

اثر کورکومین بر ذخیره تخمدان موش صحرایی به دنبال آسیب ایسکمیک ریپرفیوژن

دکتر عباس شاهی^{۱*}، مینا ملک پور افشار^۲، دکتر مریم یادگاری^۱، دکتر
علیرضا طالبی^۳، ابوالقاسم عباسی سرچشمه^۲، دکتر محمود وکیلی^۴

۱. استادیار گروه بیولوژی و علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
۲. کارشناس ارشد علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
۳. استاد گروه بیولوژی و علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
۴. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۰۶

خلاصه

مقدمه: آسیب ایسکمیک - ریپرفیوژن مجدد، یک مشکل مهم برای پیچ‌خوردگی تخمدان است و به‌طور کلی در اثر آسیب گونه‌های فعال اکسیژن ایجاد می‌شود. عوامل آنتی‌اکسیدانی مانند کورکومین ممکن است تخمدان‌ها را در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن محافظت کند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات کورکومین در برابر آسیب ایسکمیک - ریپرفیوژن مجدد تخمدان (I/R) از طریق ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک انجام شد.

روش کار: ۳۶ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) به ۶ گروه آزمایشی کنترل، شم، تورشن (۳ ساعت ایسکمیک)، تورشن و دتورشن (۳ ساعت ایسکمیک و ۳ ساعت خون‌رسانی مجدد) و گروه‌های درمان ۱ و ۲ (به ترتیب ایسکمیک ۳ ساعت، خون‌رسانی مجدد ۳ ساعت و سپس تزریق داخل صفاقی ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین ۰/۵ ساعت قبل از دتورشن و ۰/۵ ساعت بعد از دتورشن) تقسیم شدند. تست مالون دی‌آلدئید (MDA) با خون‌گیری از رت‌ها و کیت مخصوص انجام شد. پس از مقطع‌گیری از تخمدان رنگ‌آمیزی با روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) جهت ارزیابی هیستوپاتولوژیک تخمدان انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون‌های آماری واریانس یک‌طرفه و کروسکال ویلیس انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان MDA در گروه‌های تورشن و دتورشن در مقایسه با سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/001$). در ارزیابی هیستوپاتولوژیک تعداد فولیکول‌های تخمدان در مراحل مختلف رشد در گروه‌های تورشن و دتورشن نسبت به گروه‌های کنترل، شم و درمان کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/001$)، اما بین گروه‌های درمان تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. تعداد جسم زرد در گروه‌های درمان، تورشن و دتورشن در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: کورکومین احتمالاً از طریق خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود، عملکرد تخمدان را به دنبال آسیب ناشی از ایسکمیک - ریپرفیوژن حفظ می‌کند.

کلمات کلیدی: ایسکمیک، تخمدان، ریپرفیوژن، کورکومین، موش صحرایی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر عباس شاهی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران. تلفن: ۰۳۵-۳۸۲۰۳۴۱۰ پست الکترونیک: abbasshahedi1355@gmail.com

مقدمه

پیچ خوردگی آدنکس، یکی از علل جدی جراحی اورژانسی زنان است که شیوع آن ۲/۷٪ است. با توجه به غیراختصاصی بودن یافته‌های بالینی در پیچ خوردگی آدنکس، تشخیص و مداخله به تأخیر می‌افتد و این می‌تواند منجر به کاهش ذخیره فولیکول و ناباروری بیمار شود. امروزه برداشتن آدنکس، دتورشن و ارزیابی پرفیوژن بافت به‌عنوان رویکرد محافظه‌کارانه در نظر گرفته شده و انجام می‌شود (۱). شرایط مختلفی مانند مزواریوم طولانی و کیست‌های تخمدانی می‌تواند منجر به پیچ خوردگی و در نتیجه انسداد عروق تخمدان شود، بنابراین پیچ خوردگی تخمدان باید برای حفظ عملکرد آن و جلوگیری از ناباروری در آینده درمان شود (۲). هدف از درمان پیچ خوردگی تخمدان نه تنها دستیابی به جریان خون، بلکه بازگرداندن خون‌رسانی مجدد به بافت است. با این حال، آسیب خون‌رسانی مجدد، با توجه به اختلال در عملکرد سلول‌های میکروواسکولار و پارانشیمی اندام‌های ایسکمیک، می‌تواند در طول خون‌رسانی مجدد به بافت رخ دهد. آسیب خون‌رسانی مجدد توسط گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^۱ ایجاد شده از طریق پراکسیداسیون لیپیدی بوده و باعث آزاد شدن عوامل التهابی می‌شود (۳). ROS به‌طور مستقیم مسئول آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک در طول استرس اکسیداتیو است (۴). استرس اکسیداتیو نشان‌دهنده یک وضعیت جدی عدم تعادل بین تشکیل رادیکال‌های آزاد و مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی است که در نهایت منجر به آسیب بافت می‌شود. تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین نیز مانند سایر فلاونوئیدها، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قابل توجهی است (۵). کورکومین ROS را از بین برده و آسیب رادیکال‌های آزاد به بافت‌ها را کاهش می‌دهد (۶). کورکومین از یک گیاه علفی چند ساله به نام Curcuma Longa استخراج می‌شود (۷). اخیراً نشان داده شده است که کورکومین در کاهش آسیب بافتی ناشی از خون‌رسانی مجدد در اندام‌های متعدد مانند قلب، ریه، کلیه و مغز نقش دارد (۸، ۹). این مطالعات به

