üzerindeki etkisinin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada IR-EGCG grubundaki ratlara IR indüksiyonundan 14 gün önce içme suyunda çözülmüş 0.4 mg/ mL EGCG uygulanmıştır. Arteria mezenterica superiorun 30 dakika klemplenmesini takiben 1 saat süresince reperfüzyon uygulanarak bir bağırsak IR yaralanma modeli oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda; EGCG'nin bağırsaktaki patolojik değişiklikleri azalttığı, serum ve bağırsakta IR hasarı kaynaklı TNF- $\alpha$ , IL-1 ve interleukin-6 (IL-6) mrna'nın yukarı yönlü regülasyonunu ve protein ekspresyonunu bastırdığı saptanmıştır. EGCG'nin akut bağırsak IR hasarını büyük oranda azaltabileceği ve önleyebileceği tespit edilmiştir (116).

EGCG'nin omurilik IR hasarındaki nöroprotektif etkilerini belirlemek amacıyla ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada sham, kontrol, EGCG, EGCGII grubu olmak üzere dört grup oluşturulmuştur. EGCG grubunda aort klemplenmesinden önce intraperitoneal yolla 50 mg/kg EGCG uygulanırken EGCGII grubunda reperfüzyondan hemen sonra 50 mg/kg EGCG uygulanmıştır. 60 dakikalık omurilik iskemisi oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda, EGCG'nin nörolojik fonksiyon motor eksiklik indeksi (MDI) önemli derecede azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak omurilik nöronlarının dejenerasyon derecesinde

düşüş sağladığı da saptanmıştır. Çalışmanın bu sonuçlarına göre EGCG'nin tedavi öncesi ve sonrası omuriliğin IR hasarında nöroprotektif etki göstererek koruma sağlayabileceği tespit edilmiştir (117).

EGCG'nin rat kalplerindeki IR hasarı üzerine etkisine bakmak amacıyla Piao ve ark. (2011) bir çalışma yapmıştır. Ratların kalpleri 20 dakika iskemi ve ardından 50 dakika reperfüzyona maruz bırakılmıştır. İskemiden 10 dakika önce ve tüm reperfüzyon süresince ratlara EGCG perfüze edilmiştir. Çalışmanın sonucunda Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) ekspresyon seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. EGCG tedavisinden sonra bölünmüş CAS-3 azalması ve enfarktüs boyutunda önemli ölçüde azalma olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak EGCG'nin kalp IR hasarı üzerinde antioksidan ve antiapoptotik etki göstererek koruyucu bir işlevi olduğu tespit edilmiştir (118).

EGCG'nin bağırsak IR hasarı sonrası karaciğer ve akciğerler üzerine etkisinin araştırılması amacıyla ratlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Arteria mezenterica superiorun 60 dakika iskemisinin ardından 120 dakika reperfüzyon oluşturularak bağırsak IR modeli elde edilmiştir. EGCG ile tedavi edilen gruba iskemiden 15 dakika önce intraperitoneal yolla 50 mg/kg EGCG uygulaması yapılmıştır. Sonuçlar; bağırsak IR hasarının serumdaki aspartat (AST) ve alanin (ALT) transaminaz seviyelerini yükselttiğini buna karşın EGCG ile tedavi edilen grupta EGCG'nin serum AST ve ALT düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir. Aynı zamanda EGCG'nin karaciğer ve akciğer parankiminde koruma sağladığı tespit edilmiştir (119).

Nöronal hücrelerin ölümüne yol açan retinal IR hasarında EGCG'nin antioksidan ve antienflamatuar özelliklerini tespit etmek amacıyla Perez ve ark. (2020) tavşanların retinaları üzerinde bir çalışma yapmıştır. Albino tavşanlara 0-30 mg/kg EGCG intravenöz olarak verilmiştir. EGCG (15 mg)'ın retinal IR'den sonraki 24 ve 48 saate kıyasla ilk 6 saatte koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda retinal IR'den sonraki ilk 6 saat boyunca EGCG'nin oksidatif stres kaynaklı nöronal hücrelerin ölümünü azaltarak koruyucu bir özellik gösterdiği tespit edilmiştir (120).

Patolojik süreci IR hasarına benzeyen testis torsiyon modelinde EGCG'nin antienflamatuar ve antiapoptotik etkilerinin araştırılması amacıyla ratların tek taraflı testisleri üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Ratlar sham grubu (Grup 1), Grup 2 ve Grup 3 olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. İkinci grup, 1 saatlik iskemiye maruz bırakıldıktan sonra ardından salin varlığında 4 saat reperfüzyona tabi tutulmuştur. Üçüncü grup'a iskemi indüksiyonundan 30 dakika sonra intraperitoneal yolla 50 mg/kg EGCG uygulanmıştır. Testisteki morfolojik değişiklikler ve spermatogenezdeki yaralanma değerlendirilmiştir. Tek taraflı testis

torsiyonunda EGCG'nin ipsilateral testiste testis yapılarını iyileştirdiği, testis sitokin seviyesinde düşüş sağladığı ve germ hücre apoptozunda (GCA) inhibisyona sebep olduğu saptanmıştır (121).

IR hasarına karşı birçok antioksidan maddenin koruyucu ve tedavi edici etkileri araştırılmıştır (66,122,123). Bu araştırmaların sonucunda, antioksidanların IR sonrası dokuda meydana gelen hasarı azaltıcı yönde etki ettiği görülmüştür. Ancak çok düşük düzeyde hasarların meydana gelebilmesi için yeni yaklaşımlara gereksinim duyulmaktadır. Güçlü bir antioksidan madde olan EGCG'nin IR hasarı meydana gelen birçok organ üzerindeki etkileri daha önce yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Fakat rat ovariumlarında meydana gelen IR hasarı üzerinde EGCG'nin antioksidan ve antiapoptotik etkilerini ortaya koymak üzere bir çalışma mevcut değildir. Bu noktada literatüre katkı sağlayabilmek amacı ile EGCG antioksidan maddesinin ratların ovarium IR hasarı üzerine tedavi edici etkilerini tespit edebilmek için bu çalışmayı yapmış bulunuyoruz.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Çalışmada kullanılacak Wistar albino ırkı ratlar, KSÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Yeşil çaydan elde edilen EGCG, kullanıma hazır ticari ürün olarak Sigma-Aldrich'ten satın alındı.



Şekil 3. EGCG (Sigma-Aldrich Co. LLC.).

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. Deney grupları

Bu çalışma; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 2022-12 protokol numaralı ve 02 karar nolu izni ile onaylandı.

Çalışmada yaklaşık 200 g ağırlığında, 32 adet Wistar albino ırkı yetişkin dişi rat kullanıldı. Araştırmaya başlamadan bir hafta önce ratlar adaptasyon sürecine alındı. Hayvanlar; sabit oda sıcaklığında ve nem ortamında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında, kafeste beslendi (Şekil 4. A,B). Deney öncesi herhangi bir yem ve su kısıtlaması olmadı. Tüm operatif işlemler genel anestezi altında ve steril koşullarda gerçekleştirildi (Şekil 5).



**Şekil 4. A) Ratların barınma odası, B) Postoperatif bakım odası.**



**Şekil 5. Operasyon odası.**

Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur.

- 1) Kontrol (Sham) grubu (n=8): Sadece anestezi uygulandı.
- 2) İskemi + reperfüzyon (IR) grubu (n=8): Ovariumlarda 60 dakika iskemi ve 2 saat reperfüzyon uygulandı.
- 3) IR + EGCG grubu (n=8): 60 dakika iskemi, reperfüzyondan hemen önce EGCG enjeksiyonu ve enjeksiyon sonrası 2 saat reperfüzyon uygulandı. EGCG, tek doz (100 mg/kg) olarak intraperitoneal yolla verildi.
- 4) EGCG grubu (n=8): Sadece laparotomi yapıldı. EGCG, tek doz (100 mg/kg) olarak intraperitoneal yolla verildi.

Ratlarda ksilazin (Control % 10, Doğa İlaç, İstanbul) ve ketamin (Brema, Bremer Pharma, Germany) protokolü ile anestezi oluşturuldu. Kontrol grubunda herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. İkinci ve 3. grupta, anestezi sonrası over iskemisi oluşturmak için dorsal laparotomi tekniği ile karın bölgesine girilip a. overica ve ilişkili anastomozlar dikkate alınarak klemp yerleştirilip 60 dk beklendi (Şekil 6). Sonrasında klemp kaldırılarak organ 2 saat boyunca reperfüze edildi. Üçüncü grupta, EGCG klemp kaldırılmadan hemen önce intraperitoneal olarak uygulandı. Dördüncü gruptaki ratlarda anestezi sonrası karın boşluğuna girildi ve EGCG verildi (Şekil 7).



**Şekil 6.** Ovarium klemlenmesi.



**Şekil 7.** Açıkta bırakılan bölgenin serum fizyolojik ile ıslatılmış steril gazlı bezle kapatılması.

EGCG'nin dozu ve IR sürelerinin belirlenmesinde daha önceden yapılmış çalışmalar esas alındı (122,124).

### **3.2.2. Kan ve doku örneklerinin toplanması**

Anestezi altındaki ratlardan intrakardial enjeksiyon ile ortalama 4-5 ml kan alınıp biyokimya tübüne eklendi. Kan örneklerinin 4000 rpm'de 10 dakika sentrifüj edilmesi ile serum elde edildi. Toplanan bu örnekler çalışma gerçekleşene kadar -80 °C'de saklandı. Ratlar sakrifiye edilerek cerrahi koşullarda ovariumlar çıkarıldı. Ovarium dokuları serum fizyolojik ile yıkandı. Ovarium dokusunun bir bölümü histopatolojik analizler için % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisine alındı. Biyokimyasal analizler özel bir laboratuarda yapıldı. Histopatolojik analizler; Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvar'ında yapıldı.

### **3.2.3. Biyokimyasal analizler**

#### **3.2.3.1. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS) düzeylerinin ölçümü**

TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka TAS ölçüm kiti (LOT: AK21123A) ile yapıldı (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Ölçüm 630 nm'de yapıldı. Veriler, kitin önerdiği formülasyon ile hesaplandı. Sonuçlar mmol/L olarak verildi.

