T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABET OLUŞTURULMUŞ YAŞLI DİŞİ SIÇANLARDA RESVERATROL UYGULAMASININ RETİNAL SIRT-1 AKTİVASYONU VE OKSİDAN STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

Adem ATACAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI

KONYA-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABET OLUŞTURULMUŞ YAŞLI DİŞİ SIÇANLARDA RESVERATROL UYGULAMASININ RETİNAL SIRT-1 AKTİVASYONU VE OKSİDAN STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

Adem ATACAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202021 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

ÖNSÖZ

"Diyabet oluşturulmuş yaşlı dişi sıçanlarda resveratrol uygulamasının retinal SIRT-1 aktivasyonu ve oksidan stres üzerine etkileri" adlı tezimin planlanmasından son haline getirilmesine kadar, sürecin her aşamasında bilgi, tecrübe, ilgi ve zamanını esirgemeden her türlü desteğiyle bana yol gösteren çok kıymetli büyüğüm, hocam ve danışmanım sayın Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI' ya sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım. Eğitim hayatımda emeği büyük olan çok değerli hocam Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Rasim Moğulkoç'a, yüksek lisans eğitimime katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Nilsen OKUDAN ve Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI' ya, istatistik analizlerin gerçekleştirilmesinde desteğini esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Süleyman PATLAR' a, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri Ömer ÜNAL, Dr. Derviş DAŞDELEN, Kemal YÜCE, Dr. Tuğba SEZER ve Saltuk Buğra BALTACI' ya, zor günlerimde yanımda olan kıymetli eşim ve biricik oğluma sonsuz teşekkkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER KISALTMALAR v

ÖZET vii

SUMMARY viii

1.GİRİŞ 1

1.1.Resveratrol 2

1.1.1Resveratrolün Biyoyararlanımı, Etki Mekanizması ve Yan Etkileri 2

1.1.2.Patolojik Olaylarda Resveratrolün Koruyucu Etkisi 7

1.2.Sirtuin Proteinleri 13

1.2.1 Sirtuin Ailesinin Üyeleri 14

1.3. Yaşlanma 17

1.4.Resveratrol ve Göz Hastalıkları 19

1.4.1.Glakom 20

1.4.2.Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu 23

1.4.3. Diyabetik Retinopati 26

1.4.4.Gözle İlgili Diğer Hastalıklar 26

2.GEREÇ ve YÖNTEM 28

2.1.Hayvan Materyali ve Gruplar 28

2.1.1.Deney Hayvanları ve Beslenmeleri 28

2.2.Deneysel Diyabetik Yöntem 29

2.3.Deneysel Uygulamalar 29

2.3.1.Resveratrol Uygulaması: 29

2.3.2.Biyokimyasal İncelemeler 29

2.3.3.PCR Analizi 30

2.4.İstatistiksel Değerlendirmeler 34

3.BULGULAR 35

4.TARTIŞMA 37

4.1.Retinal Lipit Peroksidasyon Parametrelerinin Tartışılması 37

4.2.Retinal Sirtüin-1 Gen Ekspresyonunun Tartışılması 39

5.SONUÇ ve ÖNERİLER 42

6.KAYNAKLAR 43

7.EKLER 54

8.ÖZGEÇMİŞ 55

SİMGELER KISALTMALAR

ALS: Amyotrofik lateral skleroz

AMD: Yaşa bağlı maküler dejenerasyon

AP-1: Aktifleştirici protein-1

BIP: Sitoplazmik bağlayıcı immünoglobulin proteini

CNV: Koroid neovaskülarizasyonu

COX-2: Siklo-oksijenaz-2

CYP: Sitokrom P450

CYP3A4: Sitokrom P450 3A4

DHRES: Mikrobiyota türevli metabolit dihidro-resveratrol

DR: Diyabetik retinopati

eEF2: Ökaryotik uzama faktörü-2

ELAM: Endotel-lökosit adezyon molekülü-1

ETC: Elektron taşıma zincirinin

GSH: Gulutatyon

IL-1ct: İnterlökin-1 alfa

IOP: Göz içi basıncı seviyesi

iROS: Hücre içi ROS

LKB1: İleriye doğru düzenleyici kinaz

MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz

MCD: Mitokondriyal malonil-CoA dekarboksilaz

MDA: Malondialdehit

MMP: Matris metaloproteinaz

MRPL: Mitokondriyal ribozomal proteinleri

MtDNA: Mitokondriyel DNA

NAD: Nikotinamid-adenin dinükleotid

NRF1: Nükleer solunum faktörü 1

PGC-1α: Gamma coactivator 1 alpha

RGC: Retinal ganglion hücrelerinin kaybı

ROS: Reaktif oksijen türleri

RSV: Resveratrol

SAMP8: Hızlı yaşlanan pron 8 fare

SIOH: Steroid kaynaklı oküler hipertansiyon

SIRT1: Sirtuin 1

STZ: Streptozotosin

TFAM: Mitokondrial transkripsiyon faktörü A

UCP-1: Uncouping protein 1

VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü

XBP-1: Nükleer X-box bağlayıcı protein-1

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABET OLUŞTURULMUŞ YAŞLI DİŞİ SIÇANLARDA RESVERATROL UYGULAMASININ RETİNAL SIRT-1 AKTİVASYONU VE OKSİDAN STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

Adem ATACAK

FİZYOLJİ ANABİLİM DALI (TIP)

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2019

Diyabetik retinopati (DR) görmeyi tehdit eden, kronik bir mikrovasküler komplikasyondur. Sirtuin 1 (SIRT1), oksidatif stres, glukoz metabolizması, DNA stabilitesi, yaşlanma ve tümöral olaylarda dahil olmak üzere çeşitli temel fizyolojik süreçlerle ilişkili bir hücre içi proteindir. Bir çok rapor SIRT-1'in diyabetik retinopatinin patogeneziyle ilişkili olabileceğini bildirmektedir. Güçlü bir antioksidan olan resveratrolün (RSV) diyabetik retinopatiye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı da diyabet oluşturulmuş yaşlı dişi sıçan modelinde resveratrol desteğinin retinal SIRT-1 düzeyleri ile retinal doku hasarını nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden elde edilen dişi yaşlı sıçanlar (16 aylık) üzerinde aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü aynı merkezin etik kurulu tarafından onaylandı. Toplam 24 adet yaşlı dişi sıçan üzerinde gerçekleştirilen çalışmada hayvanlar eşit sayıda 4 gruba ayrıldı Grup 1. Kontrol, Grup 2. Kontrol+resveratrol Grup 3. Diyabet, Grup 4. Diyabet+Resveratrol. Deneysel diyabet oluşturmak için Grup 3 ve 4'ü oluşturan sıçanlara 40 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal streptozotosin (STZ) "Sigma, S-0130" enjekte edildi. Enjeksiyonlardan 6 gün sonra hayvanların kuyruk veninden kan glukoz seviyeleri tanısal bir glukoz kiti kullanılarak ölçüldü. Kan glukozu 300 mg/dlt ve üstünde olan sıçanlar diyabetik (DM) olarak değerlendirildi. 4 hafta süren resveratrol desteğini takiben genel anestezi altında sakrifiye edilen hayvanlardan alınan retinal doku örneklerinde PCR yöntemiyle SIRT-1 protein gen ekspresyonu tayinin yanı sıra ELISA yöntemiyle retinal dokudaki MDA ve GSH düzeyleri tayin edildi.

Çalışmamızda en yüksek retinal SIRT1 ekspresyon değerleri diyabet+resveratrol (G4) grubunda elde edildi ($P<0,05$). Diyabet grubunun (G3) retinal SIRT1 ekspresyon değerleri grup 4'den düşük ($P<0,05$), Genel kontrol (G1) ve Kontrol+resveratrol (G2) gruplarından daha yüksekti ($P<0,05$). Yine çalışmamızda en yüksek retinal MDA değerleri diyabet grubunda (G3) elde edildi ($P<0,05$). Çalışmamızda en yüksek retinal GSH değerleri ise Diyabet+Resveratrol grubunda (G4) elde edildi ($P<0,05$).

Çalışmamızın bulguları diyabet oluşturulmuş yaşlı dişi sıçanlarda retinal oksidatif stresin resveratrol desteğiyle önlenebileceğini göstermektedir. Resveratrol desteğinin bu koruyucu etkisi; diyabetik yaşlı sıçanlarda hem retinal antioksidan aktivitenin, hem de retinal SIRT1 ekspresyonunun artırılmasıyla ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Doku Hasarı, Resveratrol, Retina, SIRT1, Yaşlı Dişi Sıçan.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effects of Resveratrol Supplementation on Retinal SIRT-1 and Oxidant Stress in old Female Rats with Induced Diabetes

Adem ATACAK

Department of Physiology(Medicine)

MASTER THESIS / KONYA-2019

Diabetic retinopathy (DR) is a sight-threatening, chronic microvascular complication. Sirtuin 1 (SIRT1) is an intracellular protein associated with a variety of basic physiological processes, including oxidative stress, glucose metabolism, DNA stability, cell aging and tumoral events. Many reports have suggested that SIRT1 may be associated with the pathogenesis of diabetic retinopathy. Resveratrol (RSV) is a potent antioxidant, has been suggested to have a protective effect in diabetic retinopathy. The aim of this study was to investigate how RSV supplementation affects the levels of retinal SIRT1 and retinal tissue damage in a diabetic elderly female rats.

The study was performed on elderly female rats (16 months) obtained from Selçuk University Experimental Medicine Research and Application Center. The ethics committee of the same center approved the study. A total of 24 elderly female rats were divided into 4 groups. Group 1. Control, Group 2. Control + resveratrol Group 3. Diabetes, Group 4. Diabetes + Resveratrol. Experimental diabetes was induced to Group 3 and group 4 by a single intraperitoneal injection of Streptozotocin (STZ) “Sigma, S-0130" (40 mg/kg). 6 days after the STZ injection, blood was collected from the tip of the tail vein of the animals and blood glucose were measured by a diagnostic glucose kit. The rats having hyperglycemia (≥300 mg/ dl) were assigned to be diabetic. After 4-week resveratrol treatment period, SIRT1 protein gene expression and MDA ve GSH levels were determined by PCR and ELISA, respectively, on retinal tissue samples obtained from the animals sacrificed under general anesthesia.