خواص ضدالتهابی و حذف‌کننده ROS کورکومین به‌عنوان کلیدی برای اثرات محافظتی آن اشاره می‌کنند. با توجه به اینکه اثرات کورکومین بر شاخص‌های استریولوژیک تخمدان به‌دنبال آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن قبلاً مورد بررسی قرار نگرفته‌اند، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات حفاظتی کورکومین بر روی آسیب‌های ناشی از ایسکمی و ریپرفیوژن تخمدان موش صحرایی با استفاده از پارامترهای هیستوپاتولوژیک و بیوشیمیایی انجام شد.

روش کار

در این مطالعه تجربی از ۳۶ سر موش صحرایی ماده بالغ (۸ هفته‌ای) نژاد Sprague-Dawley albino با وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات به‌طور آزاد تغذیه شدند و به‌صورت جفت در قفس فولادی در محیطی با دمای کنترل شده (22 ± 2 درجه سانتی‌گراد) با چرخه ۱۲ روزه تاریکی/تاریکی قرار گرفتند. مرحله استروس هر موش با گرفتن اسمیر واژینال در فاصله زمانی ۱۲-۶ ساعت تعیین شد. انواع سلول‌ها در اسمیر متعاقباً با توجه به روش رنگ‌آمیزی Papanicolaou در زیر میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۶ موش صحرایی که لکه‌های تأیید شده (مرحله استروس) را داشتند، در آزمایش‌ها وارد شدند. این مطالعه با کد IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.236 به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد رسید.

حیوانات به‌صورت تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند.

- ۱- گروه کنترل: هیچ تیماری روی آنها صورت نگرفت.
- ۲- گروه شم: در این گروه محل جراحی باز و بسته شد و حلال کورکومین (DMSO)^۲ تزریق شد.
- ۳- گروه ایسکمی: torsion به مدت ۳ ساعت.
- ۴- گروه ایسکمی-ریپرفیوژن: torsion به مدت ۳ ساعت و سپس detorsion به مدت ۳ ساعت.
- ۵- گروه درمان ۱ (ایسکمی-ریپرفیوژن+کورکومین): torsion و detorsion مانند گروه ۴ انجام شد. در این

² Dimethyl Sulfoxide

¹ Reactive Oxygen Species

گروه نیم ساعت قبل از detorsion کورکومین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

۶- گروه درمان ۲ (ایسکمی - رپرفیوژن + کورکومین): torsion و detorsion مانند گروه ۴ انجام شد. در این گروه نیم ساعت بعد از detorsion ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۱۰).

روش جراحی

برای عمل جراحی، موش‌ها با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین هیدروکلراید و ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین هیدروکلراید بیهوش شدند. پوست اطراف برش تراشیده و ضدعفونی شد. لاپاراتومی با ایجاد یک برش طولی ۲ سانتی‌متری در ناحیه خط وسط شکم انجام و شاخ‌های رحم و آدنکس‌ها رؤیت شدند. در همه موش‌ها آدنکس راست (شامل لوله و عروق خونی تخمدان) تحت torsion قرار گرفت و تخمدان چپ به‌عنوان شم در نظر گرفته شد. عمل torsion با چرخش ۷۲۰ درجه آدنکس در جهت عقربه‌های ساعت انجام و توسط نخ ویکریل ۵/۰ به دیواره شکم ثابت شد و لابه‌های شکمی به ترتیب بخیه زده شدند (۱۰).