**Tahlil Aralığı:** 0.1 – 3.5 mmol Troloks Eşdeğeri/Litre

**Hesaplama:**  $*A2 - A1 = \Delta Abs \text{ of strandard or sample or } H2O$

**Sonuç:**  $[\Delta Abs H2O - \Delta Abs Sample] / [\Delta Abs H2O - \Delta Abs Standard]$



**Şekil 8.** A) Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS) Plate Görüntüsü, B) Kullanılan Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS) Kiti.

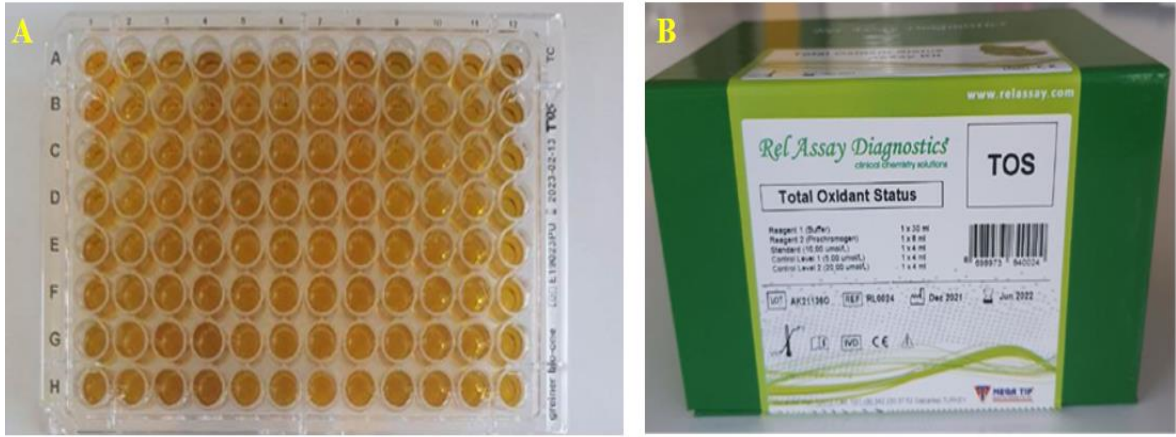
### 3.2.3.2. Serum Total Oksidan Kapasite (TOS) düzeylerinin ölçümü

TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka TAS ölçüm kiti (LOT: AK211360) ile yapıldı (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Ölçüm 492 nm’de yapıldı. Veriler, kitin önerdiği formülasyon ile hesaplandı. Sonuçlar  $\mu\text{mol/L}$  olarak verildi.

**Tahlil Aralığı:** 0.2 – 80  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/Litre

**Hesaplama:**  $*A_2 - A_1 = \Delta\text{Abs of strandard or sample}$

**Sonuç:**  $[\Delta\text{Abs Sample}] / [\Delta\text{Abs Standard}] \times 10^*$  (\* = Concentration of standart)



**Şekil 9. A) Serum Total Oksidan Kapasite (TOS) Plate Görüntüsü. B) Kullanılan Serum Total Oksidan Kapasite (TOS) Kiti.**

### 3.2.3.3. Oksidatif Stres İndekslerinin (OSI) hesaplanması

Serum ve doku örneklerindeki OSI seviyeleri aşağıda belirtilen denklem formülü kullanılarak hesaplandı (125,126).

$$\text{OSI (AU)} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}}{\text{TAS, mmol Trolox equiv./L} \times 10}$$

### **3.2.4. Histopatolojik analizler**

Tespiti yapılan ovarium doku örnekleri formalinden uzaklaştırılmak amacıyla akarsuda bir gece yıkandı. Sonrasında rutin patolojik doku takibine alınarak dereceli alkol (% 50, % 75, % 96, % 100) ve ksilol serilerinden geçirildi. Ardından parafinde bloklandı. Elde edilen parafin bloklardan Rotary mikrotom (Leica RM 2125 RT) ile 5 µ kalınlığında kesitler alındı. İlk üç kesit ve her onuncu kesitler lamlara alındı. Hazırlanan preparatlar alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek Hematoksilen Eozin (HE) ile boyandı. Bütün örnekler yüksek çözünürlüklü ışık mikroskobu (Olympus DP-73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Japonya) altında incelendi.

**Skorlama:** Doku örneklerinde tespit edilen tüm değişiklikler, bazı ön çalışmalarda olduğu gibi, herhangi bir bulgunun varlığına ve ciddiyetine göre not edildi ve şiddetlendi: 0: yok, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli.

### **3.2.5. İmmunohistokimyasal analizler**

Daha önce hazırlanmış olan parafin bloklardan Poly-L- lysine kaplı cam lamlara 4 micron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler, rutin deparafinazasyon ve rehidrasyon yöntemlerinden sonra streptavidin-biotin- peroxidase complex (ABC) tekniğine göre boyandı (Zymed, Histostain Plus Kit, California, USA). Antijen retrieval amacıyla citrate buffer (pH 6.0) ile mikrodalgada 20 dakika ısıtma işlemi uygulandı. Endojen peroksidaz aktivasyonu 10 dak 0.01M PBS içindeki metanolde % 0,3 hydrogen peroxide ile bloklandı. Dokular, protein blocking işlemi için 30 dakika % 5 normal goat serum ile inkübe edildi. Kesitler, TNF alpha (1:50, ab6671; Abcam, Cambridge, USA), and Caspase 3 (10 µg/mL, Invitrogen, (MA USA)) primer antikorları ile oda sıcaklığında 60 dakika inkübasyonda bırakılarak işaretlendi. Sonrasında rabbit anti-mouse biotinylated seconder antikorunda 30 dakika inkübe edildi ve streptavidin-peroxidase conjugate ile 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Reaksiyonu görünür yapmak amacıyla kesitlere diaminobenzidine (Dako/Danimarka) kromojeni damlatılarak 10 dakika bekletildi. Son olarak kesitler arka boyama için hematoksilen ile 1-2 dakika boyandıktan sonra akarsuda yıkandı. Dokular dereceli alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek entellan ile yapıştırıldı. Boyama prosedürünün tamamı, oda sıcaklığında ve nemli kamaralarda gerçekleştirildi. Boyama aşamalarında kesitleri yıkama amacıyla phosphate buffered saline (PBS) solüsyonu kullanıldı. Elde edilen kesitler, yüksek çözünürlüklü (Olympus DP 73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Japonya) mikroskop altında her örnek için X40 ve X100 büyütmelemlerde belirlenen immunopozitif hücreler sayılarak skorlandı.

**Skorlama:** Boyama indeksleri, bu üç belirteç için boyanmış çekirdeklerin yüzdeleri esas alınarak aşağıdaki gibi hesaplandı; negatif: 0 (<% 1 pozitif); zayıf: 1 (% 1-25 pozitif); orta: 2 (>% 25-75 pozitif); ve güçlü: 3 (>% 75 pozitif) (127).

### **3.2.6. İstatistiksel analizler**

İstatistiksel analiz için GraphPad (Sürüm 5.0, GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, ABD) kullanıldı. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılan değişkenlerde doz gruplarını karşılaştırmak için one way-ANOVA varyans analizi kullanıldı. Daha sonra çoklu karşılaştırmalarda Tukey ve Dunnett testleri kullanıldı. Tüm sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM olarak ifade edildi.

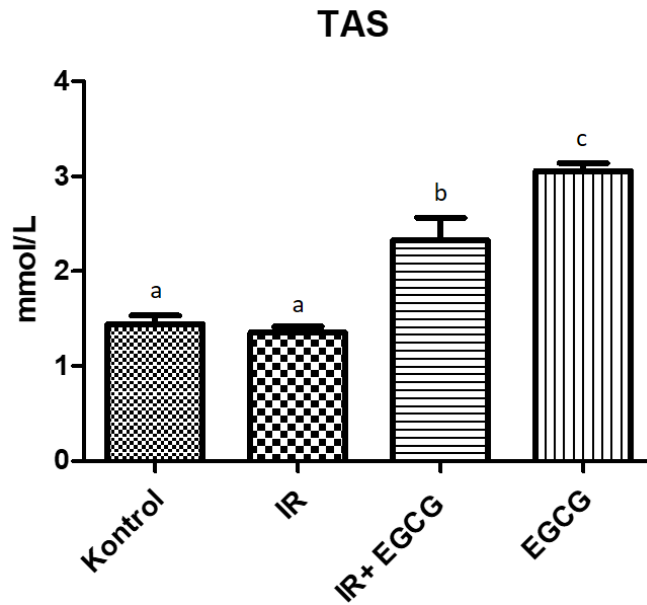


## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

#### 4.1.1. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS) düzeyi analiz bulguları

Serumda yapılan TAS analiz sonuçlarına göre gruplar arasında çok önemli farklılık saptanmıştır ( $p<0,0001$ ). TAS seviyesi bakımından IR ve kontrol grubu arasında farklılık olsa da istatistiksel açıdan bir anlam görülmedi ( $p>0,05$ ). IR+EGCG grubu ile IR grubu kıyaslandığında, TAS seviyesinin artışı ve her iki grup arasında istatistiksel fark olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Bunun yanında, IR grubu ile EGCG grubu karşılaştırıldığında antioksidan kapasite EGCG verilen ratlarda daha yüksekti ( $p<0,05$ ) (Şekil 10).