In our study, the highest retinal SIRT1 expression values were obtained in the diabetes + resveratrol group (G4) ($P < 0.05$). Retinal SIRT1 expression values of the diabetic group (G3) were lower than group 4 ($P < 0.05$) and higher than those of the General control (G1) and Control + resveratrol groups (G2) (P0.05). In our study, the highest retinal MDA values were obtained in the diabetes group (G3) ($P < 0.05$). In our study, the highest retinal GSH values were obtained in the Diabetes + Resveratrol group (G4) ($P < 0.05$).

The results of the present study revealed that retinal oxidative stress can be prevented by resveratrol supplementation in diabetic elderly female rats. This protective effect of resveratrol supplementation occurs, as both retinal antioxidant activity and retinal SIRT1 expression increases, in diabetic elderly female rats.

Key Words: Diabetes, Retina**,** Retina, SIRT1, Tissue Damage, Resveratrol, Aged Female Rat.

1.GİRİŞ

Koroid neovaskülarizasyonu (CNV), koroidden anormal yeni kan damarlarının sub-retinal boşluğa patolojik olarak büyümesidir. CNV yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD), patolojik miyopi, anjiyoid izler, travma ve inflamasyon gibi belirli durumlarda gelişir (Ishida ve ark 2017). Retinal (santral ve/veya dal) ven tıkanması, diyabet, glokom ve muhtemelen yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) ve retinal iskemiyle ilişkilidir. Bütün bu hastalıklar ciddi sekellere neden olabilir. Bu nedenle, retinal iskemi yönetimi oldukça önemlidir (Liu ve ark 2013). Diyabetik retinopati (DR), görmeyi tehdit eden, kronik bir mikrovasküler komplikasyondur. Tüm körlüğün % 5'ini oluşturan DR, dünya çapında 5 milyondan fazla insanı etkiler. Diyabetik hastaların çoğunluğunda, yıllar içerisinde (hastalık boyunca) değişik derecelerde retinopati gelişir (Liu ve ark 2016). Sirtuin 1 (SIRT1), oksidatif stres, glukoz metabolizması, DNA stabilitesi, yaşlanma ve tümöral olaylarda dahil olmak üzere çeşitli temel fizyolojik süreçlerle ilişkili bir nikotinamid-adenin dinükleotidi (NAD) $^{+}$bağımlı histon deasetilazdır (Kowluru ve ark 2014). Önceki çalışmalar, SIRT-1'in DR patogenezi ile ilişkili olabileceğini göstermiş, ancak, altta yatan mekanizmalar henüz açıklanmamıştır. Resveratrol (3,4,5-trihidroksistilben) üzüm tanelerinde bol miktarda bulunan polifenol yapıda doğal bir antioksidan maddedir (Baltaci ve ark 2016). Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda resveratrolün trombosit agregasyonunu engellediği (Dolinsky ve Dyck 2014), dokuları iskeminin zararlı etkilerinden koruduğu ortaya konmuştur (Olas ve ark 2006). Yine benzer şekilde resveratrol'ün; antioksidan, antikanser, östrojenik, antiplatelet, iskemi-reperfüzyon hasarından koruyucu, antienflamatuvar, antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu da bir çok çalışmada rapor edilmiştir (Matsumura ve ark 2005).

Çeşitli çalışmalar resveratrolün güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Baltacı ve ark 2017). Resveratrol, oksijen ile indüklenen retinopatide NOS modülasyonu yoluyla retina koruyucu etkiler gösterir (Liu ve ark 2013). Oksidatif stres hasarı, retinal iskemi / reperfüzyon (I / R) patogenezinde hayati bir rol oynar (Liu ve ark 2013). Bu nedenle, İ / R'nin neden olduğu hasarı azaltabilen bir antioksidan tedavi aracı olarak oldukça ilgi çeker (Liu ve ark 2013). Resveratrol, sirtuin (SIRT-silent information regulator) protein ve gen ailesinin

önemli bir aktivatörüdür (Moynihan ve ark 2005). Resveratrolun SIRT1 sinyal yolunun aktivasyonuyla mitokondriyal fonksiyonu güçlendirerek enerji kullanımını arttırdığı bilinmektedir. Sirtuinler metabolizmada, kanserde, yaşlanmada ve muhtemelen uzun yaşamada sessiz ve önemli bir düzenleyici olup strese bağlı sinyal transdüksiyon yollarında kritik bir bağlantıya sahiptir.

Sonuç olarak Resveratrol (RSV) diyabetik retinopatiye karşı koruyucu bir tedavi olarak kullanılır. Bununla birlikte, bu koruyucu etkinin altında yatan mekanizmalar tamamen açıklanmamıştır. Bu çalışmanın amacı da diyabet oluşturulmuş yaşlı dişi sıçan modelinde resveratrol desteğinin retinal SIRT-1 düzeyleri, retinal doku hasarını nasıl etkilediğini araştırmaktır.

1.1.Resveratrol

Resveratrol (3,4', 5-trihidroksil-trans-stilben) birçok çevresel strese maruz kalan bitkide (Pallàs 2013), yoğun olarak üretilen bitki kaynaklı bir polifenoldür ve antifungal özellikleri vardır (Hain 1990). Trans- ve cis- resveratrol olmak üzere iki formda bulunur ve bunların farklı biyolojik etkileri vardır. Trans resveratrolün zehirsiz olduğu ve yoğun olarak çalışıldığı bilinmektedir (Pallàs 2013, Zhao 2013). Bu, üzümün dış kabuğunda, ahududu, yaban mersini, fıstık ve bazı çam ağaçlarında ve Polygonum capsidatum adlı Japon bitkisi gibi tıbbi bitkilerde bulunur. En önemli diyet kaynağı kırmızı şaraptır ve Fransız paradoksu olarak bilinen ve yüksek oranda doymuş yağ içeren diyetlerine rağmen Fransız toplumunda düşük kardiyovasküler riski tanımlamak için kullanılan terimin önemli bir faktörü olarak sunulmaktadır (Liu 2007); ki epidemiyolojik çalışmalarda kırmızı şarap tüketimi ile kardiyovasküler hastalık insidansı arasındaki ters ilişki ortaya konmuştur.

1.1.1.Resveratrolün Biyoyararlanımı, Etki Mekanizması ve Yan Etkileri

İnsanlardaki trans-resveratrolün farmakokinetik çalışmaları, metabolize edilmemiş resveratrolün serum seviyesinin, ilacın oral veya intraperitoneal uygulanmasından sonra çok düşük olduğunu bulmuştur. Yakın zamanlarda, Beaudeux ve arkadaşları, insanlarda patolojik ve metabolik hastalıkları tedavi etmek için resveratrol kullanımının metabolizması, biyolojik etkileri ve toksisitesi hakkında fikir veren mükemmel bir inceleme yayınladı (Cottart ve ark 2014). Resveratrol,

özellikle transepitelyal difüzyon yoluyla, oral olarak alındığında insanlar tarafından iyi emilim gösterse de (~% 75), bağırsak ve karaciğerdeki hızlı metabolizmasına, anahtar metabolitler, trans-resveratrol-3-O-glukoronit ve trans-resveratrol-resveratrol-3-sülfatın üretilmesi ve bu metabolitlerin ortadan kaldırılması için glukulatlanmış ve sülfatlanmış bileşikler nedeni ile (Goldberg ve Soleas 2003) insanlar tarafından biyoyararlanımı nispeten düşüktür (<% 1). Ön çalışmalar, 25 mg trans-resveratrolün tekli oral dozlarının sağlıklı gönüllülere uygulanmasından, yaklaşık 60 dakika sonra resveratrolün şarapta, sebze suyunda mı yoksa üzüm suyunda mı verildiğine bağlı olarak yaklaşık 1.8-2 µmol / L toplam transveratrolün (yani, trans-resveratrol artı metabolitlerinin) pik / maksimal kan konsantrasyonlarına (Cmax) yol açtığını göstermiştir. (Goldberg ve Soleas 2003).Hızlı emilim ve metabolizmaya bağlı olarak düşük sistemik kullanılabilirlik sayesinde metabolize edilmemiş resveratrolün serum seviyesi düşük ve alt mikromolar aralıklarında (<3 umol / L) zirveye çıkar ve hızla düşer (Walle 2011). Sonuç olarak, intestinal absorpsiyon için yüzey alanını artırarak biyoyararlanımı desteklediğine inanılan patentli bir mikronize resveratrol (SRT501) formülasyonu, evre IV kolorektal kanserli ve hepatektomi geçirmesi planlanan hepatik metastazlı hastalarda test edilmiştir (Howells ve ark 2011). Bu hastalarda SRT501 formülasyonun 5 g olarak uygulanması uygulamadan sonra 1.5 saatten 2.8 saate içinde 538 ng / ml (2.36 umol / L) 1942 ng / mL (8.51 umol / L) olarak, Cmax 3.6-kat artmıştır. Bu da resveratrolün mikronize formunun çok daha yavaş emildiğini gösterir (Howells ve ark 2011). Ancak, bu hastalarda hastalık patolojisine bağlı absorpsiyondaki gecikme göz ardı edilemez.Bu, yapay ortamdaki ve hayvan modellerinde kullanılan konsantrasyonların yaşayan organizmada elde edilemeyeceği endişesini arttıran biyolojik etkileri öğrenmek için yapay ortamda yapılan deneylerde kullanılan belirgin yüksek doz resveratrol (200 mmol / L) 'nin aksidir. Resveratrol biyoyararlanımı, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (Nunes ve ark 2009). Benzer şekilde, Bode ve ark (2013), insan bağırsağı mikrobiyotasındaki resveratrol metabolizmasının, bu stilbenin sağlıkla ilgili etkilerinin araştırılmasına dayanarak, bireyler arasında belirgin bir farklılık gösterdiği sonucuna varmıştır. Hayvanlarda (Azorin-Ortuno ve ark 2011) ve insanlarda (Rotches-Ribalta ve ark 2012) yapılan farklı çalışmalara göre plazma, idrar ve bazı dokularda yaklaşık 20 resveratrol türevi metabolit tanımlanmıştır. Bu metabolitler arasında ana resveratrolden mono- ve disülfatlar ve cis- formları, ayrıca mikrobiyota türevli

metabolit dihidro-resveratrolün (DHRES) eşdeğer konjugasyonlarının yanı sıra, ana resveratrolden mono- ve disülfatlar ve sülfoglukuronidler bulunur. Herhangi bir resveratrol dolaşımlı metabolitinin etkinliği hala belirsizdir. Her ne kadar DHRES'in farelerde (Alfaras ve ark 2010) ve domuzlarda (Azorin-Ortuno ve ark 2011) kolonda en bol resveratrol kaynaklı metabolit olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, DHRES'in biyolojik önemi hakkında çok az şey bilinmektedir.