*اندازه‌گیری سطح مالون دی‌آلدئید (MDA)^۱

حیوانات با تزریق کتامین و زایلازین بیهوش و قفسه سینه باز شد و خونگیری از بطن چپ به میزان ۲ سی‌سی انجام گرفت. سپس نمونه‌ها ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانترفیوژ شده و سرم جدا شد. بعد از سانترفیوژ، نمونه‌ها با استفاد از کیت مالون دی‌آلدئید ساخت کشور المان طبق پروتکل مربوطه تست انجام شد. اساس این روش بر پایه واکنش تیوباربیتوریک اسید است. سپس طول موج در طیف ۵۳۵ اندازه‌گیری و ثبت شد و از طریق ضریب خاموشی غلظت MDA اندازه‌گیری شد (۱۱).

آماده‌سازی بافت:

بعد از خارج کردن تخمدان‌ها، مراحل آماده‌سازی بافت نظیر تثبیت کردن، پردازش، قالب‌گیری، مقطع‌گیری و رنگ‌آمیزی انجام شد. در این مطالعه برش‌ها به صورت سریال سکشن و با ضخامت ۵ میکرون تهیه شدند. از هر نمونه تعداد ۱۲ برش برای رنگ‌آمیزی انتخاب و با استفاده از هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند.

محاسبه تعداد در استریولوژی

برای محاسبه تعداد از تکنیک فیزیکال دایسکتور استفاده شد. برای انجام این تکنیک، یک جفت برش پشت‌سرهم با ضخامت ۵ میکرون انتخاب شد. برای این کار از فرم ۲×۲ سانتی‌متر استفاده شد. فقط جسم زرد و فولیکول‌هایی که داخل کادر قرار گرفته و آن‌هایی که با اضلاع چپ و پایین تقاطع داشته و در سکشن مرجع مشاهده نمی‌شود، مورد شمارش گرفت. در لایه هرمی هر ناحیه مورد بررسی برای تعداد سلول‌های پیرامیدال چهار دایسکتور استفاده شد. در نهایت به‌طور متوسط برای هر نمونه بیش از ۵۰ دایسکتور مورد استفاده قرار گرفت (۱۲) (شکل ۱). شمارش فولیکول‌ها و جسم زرد طبق اصول ذکر شده انجام و در نهایت تراکم عددی از رابطه زیر به‌دست آمد.

$$Nv = \sum Q / N(dis) \times V(dis)$$

تعداد دایسکتورها: $N(dis)$ مجموع فولیکول‌ها و جسم

زرد شمارش شده در هر دایسکتور: $\sum Q$

تراکم عددی: Nv

$$V(dis) = A(frame) \times h$$

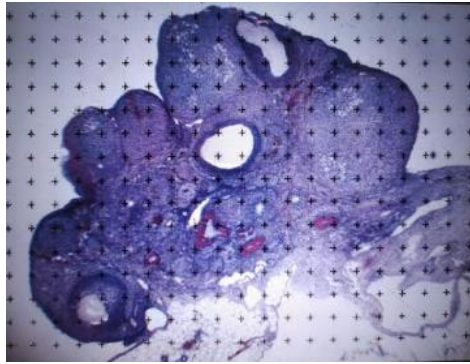
ارتفاع دایسکتور که برابر است با ضخامت سکشن: h

مساحت فریم: $A(frame)$ حجم دایسکتور: $V(dis)$

در صورتی که تراکم عددی در حجم مرجع ضرب گردد، تعداد کل فولیکول‌ها و جسم زرد از رابطه زیر به‌دست

$$N = Nv \times V_{ref} \text{ می‌آید}$$

¹ Molondioldehyde



شکل ۱- نحوه شمارش فولیکول‌ها و جسم زرد (بزرگ‌نمایی ۴۰×)

ارزیابی هیستوپاتولوژیک

برای ارزیابی و امتیازدهی تغییرات پاتولوژیک از میکروسکوپ نوری (Olympus Japan) برای عکس‌برداری استفاده شد. در طول معاینه میکروسکوپی، حداقل ۵ میدان با میکروسکوپ زیر ۲۰۰× برای تعیین آسیب بافتی و همچنین شدت آن مورد بررسی قرار گرفت. تغییرات هیستوپاتولوژیک به صورت تخریب فولیکول، ادم، خونریزی، احتقان و ارتشاح لکوسیتی تعریف شد. امتیازدهی با توجه به شدت آسیب بین ۰-۳ تعیین شد: ۰ = بدون یافته پاتولوژیک و ۱، ۲ یا ۳ به ترتیب ۳۳، ۶۶-۳۳ و بیش از ۶۶٪ از ناحیه مورد تجزیه و تحلیل تعریف شد (۱۳).