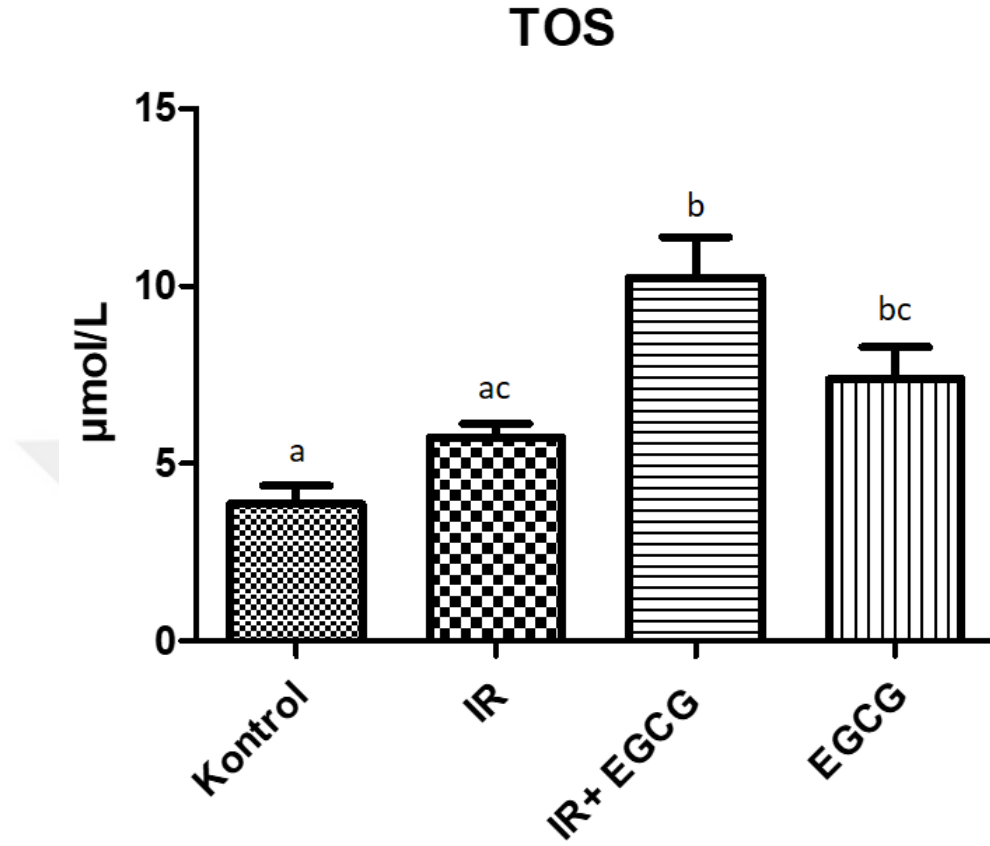
**Şekil 10.** Grupların TAS düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar arasındaki farklılıklar, post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak elde edildi. Çubuklar ortalama  $\pm$  standart sapmayı göstermektedir. a, b, c: farklı harflerle gösterilen ortalamalar anlamlı derecede farklıdır ( $p<0,05$ ).

#### 4.1.2. Serum Total Oksidan Kapasite (TOS) düzeyi analiz bulguları

Serum TOS düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılığın önemli olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,0001$ ). IR gurubunda TOS değerinin kontrol gurubundan yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Bunun yanında, IR+ EGCG grubunun TOS değeri, IR grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). IR

grubu ile karşılaştırıldığında, EGCG grubundaki ratlarda TOS değeri yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ( $p>0,05$ ) (Şekil 11).

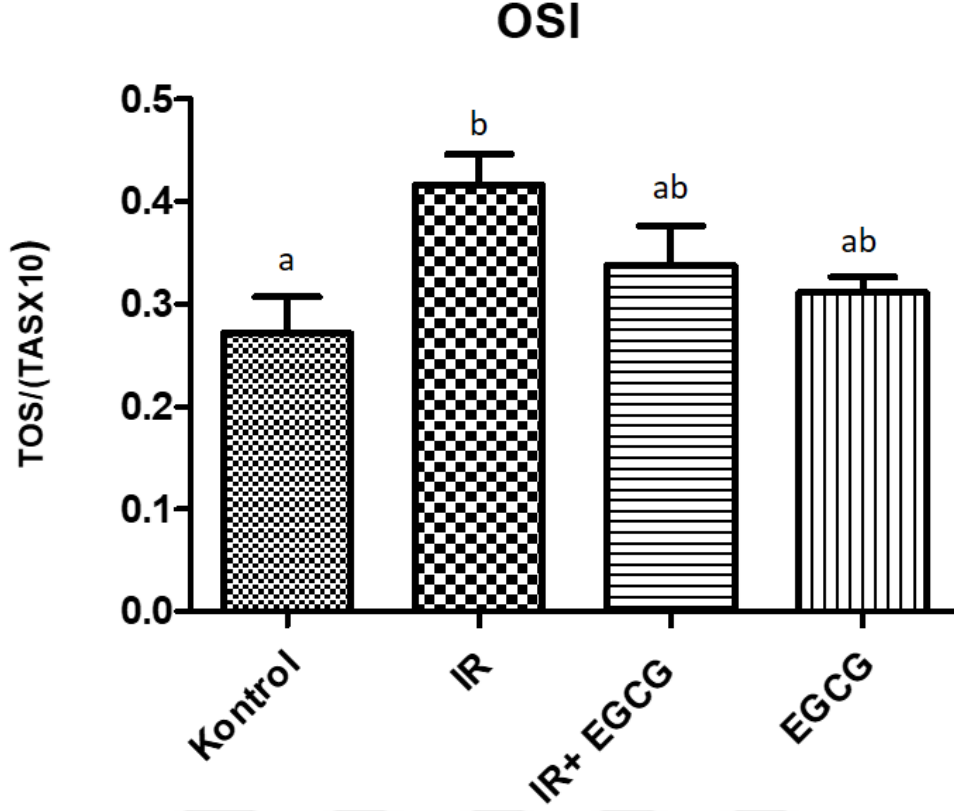


**Şekil 11.** Grupların TOS düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar arasındaki farklılıklar, post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak elde edildi. Çubuklar ortalama  $\pm$  standart sapmayı göstermektedir. a, b, c: farklı harflerle gösterilen ortalamalar anlamlı derecede farklıdır ( $p<0,05$ ).

#### **4.1.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri analiz bulguları**

Çalışma gruplarında elde edilen oksidatif stres değerleri Şekil 12’de verildi. Kontrol grubu ile IR grubunda OSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). EGCG verilen grupların OSI değerleri kontrol grubundan yüksekti. Ancak EGCG verilen gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık kayıtlanmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 12).

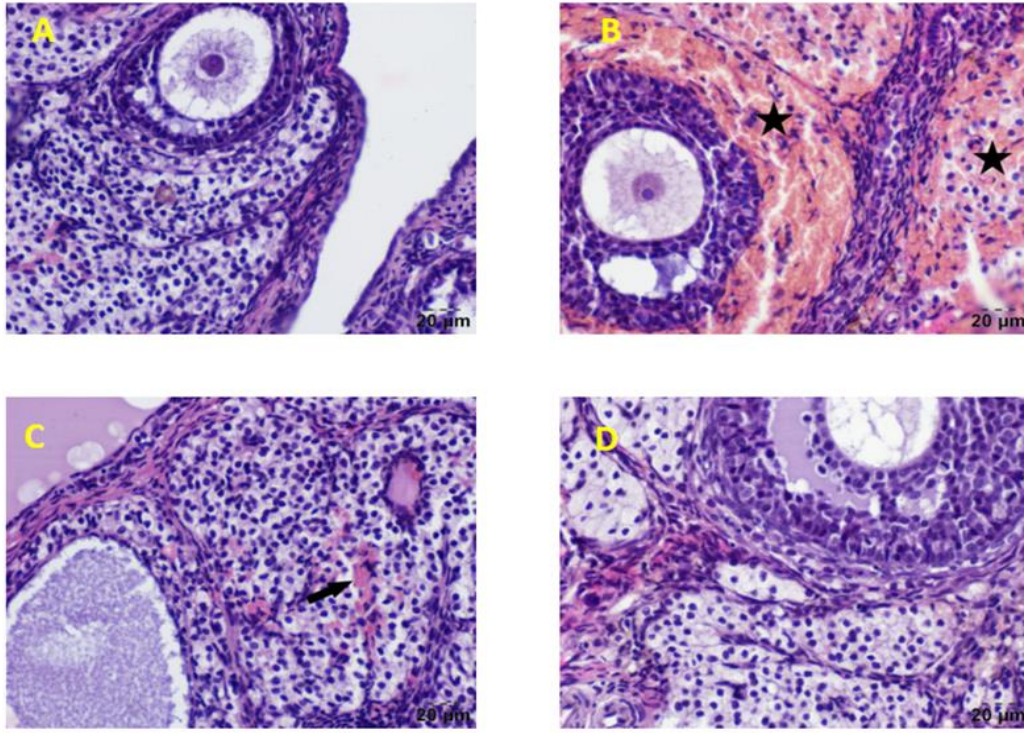


**Şekil 12.** Grupların OSI düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar arasındaki farklılıklar, post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak elde edildi. Çubuklar ortalama  $\pm$  standart sapmayı göstermektedir. a, b, c: farklı harflerle gösterilen ortalamalar anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0,05$ ).

#### 4.2. Histopatolojik Bulgular

Şekil 13'de H&E ile boyanmış ovarium dokusuna ait kesitlerin ışık mikroskopundaki görüntüleri verilmiştir. Şekil 13.A'da kontrol grubuna ait normal yapıdaki ovarium dokusu, Şekil 13.B'de IR grubunda şiddetli kanama ve nekroz (yıldız), Şekil 13.C'de IR+EGCG tedavi grubunda hafif kanama (kalın ok), Şekil 13.D' de EGCG grubuna ait normal ovarium dokusu gözlenmektedir.



**Şekil 13.** H&E ile boyanmış ovarium dokusuna ait kesitlerin ışık mikroskopik görüntüsü.

A) Kontrol grubu ovarium dokusu: Normal görünüm izlenmekte, B) IR grubu ovarium dokusu: şiddetli kanama ve yıldız ile gösterilen bölgelerde nekroz gözlenmekte, C) IR+EGCG grubu ovarium dokusu: kalın ok ile gösterilen alanda hafif kanama gözlenmekte, D) EGCG verilen grupta ovarium dokusu: Normal ovarium dokusu izlenmekte. (X40 obj., HE).

Rat ovarium dokular üzerinde yapılan histopatolojik skorlamada; ödem, dilatasyon, konjesyon, hemoraji, nekroz, dejenerasyon ve polimorfonükleer hücre (PMN) infiltrasyonu açısından değişikliklerine bakılmıştır.