Gıda matrisinin resveratrol biyoyararlanımı üzerindeki olası etkisi de araştırılmıştır. Ana sonuç, üzüm suyu, sebze suyu, şarap (beyaz, kırmızı, köpüklü) gibi resveratrol içeren sıvı formülasyonların (eklenen veya endojen resveratrol) benzer emilim rakamları göstermesi; yüksek yağlı gıdaların emilimi geciktirdiği ve ne alkol ne de flavonol kersetinin, resveratrol biyoyararlanımını etkilemediğini göstermiştir (La Porte ve ark 2010).

Herhangi bir ilaç aktivitesi ile ilgili temel parametreler, maksimum plazma konsantrasyonu (Cmax), C maks. zamanı ve eğri altındaki alana göre ölçülen maruz kalmadır. Bu sonuçlar doza ve zamana bağlı olabilir. Resveratrolün hızlı emiliminin ve metabolizmasının genellikle aktivitesinin ve biyolojik etkilerinin potansiyel bir sınırlaması olduğuna inanıldığı gerçeği göz önüne alındığında, bu parametrelerden herhangi birinin maksimize edilmesinin resveratrolün klinik etkinliği için önemli olup olmadığı görülmeye devam etmektedir. Bununla birlikte, bu yöndeki çabaların devam etmesiyle, daha önce incelenen gastrointestinal ve hepatik metabolizmayı ve başka yerlerde gözden geçirilmiş nanoteknolojik formülasyonları atlamak için (Summerlin ve ark 2015) geleneksel oral uygulama veya kontrollü salım cihazlarının dışında alternatif dağıtım yolların kullanımı ve serbest trans-resveratrolün biyoyararlanımını maksimize etmek için resveratrol, resveratrol öncüllerini veya ön ilaçların kullanımını birleştiren sitokrom P450 (CYP), UDP gibi önemli enzimler tarafından hedeflenen diğer polifenoller ile resveratrolü birleştirilen mikronize tozların (örneğin, SRT501) kullanımı dahil, resveratrolün biyoyararlanımının arttırılması için çeşitli stratejiler açıklanmıştır. Ek olarak, metillenmiş polifenol analoglarının (örneğin, pterostilbene [3,5-dimetoksi-4 l -hidroksi-trans-stilbene], resveratrolün dimetileter analoğunun) kullanılması, farmakolojik etkinliğin elde edilmesinde bu sınırlamaların üstesinden gelmeye yardımcı olabilir (Kapetanovic ve ark 2011).

Aslen 1940'larda Takaoka tarafından karaca ot köklerinden (Veratrum grandiflorum O. Loes) ve daha sonra 1960'larda Japon madımağından izole edilen Resveratrol, bel soğukluğu, mantar, cilt iltihabı, fungal cilt hastalıkları dahil çeşitli hastalıklara karşı oryantal tıpta iyileştirici amaçlar için kullanılmıştır (Nonomura ve Kanagawa 1963). Sadece 1990'larda bu bileşik şarapta tespit edilmiş ve kalp koruyucu özelliği bulunmuştur (Bertelli ve ark 1995). Bununla birlikte, Jang ve ark (1997), resveratrolün kemo-önleyici aktivitesini ve daha sonra, mayadaki ömür uzatan sirtuin deasetilazları aktive ettiğini gösterdiği raporlardan sonra, bu bileşiğin etkilerini ve özelliklerini araştırmaya başlanmıştır. O zamandan beri, resveratrol'ün, farklı etki mekanizmaları yoluyla kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinde çok sayıda sağlık yararı olduğunu kanıtlayan bir çok çalışma yayınlanmıştır.

İlaç etkisinin mekanizmalarını belirlemek için ilk adım, resveratrol, etkisinin hücre yüzeyi reseptörleri veya hücre içi hedefler tarafından aracılık edip etmeyeceğini belirlemektir. Resveratrol'ün hidrofobik bir bileşendir ve bağırsak epitel hücreleri, hepatositler ve meme tümörü hücre hatları tarafından tutulduğu gösterilmiştir (Murias ve ark 2008). Hem hücre içi hem de hücre dışı resveratrol hedefleri önerilmiş olmasına rağmen, henüz doğrudan bağlayıcı bir ortak oluşturulmamıştır. Resveratrol'ün biyolojik aktivitesi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu öncelikle yapay ortamda, daha az şekilde hayvan modellerinde ve nispeten az sayıda insani klinik denemelerinde araştırılmıştır. Resveratrol hem yan hem de trans formlarında bulunur ve trans formunun daha durağan olduğuna inanılır. Resveratrol'ün hem canlı insan çalışmalarında hem de yapay ortam hücre kültürü çalışmalarında hızla emildiği gösterilmiştir ve resveratrol glukoronid ve resveratrol sülfat oluşturmak için birleştirilmiştir (Delmas ve ark 2011). Resveratrol, oksidatif stres, hücre proliferasyonu, apoptoz, iltihaplanma, metastaz ve anjiyogenez dahil olmak üzere yaşlanma karşıtı anti-kanser, anti-diyabetik, nöroprotektif ve kardiyoprotektif bir madde olarak bilinmektedir. Resveratrolün pleiotropik yararlı etkilerinin arkasındaki kesin moleküler mekanizmalar hala belirsizdir ve tartışılmaya devam edilmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar resveratrolün öncelikle hem yapay ortam hem de canlı olarak histon deasetilazın sessiz çiftleşme tipi bilgi düzenlemenin 2 (Sir2), homolog'un 1'in (SIRT1) doğrudan ve dolaylı aktivasyonu ile etki ettiğini göstermektedir (Price ve ark 2012). Howitz ve arkadaşlarının (2003) bir

çalışması, resveratrol'ün, mayadaki sirtuin ailesinin Sir2'nin memeli ortoloğunu, NAD + bağımlı deasetilaz SIRT1'in aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, sonraki çalışmalar, resveratrolün SIRT1 fonksiyonunun doğrudan bir uyarıcısı olduğu sonucuna belirsizlik katmış (Borra ve ark 2005) ve aslında resveratrolün, cAMP-bozucu fosfodiesterazları (Park ve ark 2012) doğrudan inhibe ederek AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolunu uyardığını öne sürdü. SIRT1 ve resveratrol arasında net biyokimyasal ve genetik bağlantı kurmak için, Price ve ark (2012) resveratrolün spesifik fizyolojik ve faydalı etkilerinin, SIRT1 deney farelerindeki fonksiyonel SIRT1 yokluğunda kaybolduğunu göstermiştir (Price ve ark 2012). Çalışma, düşük ile orta dozlarda resveratrol SIRT1'in AMPK aktivasyonu ve NAD + artışı için gerekli olduğunu ve SIRT1'in AMPK'nin yukarı yönünde hareket ettiğini göstermiştir (Price ve ark 2012). İlginç şekilde, daha yüksek dozlarda bu etkiler SIRT1'den bağımsızdır (Price ve ark 2012) ve mekanizmanın doza bağımlı olduğunu gösterir. SIRT1 aktivasyonu, apoptoz, otofaji, insülin duyarlılığı ve kalorik kısıtlama diyetinin yararları ile ilişkili sinyal yolaklarında kritik bir rol oynar (Rahman ve Islam 2011). Resveratrolün rapor edilen biyolojik aktivitelerinin çoğunun, resveratrol varlığında kültürlenmiş hücrelerde, canlı insanlarda elde edilenlerden daha yüksek konsantrasyonlarda gözlenmesi son derece dikkat çekicidir. Bununla birlikte, çalışmalar düşük resveratrol konsantrasyonlarının bile yararlı olduğunu göstermiştir (Sinclair ve Guarente 2014). Resveratrol'ün sadece iki dakikalık inkübasyondan sonra insan iç zar gözesi hattında (eNOS) 0.1-1 μmol / L konsantrasyonunda endotel nitrik oksit sentaz aktivitesini ve 3 μmol/L konsantrasyonundaki insan kas hücrelerinde SIRT 1 aracılığı ile AMPK aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Sinclair ve Guarente 2014).

Hayvan modelindeki çalışmalar, yüksek dozlarda (trans-) resveratrol (Johnson ve ark 2011) uygulanmasında hiçbir olumsuz yan etkisi olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, insanlardaki çalışmalar nispeten azdır (Tome-Carneiro ve ark 2013). Kısa süreli çalışmalar, yaklaşık 2.5 ila 5 g'lik konsantrasyonlarda mide bulantısı, karın ağrısı, şişkinlik ve ishal gibi hafif-orta derecede gastrointestinal yan etkiler olduğunu bildirmiştir (Brown ve ark 2010). 5 gr mikronize resveratrol'da (SRT501) bildirilen diğer yan etkiler değişim olmadan çözülen titreme, uyuşukluk, döküntü, cilt tahrişine ve damar kızarmasını içerir. Operasyon sonrası peritonit, karaciğer yetmezliği ve çalışılan ilaç ile ilişkili olmadığı düşünülen ölüm (SRT501),

tek bir hastada bildirilmiştir (Howells ve ark 2011). Bununla birlikte, uzun süreli kullanım için resveratrol güvenliğinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Resveratrol içeren takviyelerin hamilelik ve emzirme döneminde güvenliği kanıtlanmamıştır; Teorik olarak, hamile kadınlar resveratrol kaynağı olan şarabı tüketmekten kaçınmalıdır. Ayrıca, östrojene duyarlı kanserler (meme, yumurtalık ve uterin) öyküsü olan kadınların, resveratrolün insanlarda östrojenik aktivitesi hakkında daha fazla şey bilinene kadar resveratrol takviyelerinden kaçınmaları gerekir (Walter 2001). Resveratrol canlı ortamdaki insan trombosit agregasyonunu engelleyebilir. Bu nedenle, teorik olarak yüksek resveratrol alımı (yani takviyelerden), warfarin ve heparin gibi antikoagulan ilaçlarla klopidogrel ve dipiridamol gibi antiplatelet ilaçlarla ve aspirin, ibuprofen, diklofenak, naproksen, steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlarla birlikte alındığında morarma ve kanama riskini artırabilir.