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون‌های آماری واریانس یک‌طرفه و کروسکال ویلیس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، آنترال و آترتیک در گروه‌های ایسکمی و ایسکمی-ریپرفیوژن در مقایسه با گروه‌های کنترل، شم و درمان کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0/001$)، اما بین گروه‌های درمان تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین تعداد فولیکول‌های گراف در گروه‌های ایسکمی و ایسکمی-ریپرفیوژن نسبت به گروه کنترل ($p < 0/001$) و گروه‌های درمان و شم ($p < 0/001$) تفاوت معنی‌داری را نشان داد، ولی بین گروه‌های درمان تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. تعداد جسم زرد در گروه‌های درمان، ایسکمی و ایسکمی-ریپرفیوژن در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/001$). به‌علاوه میزان مالون دی‌آلدئید (MDA) در گروه‌های ایسکمی و ایسکمی-ریپرفیوژن در مقایسه با سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/001$) (جدول ۱) (شکل ۲).

جدول ۱- تخمین تعداد فولیکول‌های اولیه، ثانویه (آنترال)، گرافی، آترزی، جسم زرد و MDA

پارامترها	کنترل	شم	ایسکمی	ایسکمی - ریپرفیوژن	گروه درمان ۱	گروه درمان ۲
فولیکول بدوی	۵/۸±۰/۳۵	۵/۹۲±۰/۲۸	۰/۶۹۲±۰/۲۰۸ (a, b, e, f)***	۱/۳۸۴±۰/۲۸۹ (a, b, e, f)***	۵/۸۱±۰/۳۲	۵/۶۱±۰/۴۷
فولیکول اولیه	۷/۳۰±۰/۷۶	۷/۳۲±۰/۷۵	۱/۶۱±۰/۴۲ (a, b, e, f)***	۱/۵۸±۰/۴۶ (a, b, e, f)***	۷/۲±۰/۶۷	۷/۲۴±۰/۶۱
فولیکول ثانویه (آنترال)	۴/۵±۰/۲۹	۴/۴۸±۰/۲۸	۰/۶۹±۰/۱۷ (a, b, e, f)***	۰/۶۱±۰/۱۲ (a, b, e, f)***	۱/۲۶±۰/۲۱	۱/۳۰±۰/۲۰
فولیکول گراف	۲/۳۸±۰/۳۴	۲/۲۳±۰/۲۳۰	۰/۶۱±۰/۲۱ (a, b, e, f)***	۰/۶۳±۰/۲۱ (a, b, e, f)**	۲/۲۲±۰/۱۷	۲/۲۴±۰/۱۹
فولیکول آترتیک	۰/۲۳±۰/۱۲	۰/۳۰±۰/۱۳	۲/۳۸±۰/۴۴ (a, b, e, f)***	۲/۸۴±۰/۳۷ (a, b, e, f)***	۰/۳۸±۰/۱۸	۰/۳۸±۰/۱۴
جسم زرد	۹/۹۲±۰/۹۵ (c, d, e, f)***	۹/۹۱±۰/۹۲ (c, d, e, f)***	۳/۱±۰/۴۶	۳/۵±۰/۳۳	۳/۸±۰/۲۹	۳/۷±۰/۵۵