Deney gruplarında ovarium histopatolojik skorlanması Tablo 1’de belirtildi.

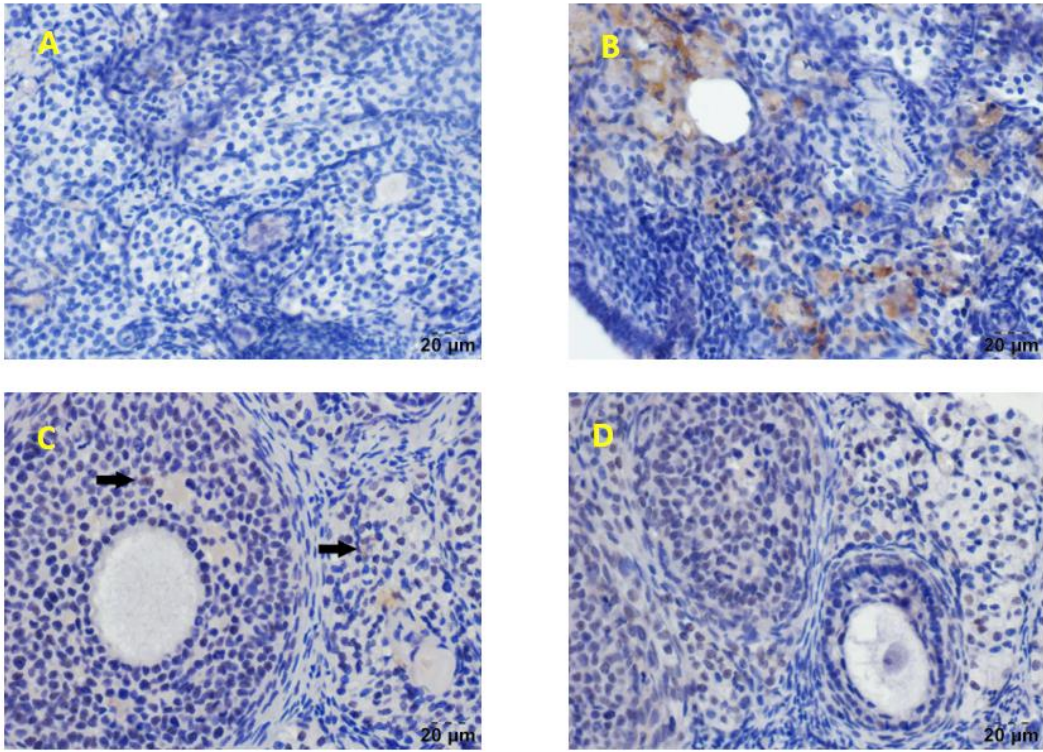
**Tablo 1.** Deney gruplarında ovarium histopatolojik skorlanması.

<i>N=8</i>	<i>Kontrol</i>	<i>IR</i>	<i>IR+EGCG</i>	<i>EGCG</i>
Ödem	0 <sup>a</sup>	2,63±0,75 <sup>b</sup>	1,57±0,53 <sup>c</sup>	0,0±0,0 <sup>a</sup>
Dilatasyon	0 <sup>a</sup>	2,38±0,75 <sup>b</sup>	0,75±0,46 <sup>c</sup>	0,0±0,0 <sup>a</sup>
Konjesyon	0 <sup>a</sup>	2,38±0,75 <sup>b</sup>	0,75±0,89 <sup>a</sup>	0,0±0,0 <sup>a</sup>
Hemoraji	0 <sup>a</sup>	2,13±0,99 <sup>b</sup>	0,25±0,46 <sup>a</sup>	0,0±0,0 <sup>a</sup>
Nekroz	0 <sup>a</sup>	2,13±0,64 <sup>b</sup>	0,38±0,51 <sup>a</sup>	0,0±0,0 <sup>a</sup>
Dejenerasyon	0 <sup>a</sup>	2,5±0,76 <sup>b</sup>	0,50±0,53 <sup>a</sup>	0,0±0 <sup>a</sup>
Pmn İnfiltrasyonu	0 <sup>a</sup>	2,0±0,76 <sup>b</sup>	0,25±0,46 <sup>a</sup>	0,0±0,0 <sup>a</sup>

Grupların parametreleri ortalama ± std sapma olarak verildi. P değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

### 4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

Ovarium dokularında IR etkisiyle oluşan inflamasyonu ve EGCG'nin inflamasyon üzerine etkilerini belirlemek için, immünohistokimya boyama methodu ile TNF- $\alpha$  düzeylerine bakıldı. Kontrol grubunda normal ovarium dokusu gözlendi (Şekil 14.A). IR grubu ovarium dokusunda şiddetli derecede pozitif TNF- $\alpha$  immünoreaktivite gözlendi (Şekil 14.B). Ancak IR+ EGCG tedavi grubunda bu pozitif immünoreaktivitenin hafif şiddette olduğu tespit edildi (Şekil 14.C). Sadece EGCG verilen grupta ise ovarium dokusunda negatif TNF- $\alpha$  immünoreaktivite saptandı (Şekil 14.D).

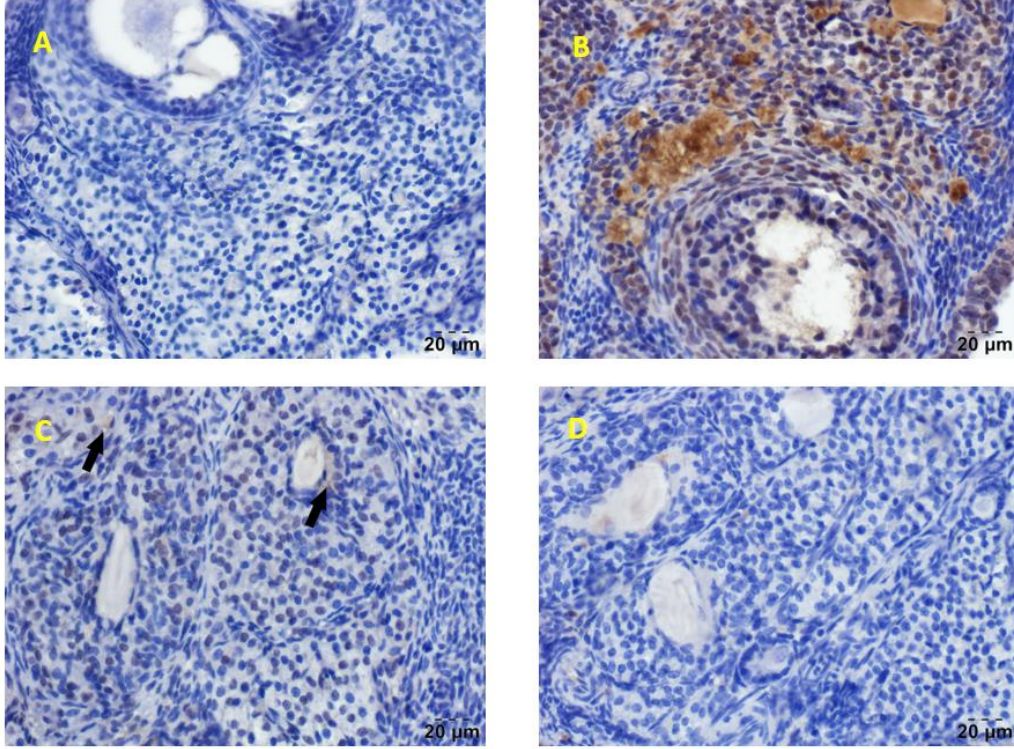


**Şekil 14.** TNF- $\alpha$  immünohistokimya boyama methodu ile boyanmış ovarium dokusuna ait kesitlerin ışık mikroskopik görüntüsü.

A) Kontrol grubu ovarium dokusu: Normal ovarium dokusu gözlenmekte, B) IR grubu ovarium dokusu: şiddetli pozitif TNF- $\alpha$  immünoreaktivite gözlenmekte, C) IR+EGCG grubu ovarium dokusu: hafif şiddette pozitif TNF- $\alpha$  immünoreaktivite (kalın oklar), D) ECGG grubu ovarium dokusu: negatif immünoreaktivite (X100 obj, AEC, DAB chromogen).

IR etkisiyle ovarium dokularında meydana gelen apoptozu göstermek amacıyla CAS-3 immünohistokimya boyama methodu kullanıldı. Kontrol grubundaki ratların ovarium dokusunda CAS-3 immünoreaktivitesinin olmadığı belirlendi (Şekil 15.A). IR grubu ovarium dokusunda IR etkisiyle şiddetli CAS-3 pozitif immünoreaktivite meydana geldiği gözlendi

fakat IR+ EGCG grubunda ise bu reaktivitenin hafif düzeyde olduğu tespit edildi (Şekil 15.B,C). EGCG verilen grupta negatif immünoreaktivite gözlemlendi (Şekil 15.D).

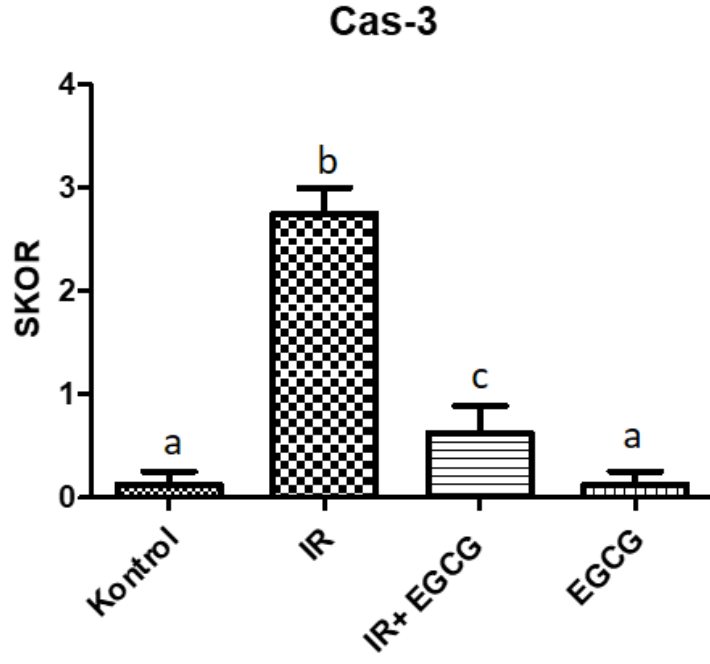


**Şekil 15.** CAS-3 immünohistokimya boyama metodu ile boyanmış ovarium dokusuna ait kesitlerin ışık mikroskopik görüntüsü.