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), piyasada bulunan ilaçların atılımını ve toksisitesini etkileyen ilaçların çoğunun metabolizmasını harekete geçiren CYP izoform enzimlerinden biridir. Resveratrol'ün, yapay ortamda (Piver ve ark 2001) ve sağlıklı gönüllülerde (Chow ve ark 2010) CYP3A4 aktivitesini engellediğini gösterilmiştir. Çok yakın bir zamandaki yapılan bir çalışmada, bir resveratrol trimeri olan Caragana chamlagu'dan izole edilen bir Viniferin, CYP2C19-aracılı omeprazol 5-hidroksilasyonu ve 0.93 ve 1.2 (J.M) IC50 değerleri ile CYP3A4-katalizlenmiş midazolam 1-hidroksilasyonu engellemiştir (Sim ve ark 2014). Bu iki CYP doza bağımlı fakat zamandan bağımsız bir şekilde engellendi. Diğer CYP enzimler (örneğin, CYP1A2, CYP2D6 ve CYP2C9) resveratrol ile engellenebilir (Chow ve ark 2010).

1.1.2.Patolojik Olaylarda Resveratrolün Koruyucu Etkisi

Resveratrol pek çok patolojide koruyucu etkileri ile ilgi çekmektedir (Smoliga 2011). Bu doğal biyolojik bileşiğin geniş bir alanda biyolojik etkinliği vardır ki bunların arasında antioksidan, antitrombosit, lipid peroksidasyon inhibitörü, damar genişletici, antiimflamatuar, antikanser, antimutajen ve kalp koruyucu etki sayılabilir (Allard 2009). Bu şekilde memelilerde genel sağlığı iyileştirir. Resveratrolün yararlı etkileri arasında antioksidan kapasite, hayatta kalma sinyalleri

ile ilişkili proteinler ve enzimlerin salgılanma düzeyleri ve aktivitelerinin ve iyon kanallarının düzenlenmesi yer alır (Baur ve Sinclair 2006).

Resveratrolün bazı koruyucu etkileri onun oksidatif stresi azaltıcı özelliğine bağlıdır. Çoğu polifenol gibi resveratrolün de intrensek antioksidan kapasitesi vardır ama aynı zamanda pek çok antioksidan enzimin ekspresyonunu da uyarır (Robb ve ark 2008). Bununla birlikte düşük biyoyararlanımı ve ROS'u yakalama yeteneğinin zayıf olması hücresel korunmanın direkt reaksiyonlara bağlı olmadığını düşündürmektedir (Sale ve ark 2004). Resveratrolün yararlı etkileri, onun hücre içi olaylarla ilgili bir kaskadı başlatması ve hücresel savunma sistemlerinin uyarılmasının bir sonucudur ve sonuçta oksidatif stres aracılı ölüme karşı hücre korunmuş olur (Pallàs ve ark 2013).

Resveratrol tedavisine biyolojik cevapların değerlendirildiği in vivo ve in vitro çalışmalarda resveratrolün pek çok dokuda metabolizmayı düzenleyen sirtüinler ve AMPKler gibi hücre içi sinyal moleküllerinin aktivitelerini uyardığı gösterilmiştir (Zang ve ark 2006). Aynı zamanda resveratrolün bazı metabolitlerinin ana molekülün bazı aktivitelerinden sorumlu olduğu konusunda spekülasyonlar vardır. Pek çok metabolit in vitro olarak SIRT1'i aktive etme ve siklooksijenazı inhibe etme yeteneğine sahiptir (Baur ve Sinclair 2006). Resveratrolün S. Cerevisiae, C elegans ve Drosophila'da kalori kısıtlama ile aktive edilen sirtüinleri uyararak yaşam süresini %60'tan fazla uzattıkları gösterilmiştir (Valenzano ve Cellerino 2006). Öte yandan resveratrolün sirtüinlerin aktivasyonu konusundaki etkileri özellikle de gelişmiş organizmalardaki etkileri açısından farklılıklar vardır (Hector ve ark 2012). Yukarıdaki sonuçlardan farklı olarak Bass ve arkadaşları (2007), resveratrolün Drosophila melanogaster'de yaşam süresini uzatmadığını, sadece birkaç çalışmada C. Elegansın normal ve Sir2 mutant türlerinde yaşam süresini çok az uzattığını belirtmişlerdir. Pearson ve arkadaşları (2008) da resveratrol tedavisinin yaşam ortasında başlandığında ad libitum beslenen farelerde yaşam süresini uzatmadığını, ancak bir dizi yararlı etkileri olduğunu rapor etmişlerdir. Ek olarak bazı çalışmalarda resveratrolün sirtüinlerin direkt aktivatörü olmadığı, kalori kısıtlaması aracılı yaşam süresindeki uzamanın en azından kısmi olarak mayalarda ve belki de yüksek ökaryotlarda Sir2'den bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (Jiang ve ark 2002). Öte yandan bileşiğin yaşam süresi üzerine yararlı etkileri ve pek çok hastalığa karşı

koruyucu etkileri ile ilgili kanıtlar vardır (Ingramand ve Roth 2015). Bu polifenol, memeli hücrelerinde hücresel fonksiyonlarda ve organizma sağlığında iyileşme sağlayan SIRT1 bağımlı etkiler oluşturur (Kolthur-Seetharam ve ark 2006). In vitro olarak resveratrol, yağ üreten hücrelerde adipogenezi azaltır, bu da SIRT1'in PPAR-γ antagonizması ile uyumludur. (Picard ve ark 2004). Resveratrolle ilgili başka çalışmalarda onun glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerini göstermektedir (Pollack ve Crandall 2013). Resveratrol, iskelet kası, hepatosit ve adipositlerde insülin bağımlı glukoz alımını SIRT1 aktivasyonu ile artırır (Breen ve ark 2008). Farelerde resveratrol SIRT1'in ve onun hedefi olan PGC-1α'nın aktivasyonuna yol açar, bu da mitokondri sayı ve fonksiyonunda değişikliklere götürür. Resveratrol aynı zamanda SIRT1, PGC-1α ve mtDNA kopya sayısında artmaya ve yüksek yağlı diyetle uyarılmış insülin direncinde iyileşmeye neden olur (Haohao ve ark 2015). Yakın zamanda resveratrolün SIRT1 deasetilazı aktive ederek insülin sinyalinde önemli bir rolü olan FOXO1'i baskılayarak antidiabetik bir ajan gibi davrandığı rapor edilmiştir (Sin ve ark 2015). Bunun da ötesinde bazı çalışmalarda resveratrol tedavisi sonrasında iskelet kası, kahverengi yağ dokusu ve karaciğerde mitokondriyel biyogenez ve oksidatif fosforilasyonda artış göstermiştir ki bu etkilerinin SIRT1 ve onun hedefleri olan PGC-1α ve AMPK'nin aktivasyonu aracılığıyla olduğu belirtilmiştir (Price ve ark 2012). Bununla beraber RNA interferans deneyleri, resveratrolün insülin sinyal yolakları üzerindeki inhibitör etkilerinin- ki bunlar kalori kısıtlaması ve yaşam süresinde uzamanın işaretleridir, sıçan hepatositlerinde SIRT1 ekspresyonundaki azalma ile şiddetinin azalmadığını göstermektedir (Zhang 2006). Bu gözlemler resveratrolün yaşam süresini SIRT1'den (Zhang 2006) bağımsız olarak insülin sinyal yolaklarının inhibisyonu üzerinden düzenlediği ile ilgili ihtimalleri kuvvetlendirmektedir. Yüksek doz resveratrolle tedavi edilen obez erkeklerde ne glukozla düzenlenen fonksiyonlarda ne de insülin duyarlılığında bir değişiklik gözlenmemiştir (Poulsen ve ark 2013.)

İn vitro ve hayvan modeli çalışmalrında resveratrolün lipid metabolizması ile ilgili genlerin düzenlenmesi üzerinden lipidler üzerinde yararlı etkileri olabileceği düşünülmüştür (Ahn ve ark 2008). SIRT1'in karaciğerdeki ekspresyonu resveratrol tedavisi ile artırılır. Aterojenik diyetle beslenen farelerde resveratrolün diyete eklenmesiyle aterojenik diyetle azaltılan SIRT1 ekspresyonun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler göstergeler açısından SIRT1'in ratlarda resveratrolle

aktivasyonunun kardiak kontraktiliteyi ve sol ventrikül fonkisyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Jian ve ark 2012). Ek olarak farelerde resveratrol aracılı SIRT1 aktivasyonu (Do ve ark 2008) plak oluşumunu azaltır. Bir başka çalışmada yaşlı sıçan kalbinde egzersizin kalp koruyucu etkilerinin resveratrol tedavisi ile pekiştirildiği ve bunun çekirdekte FOXO3 birikimini bloke edici ve hücre ölümünü inhibe edici etkileri olan SIRT1'in aktivasyonu üzerinden gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Lin ve ark 2014). Resveratrol tıpkı SIRT1 bağımlı bir mekanizma üzerinden sigara dumanının olumsuz vasküler etkilerini, sigara dumanına bağlı oksidatif stresi ve vasküler dokulardaki proinflamatuar fenotipik değişiklikleri engellemektedir (Csiszar ve ark 2008). Bununla birlikte insan çalışmalarında erkeklerde (Poulsen ve ark 2013) resveratrol tedavisi sonrasında kan basıncında hiçbir değişiklik görülmemiştir ve insanlardaki kardiyovasküler hastalıklarda resveratrolün kullanımı daha fazla preklinik bilgiye ihtiyaç duyar (Tang ve ark 2014).