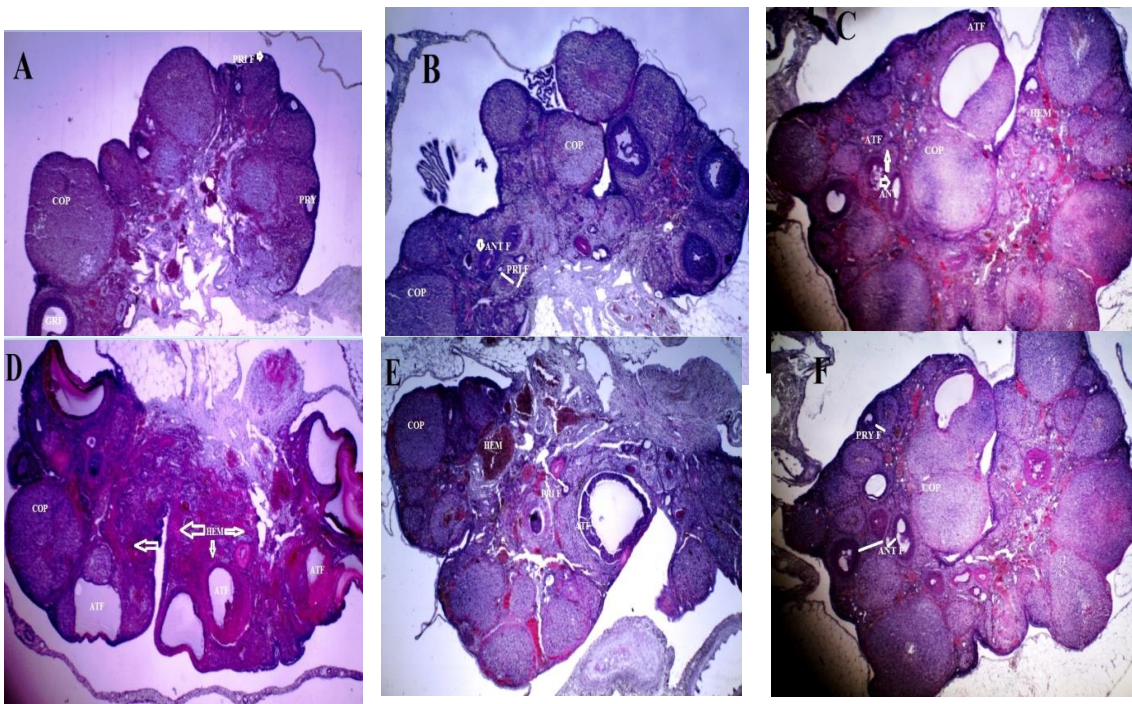
۱۹/۰۷±۰/۸۴	۱۸/۹۰۸±۰/۷۳	۲۸/۲۱±۰/۹۲ (a . b . e . f)***	۲۸/۰۴±۰/۴۸ (a . b . e . f)***	۱۷/۸۴±۰/۹۳	۱۷/۹۴±۰/۹۴	مالون دی آلدئید
------------	-------------	----------------------------------	----------------------------------	------------	------------	-----------------

a: مقایسه گروه کنترل با سایر گروه‌ها؛ b: مقایسه گروه شم با سایر گروه‌ها؛ c: مقایسه گروه ایسکمی با سایر گروه‌ها؛ d: مقایسه بین گروه ایسکمی / خون‌رسانی مجدد و سایر گروه‌ها؛ e: مقایسه بین گروه درمان ۱ و سایر گروه‌ها؛ f: مقایسه بین گروه درمان ۲ و سایر گروه‌ها؛ ** تفاوت معنی‌داری $p \leq 0/01$ و *** تفاوت معنی‌داری $p \leq 0/001$

در ارزیابی هیستوپاتولوژیک، تفاوت معنی‌داری در میزان خونریزی، ارتشاح لوکوسیت، دژنراسیون فولیکول و ادم در گروه‌های ایسکمی و ایسکمی-ریپرفیوژن نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده شد ($p < 0/001$)، ولی بین گروه‌های درمان تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲) (شکل ۲).

جدول ۲- توزیع آسیب‌های هیستوپاتولوژیک در گروه‌های کنترل، شم و آزمایش

گروه	گروه	ایسکمی - ریپرفیوژن	ایسکمی	شم	کنترل	گروه	پارامترها
درمان ۲	درمان ۱						
۱/۱۲	۱/۱	۲ (a . b . e . f)***	۱/۹ (a . b . e . f)***	۰/۱۲	۰/۱		خونریزی
۰/۹۳	۰/۸۵	۱/۹۹ (a . b . e . f)***	۱/۹۸ (a . b . e . f)***	۰/۲	۰/۱۸		ارتشاح لنفوسیت
۱	۰/۹۹	۱/۴۱ (a . b . e . f)***	۱/۳۲ (a . b . e . f)***	۰/۱۹	۰/۱۷		دژنراسیون فولیکول
۰/۹۷	۰/۸۴	۱/۹۷ (a . b . e . f)***	۱/۷۸ (a . b . e . f)***	۰/۱۶	۰/۱		ادم
۴/۰۲	۳/۷۸	۷/۳۷	۶/۹۸	۰/۶۷	۰/۵۵		نمره کل



شکل ۲- تغییرات هیستوپاتولوژیک تخمدان و تخمین تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه (آنترال)، گراف، آترزی، جسم زرد A: گروه کنترل، B: گروه شم، C: گروه ایسکمی، D: گروه ایسکمی/ریپرفیوژن، E: گروه درمان ۱ و F: گروه درمان ۲ نشان داده شده است (هماتوکسیلین-ائوزین $\times 40$). فولیکول بدوی (PRIF)، فولیکول اولیه (PRYF)، فولیکول آنترال (ANF)، فولیکول گراف (GRF)، فولیکول آترزی (ATF)، جسم زرد (COP)