A) Kontrol grubu ovarium dokusu: Normal dokuda ovarium gözlenmekte, B) IR grubu ovarium dokusu: Şiddetli CAS-3 pozitif immünoreaktivite gözlenmekte, C) IR+EGCG grubu ovarium dokusu: Hafif şiddette CAS-3 pozitif immünoreaktif hücreler (kalın oklar) gözlenmekte, D) EGCG grubu ovarium dokusu: CAS-3 negatif immünoreaktivite gözlenmekte (X100 obj, AEC, DAB chromogen).

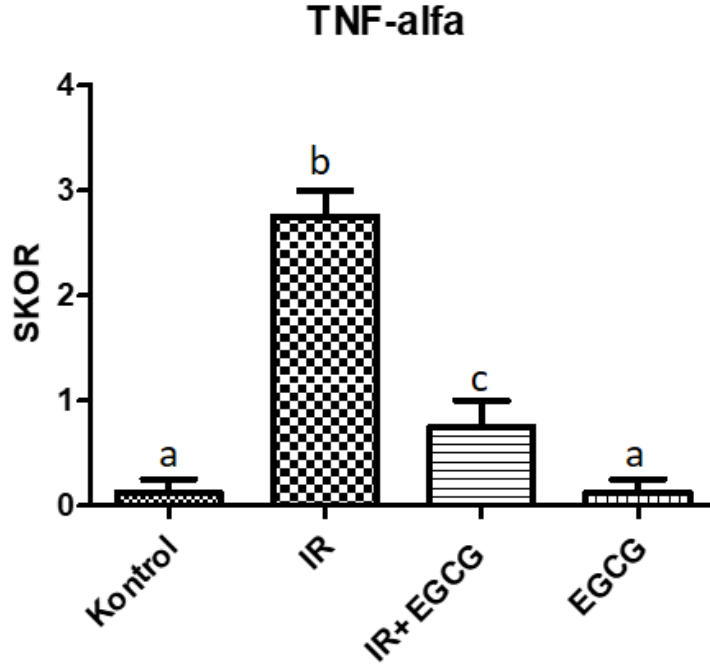
Yapılan immünohistokimyasal skorlamada; CAS-3 düzeyinin IR grubunda en yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. IR grubuyla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. IR+EGCG grubunda EGCG tedavisiyle CAS-3 düzeyinin anlamlı düzeyde bir düşüş olduğu saptanmıştır (Şekil 16).

TNF-  $\alpha$  düzeyinin, CAS-3 düzeylerine benzer olarak, yine IR grubunda en yüksek olduğu gözlenmiştir. Diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Ayrıca EGCG verilen tedavi grubunda EGCG'nin IR hasarında TNF- $\alpha$  düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir (Şekil 17).



**Şekil 16.** Grupların CAS-3 düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar arasındaki farklılıklar, post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak elde edildi. Çubuklar ortalama  $\pm$  standart sapmayı göstermektedir. a, b, c: farklı harflerle gösterilen ortalamalar anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 17.** Grupların TNF- $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar arasındaki farklılıklar, post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak elde edildi. Çubuklar ortalama  $\pm$  standart sapmayı göstermektedir. a, b, c: farklı harflerle gösterilen ortalamalar anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Adneksiyal torsiyon; önemli jinekolojik acil durumlardan biri olarak bilinmektedir. Bu bozukluk, ovariumun ligament ve damarlarının kendi eksenini etrafında dönmesiyle oluşur. Farklı sebeplerle oluşan bu patolojinin görülme sıklığı % 2,7'dir (6). Torsiyon sonrası, hastada akut karın ağrısı görülür. Ancak temel sorun organda meydana gelen iskemi hasarıdır. Tanı konulup tedavi edilinceye kadar aradan geçen zamana bağlı olarak dokuda hasar artar. Tedavi cerrahi olarak yapılır ve organ eski konumuna getirilir (detorsiyon). Ancak bu seferde reperfüzyonun başlamasıyla overe gelen oksijen, dokuda ROS oluşmasına neden olur (128). Böylece iskemiyeye göre daha fazla hasar meydana gelir (128,129). Meydana gelen IR hasarı nekroza kadar gidebilir (6). Doku ölümünü engellemek için yeni stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla son zamanlarda antioksidan moleküllerin kullanımı tercih edilmektedir. Melatonin (130), Curcumin (131), Resveratrol (132), Folik asit (133) ve EGCG gibi antioksidanlar IR çalışmalarında kullanılmaktadır. Bu noktada EGCG maddesi dikkat çekmektedir (68,124).

EGCG, yeşil çay içerisinde bol miktarda bulunan bir antioksidandır. Oksidatif stresin azaltılması için kullanılır (67). Özellikle IR hasarında EGCG'nin etkileri ayrıntılı bir şekilde araştırılmaktadır. IR modeli oluşturulan beyin, iskelet kası, kalp, bağırsak, karaciğer, böbrek, retina, pankreas, göbek kordonu ve testis gibi birçok organda EGCG'nin çeşitli etkileri incelenmiştir. EGCG'nin IR hasarında uygulanması hücre ve dokulara koruyucu etki sağlar. Aynı zamanda bu hasarlı dokular üzerinde tedavi edici etkileri vardır. Yeşil çayda bulunan bu kateşin oksidatif stresi azaltır ve antioksidan kapasitesini artırır. Nötrofil infiltrasyonuna karşı koruma sağladığı ve inflamasyonu önleyici etkisi olduğu bilinmektedir. EGCG ayrıca antifibrotik ve antiapoptotik mekanizmalar yoluyla faydalı etkiler göstermiştir (68). IR hasarında doku/organlarda çeşitli histopatolojik etkiler meydana gelmektedir (134). Deneysel çalışmalarda da ratların over dokularında meydana gelen IR hasarında; şiddetli kanama, dejenerasyon ve nekroz gibi ciddi boyutta bozukluklar görülmektedir (129,135). Yapılan literatür taramasında, over IR hasarında EGCG'nin etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmada IR grubunun over dokularında ciddi dejeneratif değişiklikler olduğu saptandı (Şekil 13B). Elde edilen bu bulgular daha önceki yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (129,135). IR + EGCG grubunda (Şekil 13C), EGCG tedavisinin ödem, dilatasyon, kanama, tıkanıklık, nötrofil infiltrasyonu, dejenerasyon ve nekroz gibi patolojik

durumları düzelttiği tespit edilmiştir. Tespit edilen bu bulgulara ve daha önceki çalışmalara göre (121) IR sonucu ovariumda meydana gelen patolojik değişiklikleri düzeltmede EGCG'nin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin olabileceğine dair güçlü bir kanıya varılmıştır.

Hücre ve dokularda birçok antioksidan madde bulunmaktadır. SOD, CAT, Redükte glutatyon (GSH), Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) vb. birçok enzim ve madde antioksidan savunma sistemi içerisinde bulunmaktadır. Biz bu çalışmada bunların tamamını değerlendiren bir method olan TAS seviyesini araştırdık (125). Çalışmamızda TAS seviyesi EGCG verilen gruplarda diğer gruplara kıyasla daha yüksekti (Şekil 10). Bulgularımız daha önceki yapılan çalışmalarla paraleldir (136). Bu durum EGCG'nin antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini ve oksidatif stresi azalttığına dair önemli bir göstergedir.

Oksidatif stres, vücutta ROS'un arttığı ve antioksidanların ROS ile baş edemediği bir durumdur (137). Oksidatif stresi tespit etmek için Malondialdehit (MDA) başta olmak üzere Myeloperoksidaz (MPO), Siklooksijenaz (COX), peroksinitrit, nitrat, nitrit gibi çok sayıda enzim ve radikallerin kan ve dokulardaki düzeyi araştırılmaktadır (138,139). TOS ise bütün bunların hepsini birden gözleme imkanı vermektedir. Bu sebeple çalışmamızda bu biyokimyasal parametre araştırılmıştır (126). Sunulan bu çalışmada, TOS seviyesi IR oluşturulan hayvanlarla kıyaslandığında IR+EGCG grubunda daha yüksekti (Şekil 11). Daha önceki çalışmalarda over IR hasarında bağlı TOS miktarının arttığı ve bazı antioksidanların uygulandıktan sonra TOS üzerinde dengeleyici olduğu bildirilmektedir (140). Ancak bu çalışmada tedavi grubunda EGCG'nin uygulanması IR hasarı sonucu oluşan TOS seviyesini azaltmadı. IR grubundaki bu durum endojen antioksidan mekanizmaların harekete geçmesiyle meydana gelmiş olabilir. Bunun yanında TOS/TAS oranı olan OSI değerinin IR+EGCG grubunda IR grubuna göre azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadığı gözlenmiştir. Bu bulguyla EGCG'nin OSI dengelenmesinde yardımcı olduğu kanısına varılmıştır. Bununla birlikte EGCG'nin bu etkilerinin yeni çalışmalarla açıklığa kavuşturulması faydalı olacaktır.

IR hasarı ile dokuda inflamasyon oluşur. Bu durumda hasarlı dokuya çok sayıda polimorf nükleer hücre gelir (129). Sonrasında doku ve inflamatuvar hücreler tarafından sitokinler salgılanır. Bu moleküller inflamasyon markerları olarak kullanılır (141). Daha önce yapılan çalışmalarda İnterlökin-1beta, İnterlökin-6, Tnf- $\alpha$  ve NO moleküllerinin IR hasarında inflamasyonun tespitinde kullanıldığını bilinmektedir (68,142,143). EGCG'nin antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (68). Sunulan bu çalışmada immünohistokimyasal olarak TNF- $\alpha$  boyası ile gruplardan elde edilen kesitler boyanmıştır. Kontrol grubu ve EGCG

grubu hayvanlarının overlerinde negatif immünoreaktivite gözlemlenmiştir (Şekil 14A,D). IR grubunda ise şiddetli TNF- $\alpha$  immünoreaktivite gözlemlendi (Şekil 14B). EGCG uygulaması ile IR'nin sebep olduğu TNF- $\alpha$  reaktivitesi azalarak overlerde hafif şiddette pozitif immünoreaktivite saptandı (Şekil 14C). Bizim bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumludur (142,143). EGCG antiinflamatuvar etkisi ile IR hasarını azaltmış olabilir.