Resveratrol aynı zamanda otofajiyi uyarır ki bunu rapamisinin memelilerdeki hedefinin, inflamasyon ile ilişkili protein kinazı ve oksidatif stres süreçlerinin aktivitesini azaltarak gerçekleştirir. Bu etkiler SIRT1 bağımlı etkilerdir (Ghosh ve ark 2010). Bununla birlikte başka yazarlar, resveratrolün mTOR üzerindeki etkilerinin SIRT1'den bağımsız olduğunu belirtmektedir (Liu ve ark 2010). Ek olarak yaşlı fareler resveratrol eklenmiş diyetle beslendiklerinde enfeksiyonla ilişkili nöroinflamatuar bozukluklar ve hafızadaki kayıpların azaldığı gösterilmiştir (Abrahamand ve Johnson 2009). Resveratrolün yaşlı farelerdeki anti imflamatuar etkileri onun MAPK, aktivatör protein-1, NF-kB gibi gen transkripsiyonu ile ilgili faktörleri inhibe etmesi ile ilişkili olabilir (Manna ve ark 2000). Bunun nasıl gerçekleştiği çok açık değildir, bununla beraber resveratrolün SIRT1'i aktive etmesi, NF-kB'nin deasetilasyonu ve transkripsiyon faktörün inaktivasyonu ile gerçekleşiyor olabilir (Yeung ve ark 2004).

Çok sayıda çalışmada resveratrolün sinir koruyucu etkileri olduğu ve patolojik durumları sınırlama yeteneği olduğu gösterilmiştir. Bir resveratrol analoğu desteğinin sıçanlarda uzaysal fonksiyonel hafızayı referans hafızayı etkilemeden iyileştirdiği gösterilmiştir (Joseph ve ark 2008). Resveratrol ayrıca insan dışı primatlarda Barnes benzeri labirentte test edilen uzaysal hafıza becerilerini

güçlendirmektedir (Dal-Pan ve ark 2011). Hayvan modellerinde resveratrolün kan-beyin bariyerini geçtiği dolayısıyla intraperitoneal olarak uygulandığında sağlıklı sıçanların beyinlerinde antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (Mokni ve ark 2007). Resveratrolün antioksidan etki ile sinir koruyucu etki göstermesine rağmen onun sirtüin yolaklarının aktivasyonu üzerinden indirekt olarak da sinir koruyucu etkileri olduğu da belirtilmiştir (Raval ve ark 2008). Resveratrolle güçlendirilmiş SIRT1 aktivasyonunun pozitif etkileri nörodejeneratif hastalıkların patogenezinin zayıflatılmasında da önemli olabilir (Rocha-González ve ark 2008). Bir in vitro Wallerian dejenerasyon modelinde resveratrol tedavi sonrası aksonal dejenerasyonunun azaldığı, bunun SIRT1 bağımlı bir mekanizma ile oluştuğu (Araki ve ark 2004), aksonopati ve nörodejenerasyonun da aralarında olduğu hastalıkların tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar konusunda fikir verdiği belirtilmiştir. İn vivo olarak resveratrol ayrıca yaşlı farelerdeki beyin hasarını ve bilişsel gerilemeyi iyileştirir ve bu etki kısmen SIRT1 aktivasyonu aracılıdır (Cristòfol ve ark 2012).

Resveratrolle uyarılmış SIRT1, nöronları poliglutamin toksisitesine karşı korur (Parker ve ark 2005). Diğer araştırmacılar da resveratrolün bozulmuş öğrenme ve hafızayı Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif durumlarda iyileştirdiğini kemirgen modellerinde göstermişlerdir. Örneğin; SIRT1'in resveratrolle aktivasyonu, aynı zamanda PGC-1α ve p53 proteinlerini deasetile eder ve Alzheimer'lı transgenik farelerde öğrenme kapasitesini iyileştirir (Kim ve ark 2007). SIRT1'in artmış ekspresyonu ve resveratrol eklenmesinin amiloid-beta ile uyarılmış NF-kB sinyalini azalttığı ve Alzheimer hastalığında güçlü sinir koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark 2005b). Öte yandan, Chang ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada pterostilbenin diyetle verilmesi hızlı yaşlanan pron 8 farelerde (SAMP8) resveratrol üzerinden bilişsel fonksiyonlarda anlamlı iyileşme gösterir. Bunun ötesinde pterostilben resveratrolle aynı dozlarda koruyucu sinyal kaskadlarının aktivasyonunda ve stres kaskadlarının baskılanmasında güçlü etki gösterir ve bu etkileri SIRT1'den bağımsızdır. Resveratrolün farelerin transfekte nöronlarında SIRT1 protein aktivasyonu ile süperoksit dismutazla uyarılmış nörotoksisiteyi azalttığı görülmüştür (Kim ve ark 2007). Bir başka çalışmada resveratrolün 8-9 aylık farelerde kontrol grubuna göre hafıza oluşumu ve sinaptik esnekliği anlamlı olarak iyileştirdiği ve bu etkinin SIRT1 bağımlı olduğu ve mikroRNA-CREB-BDNF yolağını kapsadığı gösterilmiştir (Zhao ve ark 2013). İn

vivo resveratrol uygulanmasının SIRT1-UCP2 yolağı üzerinden sıçan beynini serebral iskemik hasardan koruduğu gösterilmiştir (Della-Morte ve ark 2009).

Organotipik hipokampüs kültüründe in vitro serebral iskemi modelinde resveratrol ön uygulaması SIRT1 yolağı üzerinden iskemik ön koşullamayı taklit eder. İskemik ön koşullama veya resveratrol ön uygulaması sonrası sirtinolle SIRT1 aktivasyonunun bloke edilmesi sinir korumayı ortadan kaldırır.

Resveratrolün sinir koruyucu etkileri sıçan serebellar granül nöronları kullanılarak bir in vitro Parkinson hastalık modelinde de değerlendirilmiştir. Bu hücrelerde canlılığın kaybı ve apoptosisin uyarılması resveratrol eklenerek engellenmiştir. Bununla beraber bu sinir koruyucu etkiler, SIRT1 aktivasyon aracılığı ile gerçekleşmez (Alvira ve ark 2007). Bunun ötesinde bir çalışmada, nöron kültürlerinde resveratrolle uyarılmış AMPK aktivasyonu olduğu, bunu nöronal hemostazı etkileyerek ileriye doğru düzenleyici kinaz LKB1'e ihtiyaç duyarak ama tamamen SIRT1'den bağımsız olarak gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (Dasgupta ve Milbrandt 2007). Bir başka raporda resveratrolün sinir koruyucu etkisinin LKB1 varlığına bağlı olduğu ve bu LKB1 bağımlı mitokondriyel korumanın SIRT1 aktivasyonundan değil de poli (ADP-riboz) polimeraz aktivasyonundan kaynaklandığı belirtilmiştir (Shin ve ark 2009). Vingtdeux (2010), hücre kültürleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, resveratrol hücre içi kalsiyum düzeylerini artırarak, AMPK'yi aktive eder ve AMPK inhibisyonu da resveratrol üzerinde tersine etki gösterir. Bu etki invivo olarak da geçerlidir ve resveratrolün periferal uygulaması AMPK'yi aktive eder ve farelerin serebral koretekslerinde SIRT1'den bağımsız yolakta olduğu gibi amiloid beta birikimini azaltır. Bu yüzden AMPK'nin resveratrolle aktivasyonunun sirtüin aracılı mı, yoksa sirtüinlerin resveratrolle aktivasyonu AMPK paralel ve birbirinden tamamen bağımsız olaylar mı hala çok açık değildir. Tang (2010), resveratrolün sinir koruyucu olduğunu savunmaktadır ve bunu pek çok deneysel modelde sadece SIRT1'i direkt aktive etmesine değil sinir hücresi ölümünün akut fazında SIRT1'i aktive etmesine bağlamaktadır. Bununla ilgili olarak SIRT1 inhibisyonu sinir koruyucu bir ajan olark gösterilmiştir, özellikle de akut sinir hücresi ölümü düşünüldüğünde. Resveratrol genelde yararlıyken, bazı SIRT1 aktivatörleri yararlı olmayabilir, özellikle de akut beyin hasarı ve iskemide (Ng ve Tang 2013).

Resveratrolün etkilerini SIRT1 aktivasyonundan bağımsız olarak başka çok sayıda yolak üzerinden de gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Resveratrolün sirtüinler, siklooksijenazlari lipooksijenazlar, kinazlar, ribonükleotid redüktaz, adenil siklaz, aromataz ve DNA polimerazı da içeren (Morris 2013) başka hücresel hedefleri de vardır ve bu yolaklar SIRT1'e paralel olarak çalışır (Allard ve ark 2009). Muhtemel bir açıklaması 'hormoezis hipotezi'dir ve bir besin kaynağında resveratrol birikimi gibi bir stres cevabı algılandığında bu yiyecekle beslenen hayvanlarda hormesis cevabı uyarılır (Menendez ve ark 2013). Ya resveratrol sağlığı iyileştirici endojen yolakları aktive eder, kalori kısıtlaması sırasında aktive olanlar gibi ya da bu polifenol tesadüfi etkileşimler üzerinden etki eder (Baur ve Sinclair 2006). Deneysel kanıtlar, farklı dozların farklı biyolojik etkiler gösterdiğini düşündürmektedir, şöyle ki; düşük dozlar SIRT1 bağımlı yolaktan aktive eder, yüksek dozların SIRT1'den bağımsız bir mekanizma ile etkili olduğunu göstermektedir.

Sağlığın iyileştirilmesi için resveratrol giderek popüler olmaktadır (Mercken ve ark 2012). Öte yandan insanlarda resveratrolün potansiyel etkilerinin değerlendirildiği klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar hayvan modellerinden elde edilenlerden farklıdır (Smoliga ve ark 2013). Bununla beraber doz protokollerindeki ve klinik modellerdeki çeşitlilik çelişkili sonuçlara neden olmaktadır. Sadece uzun dönem epidemiyolojik çalışmalar ve meta analizler resveratrolün fizyolojik yaşlanma ve yaşla ilişkili hastalıkları azaltmada bir tedavi olarak kullanımını açıklığa kavuşturabilir (Smoliga ve ark 2013).

1.2.Sirtuin Proteinleri

Sirtuin proteinleri ilk olarak 1970'lerde Klar ve ark. tarafından keşfedilmiştir (Klar ve ark 1979). Sirtuin, yalnızca maya ve bitkilerde değil, çok çeşitli memeli türlerinde de keşfedilen yaygın bir ailedir (Kelly 2010). Sirtuinler, maya tomurcuklanmasında (Saccharomyces cerevisiae) sessiz heterokromatin oluşumu için gerekli olan SIR2 geninin bir homoloğudur. Bununla birlikte Sınıf III HDAC'ler sirtuinler olarak bilinir aynı zamanda maya transkripsiyonel baskılayıcısı Sir2p ile homoloğudur. Sınıf I ve II HDAC'lere sekans benzerliği yoktur. Sirtuin ailesi memeli vücudunda yedi izoformda (Sirt 1-7) ve hücre içinde farklı yerlere dağılmış şekilde bulunur.