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی تغییرات غلظت مالون دی‌آلدئید پلازما و همچنین تغییرات هیستوپاتولوژیک در پاسخ به درمان کورکومین در مدل پیچ‌خوردگی/دتورشن تخمدان موش صحرایی بود. پیچ‌خوردگی/دتورشن تخمدان منجر به تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی در بافت تخمدان ناشی از آسیب ایسکمیک ریپرفیوژن (I/R) می‌شود. ایسکمیک یک محدودیت در خون‌رسانی به اندام‌ها است که منجر به افزایش غلظت اسید لاکتیک و هیپوگزانتین می‌شود که ناشی از تجمع پراکسید لیپید و تخریب آدنوزین تری‌فسفات (ATP)^۱ است (۱۴). رادیکال‌های آزاد اکسیژن که در نتیجه آسیب خون‌رسانی مجدد ایجاد می‌شوند، با لیپیدها واکنش داده و باعث تشکیل پراکسیدهای لیپیدی می‌شوند. پراکسیداسیون لیپیدی عملکرد غشاء را مختل کرده و مواد سمی مانند آلدئیدها را ایجاد می‌کند. محدودیت در خون‌رسانی باعث هیپوکسی بافتی و در نتیجه تشکیل پراکسیدهای لیپیدی می‌شود. MDA یک متابولیت پایدار از آبشار پراکسیداسیون لیپیدی است و در آسیب I/R به میزان قابل توجهی افزایش یافته و اعتقاد بر این است که به یکپارچگی و نفوذپذیری دیواره سلولی آسیب می‌رساند (۱۵، ۱۶). ارگان و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که غلظت MDA در پلازما و بافت تخمدان در گروه‌های ایسکمیک و ایسکمیک-ریپرفیوژن در مقایسه با گروه شم به‌طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر است (۱۷). همچنین در این تحقیق، غلظت MDA به‌منظور تعیین و تأیید میزان آسیب خون‌رسانی مجدد در پلازما اندازه‌گیری شد و غلظت MDA در گروه‌های پیچ‌خوردگی و دتورشن در مقایسه با گروه شم به میزان قابل ملاحظه‌ای بالاتر بود. این یافته نشان می‌دهد که I/R باعث پراکسیداسیون لیپیدی در بافت تخمدان شده و منجر به آسیب اکسیداتیو می‌شود. وظیفه اصلی تخمدان انسان شامل پرورش، رشد و رهاسازی تخمک بالغی است که آماده لقاح و تکثیر موفق گونه است. در این فرآیند، تخمدان

¹ Adenosine Tri-Phosphate

نقش‌های زیر را بر عهده می‌گیرد: (۱) ترشح هورمون‌های استروئیدی که باعث ایجاد و رشد ویژگی‌های جنسی ثانویه می‌شوند. (۲) ایفای نقش کلیدی در چرخه منظم و مکرر تخمک‌گذاری و (۳) ارائه پشتیبانی برای لانه‌گزینی موفق رحم و مراحل اولیه بارداری (۱۸). این عملکردها با استفاده از مکانیسم‌های پیچیده و در شرایط تأمین و مصرف پایدار اکسیژن که نیاز به میکروسیرکولاسیون طبیعی دارند، به‌دست می‌آیند.

آسیب اکسیداتیو ناشی از I/R ممکن است عملکرد تخمدان را مختل کند. در مطالعه حاضر تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، آنترال و گراف در گروه‌های ایسکمیک و ایسکمیک ریپرفیوژن در مقایسه با سایر گروه‌های آزمایش کاهش معنی‌داری داشتند. در طول پیچ‌خوردگی تخمدان، متابولیت‌های سمی به‌دلیل ذخیره ناکافی انرژی جمع می‌شوند. دتورشن تخمدان و بازگرداندن جریان خون جهت بازبانی عملکرد عادی بافت ایسکمیک لازم است. با این‌حال، بافت‌های ایسکمیک بیشتر مستعد آسیب‌های التهابی می‌شوند (۱۹). خون‌رسانی مجدد سبب فعال شدن نوتروفیل‌هایی می‌شود که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را در بافت ایسکمیک آزاد می‌کنند (۱۴). ROS سیتوکین‌های پیش‌التهابی و لکوسیت‌ها را فعال می‌کند. لکوسیت‌ها به دیواره‌های عروقی چسبیده و سبب آسیب به جدار مویرگ‌ها و نقص در خون‌رسانی می‌شوند (۲۰). ROS همچنین باعث آسیب به DNA و القای آپوپتوز شده (۲۱) و در نهایت منجر به آسیب تخمدان و کاهش ظرفیت عملکردی آن می‌شود (۲۲). در یک فرد سالم، بین ROS و آنتی‌اکسیدان‌ها تعادل وجود دارد. تغییر در این تعادل به نفع ROS باعث استرس اکسیداتیو می‌شود که ممکن است بر کل زندگی باروری زنان و حتی پس از آن تأثیر بگذارد. ROS ممکن است بر تعدادی از فرآیندهای فیزیولوژیکی از جمله بلوغ تخمک، لقاح، رشد جنین و حاملگی تأثیر بگذارد. استفاده از عوامل دارویی همزمان با درمان جراحی به‌منظور محافظت بیشتر در برابر آسیب ایسکمیک و خون‌رسانی مجدد پیشنهاد شده است (۱۳). عوامل مختلفی برای جلوگیری از آسیب ایسکمیک/خون‌رسانی مجدد مورد