Apoptoz programlı hücre ölümüdür (144). Fizyolojik olarak vücutta bazı doku ve organlarda meydana gelir. Bununla birlikte patolojik bozukluklar sonucunda da oluşabilir. Over IR hasarında dokuda apoptoz olduğu bilinmektedir (145). Apoptozun meydana gelmesinde pek çok enzim ve molekül rol oynar. Özellikle Kaspaz enzimleri başlıca mediatörlerdir. Özellikle CAS-3 enzim seviyesi apoptotik olayların tespitinde kullanılır (146). Çalışmamızda IR hasarını tespit etmek için CAS-3 immünoreaktivitesi araştırılmıştır. Kontrol ve EGCG grubu overlerinde herhangi bir reaktivite gözlenmedi (Şekil 15A,D). IR grubu ovarium dokularında ise şiddetli pozitif immünoreaktivite saptandı (Şekil 15B). EGCG tedavisi alan IR'li ratlarda CAS-3 immünoreaktivitesi azaldı (Şekil 15C). Bu sonuç EGCG'nin apoptozu engellediğini gösteriyor. Bu bulgumuz daha önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (128,147).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak,

- IR hasarında ratların ovarium dokularında ödem, hemoraji, konjesyon, dilatasyon, nekroz, dejenerasyon ve PMN hücre infiltrasyonu gibi önemli histopatolojik bulgular meydana geldiği,

- IR hasarına bağlı şiddetli CAS-3 reaktivitesi olduğu,
- EGCG uygulamasının CAS-3 immünoreaktivitesinde azalmaya yol açtığı,
- IR grubunda şiddetli derecede TNF- $\alpha$  immünoreaktivitesi olduğu,
- EGCG tedavisinin, IR hasarlı overlerde TNF- $\alpha$  ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir.

Bu verilerin sonucu EGCG'nin antiinflamatuvar, antioksidatif ve antiapoptotik etki göstererek overdeki iltihaplanmayı tedavi etmeye dair güçlü kanıtlar sunmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lakzaei H, Safari T, Komeili GR. Interaction of Sex Hormones and the Renin–Angiotensin System in Ovariectomized Rats Subjected to Ischemia-Reperfusion Induction. *Adv. Biomed. Res.*, 2019; 8(1):64.
2. Kumar V, Cotran R, Robbins S.L. Robbins Basic Pathology. pp 6-36, 6th Edition, WB Saunders, New York, USA, 2000.
3. Cass, Darrell L. Ovarian torsion. In *Seminars in pediatric surgery*. WB Saunders, 2005; 14(2):86-92.
4. Comerci JJ, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstetrics gynecology*, 1994; 84(1):22-28.
5. Antoniou N, Varras M, Akrivis C, Kitsiou E, Stefanaki S, Salamalekis E. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2004; 31(3):235-238.
6. Breech Lesley L, Hillard PJA. Adnexal torsion in pediatric and adolescent girls. *Curr. Opin. Gynecol. Obstet.*, 2005; 17(5):483-489.
7. Hu C, Kitts DD. Evaluation of antioxidant activity of epigallocatechin gallate in biphasic model systems in vitro. *Mol Cell Biochem*. 2001;218(1-2):147-155.
8. Kim CY, Lee C, Park GH, Jang JH. Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate against  $\beta$ -amyloid-induced oxidative and nitrosative cell death via augmentation of antioxidant defense capacity. *Arch. Pharm. Res.*, 2009; 32: 869-881.
9. Brückner M, Westphal S, Domschke W, Kucharzik T, Lügering A. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate shows therapeutic antioxidative effects in a murine model of colitis. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(2):226-235.
10. Shin HY, Kim SH, Jeong HJ, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits secretion of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 through the attenuation of ERK and NF-kappaB in HMC-1 cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 142(4):335-344.
11. Katiyar, Santosh K, Muhtar H. Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate treatment to mouse skin prevents UVB-induced infiltration of leukocytes, depletion of antigen-presenting cells, and oxidative stress. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 69(5):719–726.

12. Joo SY, Song YA, Park YL, Myung E, Chung CY, Park KJ ve ark. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits LPS-Induced NF- $\kappa$ B and MAPK Signaling Pathways in Bone Marrow-Derived Macrophages. *Gut and Liver*, 2012;6(2):188-196.
13. Büttemeyer R, Philipp AW, Schlenzka L, Mall JW, Beissenhirtz M, Lisdat F. Epigallocatechin gallate can significantly decrease free oxygen radicals in the reperfusion injury in vivo. *Transplant Proc*, 2003; 35(8), 3116–3120.
14. Pae M, Wu D. Immunomodulating effects of epigallocatechin-3-gallate from green tea: mechanisms and applications. *Food Funct*, 2013,4:1287–1303.
15. Camfield DA, Stough C, Farrimond J, Scholey AB. Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2014;72(8):507-522.
16. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. s. 337-340, Cilt 1, 7.Basım, Güneş Kitabevi, Ankara, 2020.
17. Arifoğlu Y. *Her Yönüyle Anatomi*. s. 416-418, 1. Basım, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017.
18. Netter Frank H. *İnsan Anatomisi Atlası*. s. 340, 5. Basım, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2010.
19. Deniz G, Algül S. *Sağlık Bilimlerinde Anatomi Ders Kitabı*. s. 264-269, 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2022.
20. Unur E, Ülger H, Ekinçi N. *Anatomi*. s. 174-178, 6. Basım, Kıvılcım Kitabevi, Kayseri, 2016.
21. Yıldırım M. *Resimli Sistemantik Anatomi*, 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013.
22. Cicekcibasi AE, Salbacak A, Seker M, Ziylan T, Buyukmumcu M, Uysal II. The origin of gonadal arteries in human fetuses: anatomical variations. *Ann. Anat*, 2002; 184(3):275–279.
23. Nayak, Satheesha B. Abnormal course of left ovarian artery. *Int. J. Anat. Var.*, 2008; 1.
24. Singh G, Ng YK, Bay BH. Bilateral accessory renal arteries associated with some anomalies of the ovarian arteries: a case study. *Clin. Anat*, 1998; 11(6):417–420.
25. Paulsen F, Jens Waschke, eds. *Sobotta Atlas of Anatomy, Vol. 2, English/Latin: Internal Organs*. Elsevier Health Sciences, 2023.

26. Sadler T. Langman's Medical Embryology. 10th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
27. Eşrefoğlu M. Genel ve Özel Histoloji. s. 82, 1. Basım, Pelikan Yayınevi, Ankara, 2004.
28. Moore KL. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. 1. Edition. Harcourt Brace International Edition Saunders, 1993.
29. Drummond AE. The role of steroids in follicular growth. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2006; 4:1-11.
30. Sun YC, Sun XF, Dyce PW, Shen W, Chen H. The role of germ cell loss during primordial follicle assembly: a review of current advances. *Int J Biol Sci*, 2017; 13(4):449-457.
31. Hirshfield AN. Overview of ovarian follicular development: considerations for the toxicologist. *Environ Mol Mutagen*, 1997; 29(1):10-15.
32. Macklon NS, Fauser BC. Follicle development during the normal menstrual cycle. *Maturitas*, 1998; 30(2):181-188.
33. Macklon NS, Fauser BC. Follicle-stimulating hormone and advanced follicle development in the human. *Arch Med Res*, 2001; 32(6):595-600.
34. Williams CJ, Erickson GF. *Morphology and Physiology of the Ovary*, 2015.
35. Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol*, 2001; 179(1-2):39-46.
36. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008; 1135(1):10-18.
37. Ross MH, Pawlina W. *Histology, a Text and Atlas*. 6. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2011.
38. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39th Edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
39. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2004; 2:1-30.
40. Kierszenbaum AL, Tres LL: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*, 4th edition, *Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş*. Çev. Demir R. Palme Yayınevi, 2016.
41. Özer A. *Veteriner Özel Histolojisi*, 2. baskı, Dora Yayınevi, Türkiye, 2018.

42. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*, 2000; 21(2):200–214.
43. Demir R. İnsanın gelişimi ve implantasyon biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara, 1995.
44. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod*, 1986; 1(2):81-87.
45. Matsuda F, Inoue N, Manabe N, Ohkura S. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: Regulation by survival and death of granulosa cells. *J Reprod Dev*, 2012; 58(1):44-50.
46. Laven, Joop SE. Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Front. Endocrinol.*, 2019; 10:23.
47. Templeman CL, Fallat ME. Ovarian tumors. Ed: Grosfeld JL, O’Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Pediatric Surgery volume one*. pp. 593-621, Mosby Elsevier; 6th Edition, Philadelphia, 2006.
48. Kitajima M, Khan KN, Harada A, Taniguchi K, Inoue T, Kaneuchi M ve ark. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front. Biosci. (Elite edition)*, 2018; 10(1):92- 102.
49. Hibbard LT. Adnexal torsion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985; 152(4):456–461.
50. Farrell TP, Boal DK, Teek RL, Ballantine TV. Acute torsion of normal uterine adnexa in children: Sonographic demonstration. *Am J Roentgenol*, 1982; 139(6):1223-1225.
51. Becker JH, de Graaff J, Vos MC. Torsion of the ovary: a known but frequently missed diagnosis. *Eur J Emerg Med*, 2009; 16(3):124-126.
52. Huang, Ci, Mun-Kun Hong, and Dah-Ching Ding. A review of ovary torsion. *Tzu Chi Med. J.*, 2017; 29(3):143-147.
53. Peterson WF, Prevost EC, Edmunds FT, Hundley M, Morris FK. Benign cystic teratomas of the ovary; a clinico-statistical study of 1,007 cases with a review of the literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1955; 70(2):368-382.
54. Argenta PA, Yeagley TJ, Ott G, Sondheimer SJ. Torsion of the uterine adnexia. Pathologic correlations and current management trends. *J Reprod Med*, 2000; 45(10):831-836.
55. Varras M, Tsikini A, Polyzos D, Samara CH, Hadjopoulos G, Akrivis CH. Uterine adnexial torsion: Pathologic and gray scale ultrasonographic findings. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2004; 31(1):34-38.

56. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 205(2):97-102.
57. Chen M, Chen CD, Yang YS. Torsion of the previously normal uterine adnexa. Evaluation of the correlation between the pathological changes and the clinical characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001; 80(1):58-61.
58. Sargin MA, Yassa M, Ergun E, Orhan E Tuğ N. Over veya Adneksiyel Torsiyon Nedeniyle Tedavi Edilen On Dokuz Olgunun Retrospektif Analizi. *İKSST Derg*, 2017; 9(1):23-29.
59. Kumari I, Kaur S, Mohan H, Huria A. Adnexal masses in pregnancy: a 5-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006; 46(1):52–54.
60. Born C, Wirth S, StÄbler A, Reiser M. Diagnosis of adnexal torsion in the third trimester of pregnancy: a case report. *Abdom Imaging*, 2004; 29:123–127.
61. Graif M, Itzhak Y. Sonographic evaluation of ovarian torsion in childhood and adolescence. *Am J Roentgenol*, 1988; 150(3):647-649.
62. Smorgick N, Maymon N, Mendelovic S, Herman A, Pansky M. Torsion of normal adnexa in postmenarcheal women: can ultrasound indicate an ischemic process? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 31(3):338–341.
63. Nissen ED, Kent DR, Nissen SE, Feldman BM. Unilateral tuboovarian autoamputation. *J Reprod Med*, 1977; 19(3):151-153.
64. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med*, 2001; 38(2):156-159.
65. Mazouni C, Bretelle F, Menard JP, Blanc B, Gamerre M. Diagnosis of adnexal torsion and predictive factors of adnexal necrosis. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2005; 33(3):102-106.
66. Cankorkmaz L, Özer H, Köylüoğlu G. Over torsiyonu ve periapandisit birlikteliği. *Cumhur. Medical J.*, 2011; 33(3):378-381.
67. Şahin H, Özdemir F. Yeşil çayın sağlık üzerine etkisi. *Türkiye*, 2006; 9:24-26.
68. Ergün Y. Deney hayvanlarındaki iskemi-reperfüzyon hasarı modellerinde yeşil çayın etkileri. *KSÜ Tıp Dergisi*, 2017; 12(2):4-13.
69. Aktas BK, Bulut S, Bulut S, Baykam MM, Ozden C, Senes M ve ark. The effects of N-acetylcysteine on testicular damage in experimental testicular ischemia/reperfusion injury. *Pediatr. Surg. Int.*, 2010; 26:293-298.

70. Aksu V. Deneysel aortik iskemi-reperfüzyon modelinde sildenafil ve nasetilsisteinin femoral arter endoteli ve gastroknemius kası hasarı üzerine etkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Edirne, 2013.
71. Talbot W: General Pathology. pp. 709-722, 7th ed. Pearson Professional Limited, 1996.
72. Brand JL, Boley JS: Ischemic and Vascular Lesions Of The Bowel, Gastrointestinal Disease, 1993; 1927-1961.
73. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure-I.relative importance of proximal vs. distal tubular injury. Am. J. Physiol., 1998; 275(5):623-632.
74. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg. Clin. North Am., 1992; 72(1):65-83.
75. Katori M, Berne RM. Release of adenosine from anoxic hearts: Relationship to coronary flow. Circ. Res., 1966; 19(2):420-425.
76. Laurent B, Ardaillou R: Reactive oxygene species: production and role in the kidney. Am J Physiol, 1986; 251(5):765-776.
77. El Amki, Mohamad, and Susanne Wegener. Improving cerebral blood flow after arterial recanalization: a novel therapeutic strategy in stroke. Int. J. Mol. Sci.,2017; 18(12):2669.
78. Schiffner R, Bischoff S, Lehmann T, Rakers F, Rupprecht S, Reiche J ve ark. Redistribution of cerebral blood flow during severe hypovolemia and reperfusion in a sheep model: Critical role of  $\alpha$ 1-adrenergic signaling. Int. J. Mol. Sci., 2017; 18(5):1031.
79. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. Dicle Tıp Dergisi, 2008; 35(3):211-215.
80. Aydın CY. İskemi Reperfüzyon Hasarı İloprost ve Proantosiyanidin ile Önlenebilir mi Hayvan Modelinde Bir Alt Ekstremitte İskemi Çalışması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012.
81. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. J. Surg. Res., 2008; 147(1):153-159.
82. Mangino MJ, Anderson CB, Murphy MK, Brunt E, Turk J. Mucosal arachidonate metabolism and intestinal ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol-Gastr L, 1989; 257(2):299-307.
83. D'Angelica M, Fong Y Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. Ed: Townsend CM, The Liver. pp. 1513-1569, Philedelphia, 2004.

84. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of Leukocyte–Endothelial Interactions by Reactive Metabolites of Oxygen and Nitrogen: Relevance to Ischemic Heart Disease. *Free Radic*, 1998; 25(4-5):404-433.
85. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *Int J Biochem Cell Biol*, 2007; 39(1):44-84.
86. Sarioğlu Yardımcı EA. Sıçan Overinde İskemi Reperfüzyon Hasarında Diazoksidin Koruyucu Etkisinin İncelenmesi. Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2017.
87. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV: Oxidative stress and total anti oxidant status in myocardial infarction, *Singapore Med J*, 2007; 48(2), 137–142.
88. García-Villalón AL, Amezquita YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemiareperfusion. *Vasc Pharmacol*, 2008; 48(2-3):109-114.
89. Özçelik N, Dursun V, Pekmezci S. Mezenter iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde Allopurinol, Süperoksit Dismutaz ve Dimetil sülfoksitin etkisi, *Kolon rektum dergisi*, 1993; 3:10-12.
90. Tosun İ, Karadeniz B. Çay ve çay fenoliklerinin antioksidan aktivitesi. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 2005; 20(1):78-83.
91. Kooti W, Servatyari K, Behzadifar M, Asadi-Samani M, Sadeghi F, Nouri B ve ark. Effective medicinal plant in cancer treatment, part 2: review study. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2017;22(4):982-995.
92. Yağmur I, Dindar S, Tural R, Yaylalı A, Yoldaş A, Tolun Fİ ve ark. Effect of Resveratrol and Quercetin on Intestinal Ischemia Reperfusion Injury in Rats. *Çukurova anest. cerrah. bilim. derg.*, 2013; 6(3):467-472.
93. Yıldız MG, Kılınç E, Yalçın N, Çakan D, Orhan İ, İrfan Kara ve ark. Effectiveness of Curcumin on Tracheal Anastomosis Created in the Rat Model. *Middle Black Sea Journal of Health Science*, 2023; 9(2):363-375.
94. Eser N, Yoldaş A, Yigin A, Yumusak N, Bozkurt AS, Kokbas U ve ark. The protective effect of *Ferula elaeochytris* on age-related erectile dysfunction. *J. Ethnopharmacol*, 2020;258:112921.

95. Aneja R, Hake PW, Burroughs TJ, Denenberg AG, Wong HR, Zingarelli B. Epigallocatechin, a green tea polyphenol, attenuates myocardial ischemia reperfusion injury in rats. *Exp. Mol. Med*, 2004;10:55-62.
96. Yogeshwer S. Tea and Cancer Chemoprevention: A Comprehensive Review. *Asian Pac. J. Cancer Prev*, 2007; 8(2):155-166.
97. Ilgaz AŞ, Kalcıoğlu Z, İslamoğlu E. Türk Beyaz Çayı Üretim Yönetiminin Optimizasyonu ve Türk Beyaz Çayının Kalite Parametrelerinin Belirlenmesi. Çaykur Çay İşletmeleri Genel Müdürlüğü Atatürk Çay Ve Bahçe Kùltürleri Araştırma Enstitüsü Teknoloji Kısım Müdürlüğü, 2006; 1-37.
98. Wu CD, Wei GX. Tea as functional food for oral health. *Nutrition*, 2002; 18(5), 443-444.
99. Zaveri NT. Green tea and its polyphenolic catechins: Medicinal uses in cancer and noncancer applications. *Life Sci.*, 2006; 78(18):2073-2080.
100. Hilal Y, Engelhardt U. Characterisation of white tea– Comparison to green and black tea. *J Verbrauch Lebensm*, 2007; 2:414-421.
101. Üstün Ç, Demirci N. Çay bitkisinin (*Camellia sinensis* L.) tarihsel gelişimi ve tıbbi açıdan değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2013; 3(3):5-12.
102. Shimizu M, Weinstein IB. Modulation of signal transduction by tea catechins and related phytochemicals. *Mutat Res*. 2005; 225:147-160.
103. Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer*, 2005; 41(13):1941-1954.
104. Xuczaj W, Skrzydlewska E. Antioxidative properties of black tea. *Prev Med*, 2005; 40(6):910-918.
105. McKay DL, Blumberg JB. The role of tea in human health. *J Am Coll Nutr*, 2002; 21(1):1-13.
106. Yilmaz Y. Novel uses of catechins in foods. *Trends Food Sci. Technol*, 2006; 17(2):64-71.
107. Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: Health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2003; 43(1):89-123.
108. Zhong Y, Shahidi F. Lipophilized Epigallocatechin Gallate (EGCG) Derivatives as Novel Antioxidants. *J Agr Food Chem*, 2011; 59(12):6526–6533.