Sirtuin ailesinin fonksiyonu genel olarak protein asilasyon durumundaki değişiklikler ile ilgilidir. Proteinin asilasyonu, proteinlerin yüzey yükünü değiştirebilen ve translasyondan sonra yapılan modifikasyonlardan biridir. Bununla birlikte, protein konformasyonunu veya fosforilasyona benzer protein-protein etkileşimlerini düzenleyebilir. Sirtuin ailesi insan vücudundaki yedi izoformdan oluşur (Sirt1-Sirt7) (Yamagata ve ark 2014). Bunları farklı sınıflara yerleştirmek ortak bir yaklaşımla belirlenen alt hücresel yerelleştirmedir. Sirt1, Sirt6 ve Sirt7 çoğunlukla çekirdekte bulunur. Sirt3, Sirt4 ve Sirt5'e ise yerleşimlerinden ötürü mitokondriyal Sirtuinler olarak da adlandırılır. Sirt2, sitoplazmada ana bir bileşendir (Wang ve ark 2019).

1.2.1 Sirtuin Ailesinin Üyeleri

SIRT 1: Sirtuin ailesinin üyesi olan SIRT1'in, antioksidan sistemle ilgili olan gen ve proteinleri FOXO3, antienflamatuar yanıtı NFKB, antiapoptatik yanıtı P53 ve FOXO, insülin yanıtını IGF1 ve gen transkripsiyonu PGC1 ile düzenlediği ayrıca sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Sanders ve ark 2010). Hakkında en çok araştırma yapılan ve en çok şey bilinen sirtuindir. Pankreas, karaciğer, kas, testis, over ve adipoz dokuda bulunmuştur.

SIRT2; şu ana kadar farelerde gen hedeflemesi ile azaltılmayan tek sirtuindir; bu, rolünün açıklanmasında ve insan hastalıklarıyla ilişkisinde bir engeldir. Son zamanlarda sirt2'nin kanser patogenezinde proteomik bir yaklaşım kullanarak rol oynadığını bildirilmiştir (Hiratsuka ve ark 2003). Sirt2 proteini, maya Hst2p'ye göre benzerdir ve her iki protein de sitoplazmada bulunur ve bulunan ilk sitoplazmik sirtuini yapar. Sirt2 mikrotubül ağı ile birlikte yerleşir ve bu protein için ilk tanımlanmış substrat olan tub40'ın Lys40'ını deasetilate eder (North ve ark 2003). Sirt2 ayrıca mikrotübüller boyunca başka bir deasetilaz, HDAC6 ile birleşir; bu iki protein birlikte tübül asetilasyon seviyesini düzenler. Sirt2 aktivitesi mitozdan önce artmıştır (Dryden ve ark 2003) ve mitoz sırasında histon deasetilaz görevi gören kromozomlara yerleşir (Inoue ve ark 2007), bu protein için kromozom yoğunlaşmasında rol oynadığını gösterir. Son bulgular, hücre döngüsü sırasında,

sirt2'nin, mitotik faz boyunca artma ve bu fazın süresini uzatmasındaki rolünü vurgular (North ve Verdin 2007).

SIRT3; kalp, beyin, testis, karaciğer, böbrek, kas ve adipoz dokuda bulunur ve NAD bağımlı protein deasetilasyonunu mitokondride yapar. Mitokondride cAMP'yi uyararak solunumu arttırır. Asetil CoA sentaz (Ace CS1) aktivitesini düzenler bunu da Uncoupling protein 1 (UCP-1) ni ve Peroksisome Proliferator-activated reseptor gamma Coactivator Alpha'yı (PGC-1α) deasetile ederek yapar. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda SIRT3, uzun yaşamla ilişkilendirilmiştir (Bellizzi ve ark 2007).

SIRT4, en fazla seviyede kalp, beyin, böbrek, karaciğer ve pankreasda bulunur. Bu protein, tüm dokularda eksprese edilir. Karaciğer ve pankreas β hücrelerinde intrasellüler düzenleyici olarak fonksiyon görür. Etkisini ise ADP-ribozil transferans aktivitesiyle gösterir. İnsülin üreten INS-1E hücrelerinde bu proteinin azalması glikoza yanıt olarak oluşan insülin sekresyonunu artırır (Ahuja ve ark 2007). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Sirt4'ün karaciğer ve kas hücrelerinde yağ asidi oksidasyonunu ve mitokondriyal gen ekspresyonunu düzenlemesinde rol oynadığı belirtilmiştir. Sirt4'ün kas hücrelerinde yağ asidi oksidasyonunu inhibe edici etkisi, mitokondriyal malonil-CoA dekarboksilazın (MCD) etkisinin deasetilasyonu ve inhibisyonu ve bunun sonucunda da malonil-CoA'da bir artışla gerçekleşir (Acs ve ark 2014). Malonil CoA, yağ katabolizmasını önlerken yağ sentezini uyaran önemli bir metabolittir.

SIRT5, insan SIRT5 geni, C-terminallerinde birbirlerinden biraz farklı olan sırasıyla 310 ve 299 aminoasit içeren iki ana Sirt5 izoformunu, $SIRT5^{iso1}$ve $SIRT5^{iso2'yi}$kodlar (Matsushita ve ark 2011). Sirt5 ekspresyonunun iki ana hücresel metabolizma düzenleyicisi, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör koaktivatörü-la (PGC-la) ve AMP-aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) tarafından düzenlendiği bildirilmiştir. Sirt5, PGC-la ve AMPK'nın kontrolü altındadır ve mitokondriyal enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Birçok çalışma, Sirt5'in glikoliz, TCA (sitrik asit döngüsü) döngüsü ve elektron taşıma zincirinin (ETC) yer aldığı çoklu enzimlerin aktivitelerini düzenleme ve koordine etmede rol oynadığını göstermektedir. Bu bakımdan, Guedouari ve ark (2017) Sirt5'in açlık gibi belirli stres koşullarında mitokondriyal uzamayı indüklediğini göstermiştir. Sirt5,

mitokondriyi açlık sırasında parçalanma ve bozulmaya karşı korur. Sirt5 eksikliği, artmış mitokondriyal parçalanma ve açılma sırasında artan mitofaji ile sonuçlanır, bu da sirt5'in stres koşulları altında mitokondriyi parçalanma ve bozulmaya karşı koruduğunu gösterir (Guedouari ve ark 2017). Ek olarak, daha önce belirtildiği gibi, sirt5 mitokondriyal ROS seviyelerinin inhibe edilmesinde önemli roller oynar.

SIRT 6: Biyolojik dokularda yaygın olarak bulunur. Sirt6 dahil olmak üzere çoğu nükleer sirtuin üyesi, kromatinin histon deasetilasyonu yoluyla etkiyen transkripsiyonel kontrolde rol oynar. Sirt6, kromatin içinde bulunan tek memeli sirtuindir ve kromatini gen transkripsiyonunun bir yardımcı baskılayıcısı olarak modüle eder, NF-KB ile düzenlenen promotörler de dahil olmak üzere çok sayıda genin promotörlerinde histon H3'ün (H3K9) lizin 9'un deasetilasyonunu sağlar. (Kawahara ve ark 2009). SIRT6 ayrıca, DNA hasarını onarmak için hasarlı DNA bölgelerinde H3K56'yı ve hücreyi mitotik kusurlara, genomik kararsızlığa ve hücresel yaşlanmaya karşı korumak için de (Michishita ve ark 2009) perisenterik heterokromatinde H3K18'ü deasetile eder. Bu fonksiyonu da yaşlanma ve kansere bağlı hücresel işlev bozukluğundaki potansiyel rolü olarak belirtilmiştir. Sirt6 ayrıca bir ADP-ribosil transferaz ve defatit-asilaz gibi davranır (Zhang ve ark 2016) ve bu enzim aktivitelerinin biyolojik önemi açıklığa kavuşturulmaya devam etmektedir. Sirt6 ayrıca çeşitli mekanizmalar yoluyla iltihaplanma, fibroz, kanser ve metabolizmayı düzenler.

SIRT7: Dalak, over, tiroit, karaciğer ve testis gibi proliferatif dokularda bulunur. Nonproliferatif dokuda ekspresyonu zayıftır ya da yoktur (Guarente 2011). Her ne kadar Sirt7'nin enzimatik ve fizyolojik aktiviteleri fazla tanımlanmış olmasa da, son çalışmalar Sirt7'in önemli biyolojik rollerini ortaya koydu. İlk olarak, Barber ve ark (2012) tarafından yürütülen bir çalışmada, Sirt7'nin histon H3'ün (H3K18) asetile edilmiş lizin 18'i için yüksek seçiciliği olan bir NAD + bağımlı deasetilaz olduğu ve tümör baskılayıcı genlerin (örneğin, NME1 ve COPS2) transkripsiyon faktörü ELK4'e bağlı bir şekilde transkripsiyonunu baskıladığı belirtilmiştir. Sirt7 mitokondrinin fonksiyonel düzenlenmesinde de önemli roller oynar. Nükleer solunum faktörü 1 (NRF1), mitokondrinin ana düzenleyicisidir. Sirt7, hematopoetik kök hücrelerde mitokondriyal ribozomal proteinleri (örneğin, MRPL24) ve mitokondriyal translasyon faktörlerini (örneğin, GFM2) kodlayan genlerin proksimal

promotörlerine bağlanır (Mohrin ve ark 2015). Sirt7, NRF1'in aktivitesini inhibe ederek mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizmasını baskılar. Sirt7'nin bu baskılayıcı aktivitesi, hematopoetik kök hücrelerin rejeneratif kapasitesini korumak için önemlidir (Mohrin ve ark 2015). Son çalışmalarla, Sirt7'nin kalpteki önemli rolleri açığa çıktı. Sirt7 nakavt fareler, akut miyokard enfarktüsünden sonra kalp rüptürüne duyarlılık göstermektedir (Araki ve ark 2015). Sirt7, TGF-β tip 1 reseptör proteinini stabilize ederek yara iyileşmesini destekler ve etkili TGF-β sinyalini sağlar.