بین وضعیت اکسیداتیو (OSI، TOS) و وضعیت آنتی‌اکسیدانی (TAS) به اندازه کافی واضح است که تجویز کورکومین، همانطور که قبلاً گزارش شده، منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش آنتی‌اکسیدان می‌شود (۱۰). در مطالعه حاضر تزریق کورکومین قبل و بعد از دتورشن توانست غلظت MDA سرم را کاهش داده و سبب بهبود فولیکولوژنز در گروه‌های درمان در مقایسه با گروه‌های ایسکمی و ایسکمی-ریپرفیوژن شود.

نتیجه‌گیری

کورکومین ممکن است آسیب ایسکمیک-ریپرفیوژن تخمدان را از طریق خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود کاهش دهد. با این حال، دوز مناسب دارو و دوره درمان تنها از طریق مطالعات انسانی امکان‌پذیر است. بنابراین جهت تعیین دوز مناسب، مطالعات بیشتر با دوزها و زمان‌های مختلف تجویز دارو جهت کاهش آسیب ناشی از I/R و حفظ ذخیره تخمدان مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش همراهی کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که از طریق مکانیسم استرس اکسیداتیو و ضدالتهابی دارای اثرات مفیدی هستند (۲۱، ۲۳، ۲۴). کورکومین به‌عنوان یک عامل مفید برای پیشگیری و درمان آسیب I/R در بسیاری از اندام‌ها، نه‌تنها در انسان، بلکه در مدل‌های حیوانی I/R گزارش شده است. کورکومین در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی - عروقی، آرتروز و بیماری آلزایمر اثرات درمانی دارد (۲۵، ۲۶). کورکومین به‌عنوان یک عامل مفید برای پیشگیری و درمان آسیب ایسکمیک-ریپرفیوژن بسیاری از اندام‌ها پیشنهاد شده است (۲۶، ۲۷). اعتقاد بر این است که اثرات حفاظتی کورکومین عمدتاً از طریق مهار فاکتورهای التهابی، پروتئین کینازها، استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (۲۵، ۲۶). علاوه بر این، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تجویز کورکومین تولید گونه‌های فعال اکسیژن ROS، چسبندگی مونوسیت، فسفوریلاسیون c-Jun N ترمینال کیناز (JNK) و p38 MAP کیناز را کاهش می‌دهد (۲۸، ۲۹). همچنین نشان داده شده است که تجویز کورکومین قبل از دتورشن منجر به کاهش قابل ملاحظه‌ای در مارکرهای استرس اکسیداتیو بافت تخمدان می‌شود. به‌علاوه آنها اظهار کردند که در مقایسه