109. Tipoe G, Leung TM, Hung MW, Fung ML. Green Tea Polyphenols as an Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Agent for Cardiovascular Protection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2007; 7(2):135–144.
110. Wheeler DS, Catravas JD, Odoms K, Denenberg A, Malhotra V, Wong HR. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived polyphenol, inhibits IL-1 beta-dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells. *J Nutr*. 2004;134(5):1039–1044.
111. Kim IB, Kim DY, Lee SJ, Sun MJ, Lee MS, Li H ve ark. Inhibition of IL-8 production by green tea polyphenols in human nasal fibroblasts and A549 epithelial cells. *Biol Pharm Bull*, 2006; 29(6):1120–1125.
112. Zheng Y, Toborek M, Hennig B. Epigallocatechin gallate-mediated protection against tumor necrosis factor-alpha-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression is heme oxygenase-1 dependent. *Metabolism*, 2010;59(10):1528–1535.
113. Choi YB, Kim YI, Lee KS, Kim BS. Protective effect of epigallocatechin gallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res.*, 2004; 1019(1-2):47-54.
114. Kakuta Y, Okumi M, Tsutahara K, Abe T, Yazawa K, Matsumura K ve ark. 2250 Epigallocatechin-3-Gallate Protects Kidneys From Ischemia Reperfusion Injury By Inhibition Of Macrophage Infiltration. *J. Urol*, 2011; 185(4S):902-902.
115. Jihoon Hwang. The protective Effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) against ischemia/reperfusion injury in the mouse hepatocyte. Yonsei Universty Doctoral Dissertation, 2008.
116. Zhang X, He F, Yang J, Chen ZS. Protective effects of epigallocatechin-3-gallate on intestinal ischemia reperfusion injury through enhanced activation of PI3K/Akt pathway in rats. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 2015; 35(3):378-383.
117. Ahadi S, Zargari M, Khalatbary AR. Assessment of the neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats. *J Spinal Cord Med*, 2021; 44(5):725-732.
118. Piao CS, Kim DS, Ha KC, Kim HR, Chae HJ, Chae SW. The protective effect of epigallocatechin-3 gallate on ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts: an ex vivo approach. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 2011; 15(5):259-266.
119. Giakoustidis AE, Giakoustidis DE, Iliadis S, Papageorgiou G, Koliakou K, Kontos N ve ark. Attenuation of intestinal ischemia/reperfusion induced liver and lung injury by

- intraperitoneal administration of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Free Radic. Res.*, 2006; 40(1):103-110.
120. Rivera-Pérez J, Martínez-Rosas M, Conde-Castañón CA, Toscano-Garibay JD, Ruiz-Pérez NJ, Flores PL ve ark. Epigallocatechin 3-Gallate has a neuroprotective effect in retinas of rabbits with ischemia/reperfusion through the activation of Nrf2/HO-1. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21(10):3716.
121. Al-Maghrebi M, Renno WM, Al-Ajmi N. Epigallocatechin-3-gallate inhibits apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from ischemia/reperfusion-induced inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021; 420(2):434-439.
122. Ozlem KY, Birkan K, Mustafa, Emin K. Protective effect of *vaccinium myrtillus* on ischemia: Reperfusion injury in rat ovary. *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.*, 2018; 57(6):836-841.
123. Tokgoz VY, Sipahi M, Keskin O, Guvendi GF, Takir S. Protective effects of vitamin D on ischemia-reperfusion injury of the ovary in a rat model. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2018; 21(6):593.
124. Kır AÇ. Renal iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde epigallokateşin-3-gallat ve quercetin antioksidanlarının koruyucu etkilerinin araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2012.
125. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable abts radical cation. *Clin. Biochem.*, 2004; 37(4):277-285.
126. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.*, 2005; 38(12):1103-1111.
127. Yumusak N, Sadic M, Yucel G, Atilgan HI, Koca G, Korkmaz M. Apoptosis and cell proliferation in short-term and long-term effects of radioiodine-131-induced kidney damage: an experimental and immunohistochemical study. *Nucl Med Commun.* 2018; 39(2):131-139.
128. Gencer M, Karaca T, Güngör AN, Hacıvelioğlu S, Demirtaş S, Turkon H ve ark. The protective effect of quercetin on IMA levels and apoptosis in experimental ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 177:135-140.
129. Yapca OE, Kumbasar S, Salman S, Yarali O, Sener E, Mammadov R ve ark. Controlled reperfusion for different durations in the treatment of ischemia-reperfusion

- injury of the rat ovary: Evaluation of biochemical features, molecular gene expression, and histopathology. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015; 93(4):269-274.
130. Turkoz YO, Celik S, Hascalik Y, Cigremis M, Hascalik B, Mizrak B ve ark. Melatonin reduces torsion-detorsion injury in rat ovary: Biochemical and histopathologic evaluation. *J Pineal Res*, 2004; 37(2):137-141.
  131. Sak ME, Soydinc HE, Sak S, Evsen MS, Alabalik U, Akdemir F ve ark. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Int. Surg. J.*, 2013; 11(9):967-970.
  132. Akbaş N, Gürbüz M, Sayar İ, Bakan N. The Effect of Resveratrol on Ischemia–Reperfusion Induced Oxidative Rat Ovary Injury: A Biochemical, Histopathological, and Genetic Evaluation. *Arch. Basic Clin. Res.*, 2023;5(2).
  133. Çandar T, Uzunlar Ö, Kiseli M, Özcan S. The effect of folate on ischemia/reperfusion injury in a rat adnexal torsion model. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2021; 303:1495-1500.
  134. Halici Z, Karaca M, Keles ON, Borekci B, Odabasoglu F, Süleyman H ve ark. Protective effects of ML odipine on ischemia-reperfusion injury of atovary: Biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil. Steril*, 2008; 90(6):2408-2415.
  135. Bostancı MS, Bakacak M, İnanc F, Yaylalı A, Serin S, Attar R ve ark. The protective effect of G-CSF on experimental ischemia/reperfusion injury in rat ovary. *Arch Gynecol Obstet*, 2016; 293(4):789-795.
  136. Güler MC, Tanyeli A. Role of hyperoside on ovarian tissue damage created by ovarian torsion detorsion. *New Trends Med. Sci*, 2020; 1(1):1-5.
  137. Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E. The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clin Biochem*. 2014; 47(6):393-397.
  138. Shi Y, Vanhoutte PM. Oxidative stress and COX cause hyper-responsiveness in vascular smooth muscle of the femoral artery from diabetic rats. *Br. J. Pharmacol.*, 2008; 154(3):639-651.
  139. Kalyoncu Ş, Yilmaz B, Demir M, Tuncer M, Bozdağ Z, Ince O ve ark. Melatonin attenuates ovarian ischemia reperfusion injury in rats by decreasing oxidative stress index and peroxyinitrite. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020; 50(6):1513-1522.
  140. Bakacak M, Bostancı MS, İnanc F, Yaylalı A, Serin S, Attar R ve ark. Protective Effect of Platelet Rich Plasma on Experimental Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Ovary. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2016; 81(3):225-231.

141. Al-Awadhi AM, Haider MZ, Al-Awadi AM, Kalarikkal AK, Sukumaran J, Hasan EA ve ark. Analysis of association between interleukin-6 (IL6), interleukin-13 (IL13) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene polymorphisms and Genetic susceptibility of rheumatoid Arthritis in Kuwaiti Arab. *Open. J. Rheumatol. Autoimmune. Dis*, 2022; 12(4):99-113.
142. Nayki C, Nayki U, Keskin Cimen F, Kulhan M, Yapca OE, Kurt N ve ark. The effect of rutin on ovarian ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Gynecol. Endocrinol.*, 2018; 34(9):809-814.
143. Aktaş A, Aşır F, Başaran SÖ, Kaplan Ö, Ermiş IS, Deveci E. Granulocyte colony stimulating factor (GCSF) protected in ovarian tissues against ischemia-reperfusion injury. *J. Drug. Deliv. Ther.*, 2022; 12(4):26-30.
144. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science.*, 1995; 267(5203):1445-1449.
145. Hussein MR. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. *Hum. Reprod. Update*, 2005; 11(2):162-177.
146. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2011; 20(3):145-158.
147. Toktay E, Tastan TB, Gurbuz MA, Erbas E, Demir Ö, Ugan RA ve ark. Potential protective effect of astaxanthin on ovary ischemia-reperfusion injury. *Iran J Basic Med Sci*, 2022; 25(2):173-178.

## 8. ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

#### Sekiller

Şekil 1. Ovariumun Konumu ve Komşulukları .....	3
Şekil 2. Ovarium'un damarları.....	5
Şekil 3. EGCG (Sigma-Aldrich Co. LLC.).....	18
Şekil 4. A) Ratların barınma odası, B) Postoperatif bakım odası.....	19
Şekil 5. Operasyon odası.....	19
Şekil 6. Ovarium klemlenmesi.....	20
Şekil 7. Açıkta bırakılan bölgenin serum fizyolojik ile ıslatılmış steril gazlı bezle kapatılması.....	20
Şekil 8. A) Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS) Plate Görüntüsü, B) Kullanılan Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS) Kiti.....	21
Şekil 9. A) Serum Total Oksidan Kapasite (TOS) Plate Görüntüsü, B) Kullanılan Serum Total Oksidan Kapasite (TOS) Kiti .....	22
Şekil 10. Grupların TAS düzeylerinin karşılaştırılması.....	25
Şekil 11. Grupların TOS düzeylerinin karşılaştırılması.....	26
Şekil 12. Grupların OSI düzeylerinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 13. H&E ile boyanmış ovarium dokusuna ait kesitlerin ışık mikroskopik görüntüsü. ...	28
Şekil 14. TNF- $\alpha$ immünohistokimya boyama methodu ile boyanmış ovarium dokusuna ait kesitlerin ışık mikroskopik görüntüsü. ....	29
Şekil 15. CAS-3 immünohistokimya boyama methodu ile boyanmış ovarium dokusuna ait kesitlerin ışık mikroskopik görüntüsü. ....	30
Şekil 16. Grupların CAS-3 düzeylerinin karşılaştırılması. ....	31
Şekil 17. Grupların TNF- $\alpha$ düzeylerinin karşılaştırılması.....	31

## 9. TABLOLAR DİZİNİ

**Sayfa No**

**Tablolar**

**Tablo 1.** Deney gruplarında ovarium histopatolojik skorlanması. .... 28