1.3. Yaşlanma

Tıptaki gelişmelere bağlı olarak; gençlik ve orta yaş hastalıklarının tedavisindeki başarı yaşam süresini anlamlı olarak artırmıştır. Öte yandan yaşlanma ile ilişkili hastalıklar yirmi birinci yüzyılın en büyük sağlık tehditleri olmuştur. Böylece, yaşlanmanın moleküler temellerini anlamak, yeni tedavilerin geliştirilmesi için organizmanın yaşlanmasının önemli hususlarının ve yaşla ilişkili disfonksiyona götüren süreçlerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olur. Buna ilave olarak, fizyolojik gerilemeyi ve yaşla ilişkili hastalıkların ilerlemesini azaltan veya geciktiren çok sayıda sağlıklı yaşam stilleri ve yaşlanmayı engelleyici tedaviler ortaya konmuştur (Dabhade ve Kotwal 2013).

Yaşlanma doğası gereği dejeneratif, ilerleyici fonksiyon kaybı ve ölüm riskinde artma ile karakterize olan evrensel, intrensek, ilerleyici ve multifaktöriyel bir süreçtir (Shokolenko ve ark 2014). Yaşlanma, bakım, onarım ve savunma için kompleks yolaklar sırasında oluşur, evrim ağı içerisinde belirli bir yaşam süresince yaşayan her bireyde ilerleyici olarak gelişir (Rattan 2014). Yaşlanma sürecini açıklayan çok sayıdaki teori arasında serbest radikal teorisi en eski geçmişe sahiptir. Bu teoriye göre yaşlanma, serbest radikal hasarına karşı çok sayıda savunma mekanizmasının özellikle de mitokondriyel düzeyde yetersizliğinin bir sonucudur. Mitokondri, oksidatif fosforilasyonu da içeren enerjinin, hücre fonksiyonları için hayati olan ATP adlı molekülün, üretiminin büyük kısmından sorumludur (Walker 1992). Elektron transport zinciri (ETZ) hücre tarafından alınan oksijenin %90'ından fazlasını kullanır (Boveris ve ark 1972). Bu süreç sırasında ROS, moleküler oksijenin ATP üretimindeki son elektron alıcısı olan suya dört elektronla tam olmayan indirgenmesi sırasında yan ürünler olarak oluşurlar (Boveris ve ark 1972). Solunumla

alınan oksijenin yaklaşık %1-5'i normal fizyolojik durum sırasında bile süperokside dönüştürülür (Turrens ve Bovers 1980). Normal sağlıklı hücrelerde oksidasyon ve ROS üretimi kontrollü düzeylerde olur, ancak stres koşulları altında veya hastalık durumlarında ROS üretimi artar. Aerobik solunum sırasında üretilen ROS, proteinler, lipidler ve DNA gibi makromoleküllerde kümülatif hasara neden olur ki bu hücreyi ölüme götürür (Sheibye-Knudsen ve ark 2015) ve pek çok hayati organın sağlığını etkiler (Dai ve ark 2014). Mitokondri ROS'un temel kaynağıdır ve bu toksik türlerin başlıca hedefleridir. Artmış moleküler hasarın biyolojik sonuçları yaygındır ve gen ekspresyonunda değişiklik, mitotik potansiyelde kayıp, hücreler arası iletişimin bozulması, doku organizasyonunun bozulması, organ disfonksiyonları, stres ve diğer hasar oluşturucu kaynaklara artmış duyarlılık ve hatta hücre ve organizma ölümünü içerir (Rattan 2006). Mitokondriyel DNA (mtDNA) etrafında koruyucu histonların olmaması ve ETZ'ye yakınlığı, mtDNA'yı oksidatif hasara karşı çok daha fazla duyarlı yapar. Sonuç olarak, mtDNA'daki oksidatif bazlar nükleer DNA'dakinden 2-3 kat fazladır (Scheibye-Knudsen 2015.) mtDNA'ya olan hasar eğer tamir edilmezse ETZ'nin fonksiyonlarında bozulmaya ve daha fazla ROS oluşumuna neden olur. ROS üretimi ve mtDNA hasarı kısır döngüsü hücrede enerjide azalmaya ve apoptosise götürür. Öte yandan, son çalışmalar oksidatif hasarın yaşlanma ile ilişkili mtDNA mutagenezi ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. mtDNA mutagenezinin nedeni ve yaşlanma sırasında üretilen ROS'un mitokondri disfonksiyonundaki muhtemel rolünü aydınlatmaya yönelik ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaşlanma ve ilişkili hastalıklar aynı zamanda mitokondrideki yapısal değişiklikler ile asimetri ve azalmış akışkanlık gibi membranın biyofiziksel özelliklerinde değişiklikler, ETZ komplekslerinin aktivitelerinde değişiklikler, mitokondriyel yetmezlik ve enerji dengesizliğine eşlik eder. Bu olumsuzluklar, mitokondriyel fonksiyonu bozar, hücre homeostazını tehlikeye sokar ve oksidatif hasara karşı artmış duyarlılığa neden olur (Chistiakov ve ark 2014). İlerleyici homeostaz kaybı fizyolojik fonksiyonlarda bozulmaya, genel fonksiyonlarda azalmaya, hastalıklara ve sonunda ölüme götürür (Rattan 2006).

Yukarıda belirtilmiş olmasına rağmen; son yıllarda yaşlanma sürecinde ROS üretiminin etkileri ile ilgili düşünceler değişmiştir ki oksidatif hasarın yaşlanmanın hayati nedeni olmayabileceği belirtilmiştir (Hekimi ve ark 2011). Pek çok çalışmada

ROS üretimi düzeyleri ile bazı türlerin yaşam süresi arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak bazı araştırmacılar artmış ROS'un mayalar ve solucanlarda yaşam süresini uzattığını (Mesquita ve ark 2010) ve mitokondriyel ROS'u ve oksidatif hasarı artıran genetik manipülasyonların farelerde yaşlanmayı hızlandırmadığını ileri sürdüler (Zhang ve ark 2009). Bunun da ötesinde yakın zamanda ROS'un yerinin yaşam süresini belirlemede önemli olduğu (Schaar ve ark 2015); mitokondride artmış ROS'un yaşam süresini artırdığı, sitoplazmada artmış ROS'un ise yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir. Ek olarak pek çok çalışma ROS'un sadece oksidatif strese neden olmadığı, ama aynı zamanda pek çok kronik hastalığı önleyerek veya geciktirerek sağlığı koruyan ve yaşam süresini uzatan sinyal molekülleri gibi davrandığını da ortaya koymuştur (Sena ve Chandel 2012). Böylece ROS yaşa bağlı hasara stres cevabı oluşturmada rol oynayabilir, yaşlanma ve ROS arasında neden-sonuç ilişkisi olmadan bir korelasyon olduğu düşünülebilir. Bununda ötesinde yüksek ROS düzeylerinin hücresel hasarı uyardığı ve yaşlanmaya götürdüğü, düşük düzeylerinin ise sistemik savunma mekanizmalarını hormesis olarak bilinen adaptif cevabı uyararak iyileştirdiği genel olarak kabul edilmektedir (Ristow ve Schmeisser 2014). ROS'un sinyal mekanizmaları ve stres cevabında çok fazla sayıda biyolojik rolü vardır (Shokolenko ve ark 2014). Hekimi ve arkadaşları (2011) ROS üretimi düzeyinin, ROS'un hasar oluşturduğu bir düzeye kadar yaşla birlikte giderek arttığını ileri sürmüştür.

1.4.Resveratrol ve Göz Hastalıkları

Pek çok çalışma resveratrolün göz içindeki etkilerini ve buna bağlı bozuklukları araştırmıştır. Kanser, kalp ve nörodejeneratif hastalıklar (yukarıda tartışıldığı gibi) gibi diğer hastalıklarda gözlenen etkilere benzer şekilde, gözdeki başlıca biyolojik eylemler şunlardır: antioksidan, antipoptotik, anti-tumorojenik, antienflamatuar, anti-anjiyojenik ve damar genişletici. Bu etkileri ve glokom, katarakt, yaşa bağlı maküler dejenerasyon ve diyabetik retinopati gibi göz hastalıklarının ilerlemesindeki potansiyel rolünü araştıran çalışmalar bu bölümde anlatılmıştır.

1.4.1.Glakom

Glakomlar, patolojik olarak retinal ganglion hücrelerinin (RGC'ler) apoptozisi patolojik olarak karakterize edilen bir grup progresif optik nöropati grubudur ve optik sinir kafasında değişikliklerle sonuçlanır. En azından bir kısım RGC'nin kaybı, trabeküler ağ örgüsü aracılığı ile sulu çıkış yolunun tıkanmasının bir sonucu olarak göz içi basıncı seviyesi (IOP) ile ilişkilidir. RGC'lerde mitokondriyal disfonksiyon da olabilir, bu da göz içi basıncının neden olduğu metabolik stres dönemlerinde karşılanması zor olabilecek yüksek enerji talebinin bir sonucu olabilir. Her ne kadar IOP azalması hastalığı tedavi etmek için kanıtlanmış tek etkili yöntem olsa da, oküler hipotansif damlalar, lazer trabeküloplasti ve cerrahi de hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılabilir. Oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, glial hücre disfonksiyonu ve apoptoz ve hücre sağkalım aktivasyonunu içeren yollar, yeni potansiyel ilaç hedeflerini tanımlamak için aktif araştırma alanlarıdır (Weinreb ve ark 2014).