منابع

1. Ali İP, Sinan TA, Aydın KU, Yeşilkaya Y, Orhan D. Prenatal over kisti torsiyonu: US ve MR görüntüleme bulguları. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology* 2010; 20(4):262-5.
2. Behroozi-Lak T, Ebrahimpour M, Zarei L, Pourjabali M, Farhad N, Mohaddesi H. Systemic administration of curcumin nanoparticles protects ischemia-reperfusion injury in ovaries: An animal model study. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2018; 64:22-31.
3. Ozkisacik S, Yazici M, GURSOY H, Culhaci N. Does gradual detorsion protect the ovary against ischemia-reperfusion injury in rats?. *Pediatric surgery international* 2014; 30(4):437-40.
4. Celik O, Turkoz Y, Hascalik S, Hascalik M, Cigremis Y, Mizrak B, et al. The protective effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 117(2):183-8.
5. Tawfik SS, Abouelella AM, Shahein YE. Curcumin protection activities against γ -rays-induced molecular and biochemical lesions. *BMC Research Notes* 2013; 6(1):1-10.
6. González-Reyes S, Guzmán-Beltrán S, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J. Curcumin pretreatment induces Nrf2 and an antioxidant response and prevents hemin-induced toxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons of rats. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2013; 2013.
7. Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox biology* 2013; 1(1):448-56.
8. Aydin MS, Caliskan A, Kocarslan A, Kocarslan S, Yildiz A, Günay S, et al. Intraperitoneal curcumin decreased lung, renal and heart injury in abdominal aorta ischemia/reperfusion model in rat. *International Journal of Surgery* 2014; 12(6):601-5.
9. Liu L, Zhang W, Wang L, Li Y, Tan B, Lu X, et al. Curcumin prevents cerebral ischemia reperfusion injury via increase of mitochondrial biogenesis. *Neurochemical research* 2014; 39(7):1322-31.

10. Sak ME, Soydinc HE, Sak S, Evsen MS, Alabalik U, Akdemir F, et al. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *International Journal of Surgery* 2013; 11(9):967-70.
11. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Coenzyme q10 ameliorates neurodegeneration, mossy fiber sprouting, and oxidative stress in intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy in rat. *Journal of Molecular Neuroscience* 2013; 49(1):194-201.
12. Mandarim-de-Lacerda CA. Stereological tools in biomedical research. *Anais da Academia brasileira de Ciências* 2003; 75(4):469-86.
13. Kara M, Daglioglu YK, Kuyucu Y, Tuli A, Tap O. The effect of edaravone on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012; 162(2):197-202.
14. Akgür FM, Kiliç K, Aktuğ T. Reperfusion injury after detorsion of unilateral testicular torsion. *Urological research* 1993; 21(6):395-9.
15. Vural H, Aksoy N, Ozbilge H. Alterations of oxidative-antioxidative status in human cutaneous leishmaniasis. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease* 2004; 22(3):153-6.
16. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology* 2000; 190(3):255-66.
17. Ergun Y, Koc A, Dolapcioglu K, Akaydin Y, Dogruer G, Kontas T, et al. The protective effect of erythropoietin and dimethylsulfoxide on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010; 152(2):186-90.
18. Kase N. The normal human ovary part I: Reproductive and endocrine functions. *Altchek's Diagnosis and Management of Ovarian Disorders* 2013: 1.
19. Edgerton C, Crispín JC, Moratz CM, Bettelli E, Oukka M, Simovic M, et al. IL-17 producing CD4+ T cells mediate accelerated ischemia/reperfusion-induced injury in autoimmunity-prone mice. *Clinical immunology* 2009; 130(3):313-21.
20. Menger MD, Rücker M, Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary "no-reflow". *Shock (Augusta, Ga.)* 1997; 8(1):2-7.
21. Halici Z, Karaca M, Keles ON, Borekci B, Odabasoglu F, Suleyman H, et al. Protective effects of amlodipine on ischemia-reperfusion injury of rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *Fertility and sterility* 2008; 90(6):2408-15.
22. Broncel M, Koter-Michalak M, Chojnowska-Jezierska J. The effect of statins on lipids peroxidation and activities of antioxidant enzymes in patients with dyslipidemia. *Przegląd lekarski* 2006; 63(9):738-42.
23. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *International journal of clinical practice* 2002; 56(6):453-9.
24. Fiscus RR. Involvement of cyclic GMP and protein kinase G in the regulation of apoptosis and survival in neural cells. *Neurosignals* 2002; 11(4):175-90.
25. Javadi-Afshar A, Najafpour A. Effect of Systemic Administration of Curcumin on Ischemia-Reperfusion Injury in Ovaries: An Animal Model Study. *Iranian Journal of Veterinary Surgery* 2019; 14(1):1-8.
26. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2009; 41(1):40-59.
27. Srivastava G, Mehta JL. Currying the heart: curcumin and cardioprotection. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* 2009; 14(1):22-7.
28. Chen KH, Chao D, Liu CF, Chen CF, Wang D. Curcumin attenuates airway hyperreactivity induced by ischemia-reperfusion of the pancreas in rats. *InTransplantation proceedings* 2010; 42(3):744-7.
29. Avcı G, Kadioglu H, Sehirli AO, Bozkurt S, Guclu O, Arslan E, et al. Curcumin protects against ischemia/reperfusion injury in rat skeletal muscle. *Journal of Surgical Research* 2012; 172(1):e39-46.