Luna ve ark (2009) kronik oksidatif strese maruz kalan trabeküler ağ örgü hücrelerinde glokom belirteçlerinin ekspresyonu üzerindeki diyet gıda takviyesi olarak resveratol uygulamasının terapötik etkilerini araştırdı. Çalışma, resveratrolün, hücre içi ROS (iROS) ve interlökin-1 alfa (IL-1ct), interlökin (IL) -6, IL-8 ve endotel-lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM) gibi enflamatuar markerlerin üretimini etkili bir şekilde azalttığını gösterdi. Ek olarak, tipik olarak kronik oksidatif stres, lipofuscin, lipid peroksidasyonun son ürünü ve diğer karbonile edilmiş proteinlerin neden olduğu ile tetiklenen hücresel yaşlanma göstergenin ekspresyonunun resveratrol tedavisi ile azaldığı bulunmıştur. Çalışma, resveratrolün, POAG hastalarında tutarlı bir şekilde gözlenen, hücre proliferasyonu üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmadan sürekli olarak gözlenen trabeküler ağ hücrelerine zarar gelmesini önleme konusunda potansiyel olarak önemli bir anti-apoptotik rolü olabileceği sonucuna varmıştır. Ek olarak, çalışma aynı zamanda proteozomal aktivitenin resveratrolden etkilenmediği için bu etkinin azalmış protein yıkımı sonucu olmadığını ortaya koydu. Çalışma, resveratrolün trabeküler ağ örgüsü hücrelerinde anti-oksidatif ve anti-apoptotik rolüne dair kanıt sağlamıştır. Glokomda ilerleyici retinal ganglion hücrelerinin kaybı (RGC'ler) bulunmaktadır ve bu nedenle RGC'lerin nöroproteksiyonu glokom tedavisini etkileyebilir. Pirhan ve arkadaşları

tarafından yapılan yeni bir çalışma (Pirhan ve ark 2015), deneysel glokom sıçan modelinde tek başına veya kombinasyon halinde riluzol ve resveratrol uygulamasının etkisini araştırdı. Riluzol, amyotrofik lateral sklerozda (ALS) yaşamı uzatan etkileri nedeniyle nöroprotektif FDA onaylı bir ilaç tedavisidir. Bununla birlikte, tam nöroproteksiyon mekanizması henüz bilinmemektedir. Çalışma, erken (glokom indüksiyonundan başlayarak) ve geç (glokom indüksiyonundan üç hafta sonra) riluzolle tedavi edilmiş ve resveratrolle tedavi edilmiş gruplara ve erken riluzol ve resveratrol kombinasyon grubuna ek olarak glokom (araç kontrolü) ve kontrol (hiçbir ilaç) gruplarını altı hafta boyunca takip etti. Çalışma, hem riluzol hem de resveratrol tedavisinin deneysel glokom modelinde RGC sağkalımı üzerinde önemli nöroprotektif etki sunduğunu göstermiştir. Ayrıca, erken aşamada başlatılan tedavinin, her iki ajan için RGC yoğunluk sayımı ile belirtilen geç tedaviden daha etkili olduğu bulundu. Ek olarak, bu ajanların her ikisinin bir arada kullanılması, ya riluzol yada resveratrol monoterapisine kıyasla, RGC'lerin sağkalım oranının anlamlı derecede yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Riluzol ve resveratrolün glokomda nöroproteksiyon ürettiği kesin değildir ancak kombine tedavide gözlenen belirgin etkiye dayanarak, nöroprotektif kabiliyetin, riluzol ve resveratrolün farklı etki mekanizmalarının, glokomatöz hasarın farklı evrelerinde etki yapma kapasitesi veya iki ajanın eksitotoksisite ve nöromodülasyon üzerindeki sinerjistik etkilerinin bir sonucu olabileceği varsayılmıştır. Kısa süreli çalışma, aksonal sayı eksikliği, fonksiyonel veriler (örneğin, elektroretinogram) ve zaman ve doza bağlı deneyler gibi bazı sınırlamalara rağmen, çalışma glokom tedavisinde resveratrolün umut verici bir role sahip olduğunu vurguladı. Lindsey ve ark (2015) tarafından yapılan bir çalışma, genç yetişkin Thy1-sarı floresan proteini (YFP) ve C57BL / 6 farelerinde, optik sinir yaralanmasının ardından dendrit RGC kaybı ve resveratrol ile uzun süreli diyet desteğinin etkisini katlanmış protein tepkisi üzerindeki etkisini araştırdılar. Optik sinir ezilmesinden üç hafta sonra, resveratrol alan farelerde ,sitoplazmik bağlayıcı immünoglobulin proteini (BIP) baskılamasında bozulma, nükleer C / EBP homolog proteininde (CHOP) orta düzeyde artış ve nükleer X-box bağlayıcı protein-1'in (XBP-1) kontrol diyetinde kırılmamış optik sinir olduğu gibi aynı seviyelerde azalma görüldü. Bu sonuçlar, resveratrol aracılı RGC dendritlerin korumasının nöroprotektif rolünü vurgulayan önceki çalışmanın bulgularını doğruladı (Pirhan ve ark 2015). Ayrıca, çalışma optik sinir hasarını takiben dendritlerin resveratrol ile korunmasının, BiP, CHOP ve XBP-1'in uzun süreli ekspresyonunda değişiklikler

içerdiğini ve bunun RGC tiplerine göre değiştiğini göstermiştir (Lindsey ve ark 2015).

Steroid kaynaklı oküler hipertansiyon (SIOH) ve glokom, trabeküler ağ örgüsündeki hücre dışı birikimin artmasıyla ilişkilidir ve aynı şekilde tedavi edilir. Son zamanlarda Razali ve grup tarafından yayınlanmış olan iki çalışma ve SIOH'lu sıçanlarda topikal trans-resveratrol kaynaklı göz içi basıncı (GİB) azalmasının kullanımını değerlendirmiştir (Razali ve ark 2015). İlk çalışma, SIOH sıçanlarında GİB'de belirgin bir azalma olduğunu bildirmiştir ve bu azalmayı, matris metaloproteinaz (MMP) -2'nin aktivitesinin artmasına neden adenozin A1 reseptörlerinin aktivasyonuna bağlamıştır. Etki A1 antagonisti ile ön-tedavi ile ancak A2A ve A3 AR antagonistleri yokluğunda (Razali ve ark 2015) engellenmiştir. Çalışma, 21 gün boyunca SIOH sıçanlarında tekrarlanan topikal trans-resveratrol uygulamasının etkisini değerlendirdi. Çalışma, topikal trans-resveratrol uygulamasının tekrarlanarak kullanılmasının, artmış sulu MMP-2 düzeyleri, TM morfolojisinin normalleşmesi, TM kalınlığının artması ve TM hücrelerinin sayısının artması, artmış retina ile gösterildiği gibi normalleşmesiyle ilişkili sürekli IOP ürettiği sonucuna vardı (Razali ve ark 2015). Bu çalışmalar, en azından kısmen, A 1 AR'deki ile agonistik etkiye sahip normotansif ve oculo- hipertansif sıçanlarda topikal trans-resveratrolün oculo-hipotansif etkisini göstermiştir. Topikal steroidlerle yapılan tedavinin, ayrıca POAG gözlerinde de görülen sıvı çıkış yollarındaki direnci artırarak IOP'u arttırdığı bilinmektedir (Clark ve Wordinger 2009). Bu nedenle, topikal trans-resveratrolün neden olduğu IOP azalması sadece SIOH'da değil, POAG gözlerinde de önemlidir. Ancak bu bulguların insan çalışmalarında da doğrulanması gerekir. Ayrıca, IOP azaltıcı etkiye katkıda bulunan topikal olarak uygulanan trans-resveratrol ve post-reseptör sinyal mekanizmalarının oküler farmakokinetiğini içeren başka araştırmalar, SIOH ve glokomda bir IOP düşürücü ajan olarak trans-resveratrolün potansiyel kullanımı hakkında ilave bilgiler sağlayacaktır. Ek olarak, Liu ve ark MMP-9 ve INOS azalma ve HO-1 artış ile yüksek göziçi basıncı ile tetiklenen (60 dakika boyunca, yani 120 mm Hg) retinal iskemi / reperfüzyon hasarına karşı resveratrolün koruyucu olabileceğini göstermiştir (Liu ve ark 2013).

Mitokondriyal disfonksiyonun glokomatöz nörodejenerasyonun patogenezindeki rolü yakın geçmişte önemli bir ilgi alanı olmuştur. Chen ve

arkadaşları (2013), resveratrol ile tetiklenen mitokondriyal biyogenezin retinal ganglion hücre dizisi RGC-5'te apoptozisin önlenmesindeki rolünü değerlendirmiştir. Serum ihtiyacı, mitokondriyal fonksiyonları azaltarak RGC-5 hücre apoptozisini tetikledi. Resveratrol ile tedavi, normal mitokondriyal zar potansiyelini koruyarak, hem toplam hem de bölünmüş kaspaz-3'ün azaltılmış seviyeleri ile birlikte ve ardından hücre sağkalımını arttıran sitokrom c salımının engellenmesi ile apoptotik ilerlemeyi önemli ölçüde geciktirmiştir. Düşük kaspaz-3 ekspresyon seviyesi (apoptotik sinyal olaylarının bir göstergesi), resveratrolün, RGC-5 hücrelerini mitokondri bütünlüklerini koruyarak serum ihtiyacı ile ortaya çıkan apoptozdan koruyabileceğini düşündürmektedir. Üstelik, resveratrol, DNA kopyalarının yanı sıra mutlak mitokondri miktarını artırarak, mitokondriyal biyogenezi uyarmıştır. Resveratrol ile tedavi ayrıca peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör-c ortak aktivatör 1 alfa (PGC-la) değil, SIRT1'in protein ekspresyonu teşvik eder. Bunun yerine resveratrol, sitoplazmadan nükleusa ve üst nükleer kodlu solunum kompleksi proteinine (NRF1) ve mitokondriyal transkripsiyon faktörü A'ya (TFAM) PGC-1a taşınmasını kolaylaştırdı. PGC-1a, nükleer kodlu solunum kompleksi proteinlerinin (NRF1) ve mitokondrial transkripsiyon faktörü A'nın (TFAM) transkripsiyonunu kontrol eden mitokondriyal biyogenezin düzenlenmesinde baskın koaktivatördür (Scarpulla 2008). Sirtuin ailesinin bir üyesi olan SIRT1, ömrünün uzatılması ile bağlantılı olan transkripsiyon işleminden sorumlu bir protein olan Sir2 mayasının memeli bir homologudur (Shore ve ark 1984). SIRT1'e bağlı asetilasyon ve ardından PGC-1a'nın aktivasyonu, hücrelerin yüksek enerji ihtiyacını karşılamak için önemli metabolik olaylardır (Fernandez-Marcos ve Auwerx 2011). Çalışma, resveratrol tedavisinin, SIRT1'e bağlı PGC-la a subselüler translokasyonu yoluyla serum yoksunluğuna neden olan RGC-5 hücre ölümünü potansiyel olarak zayıfladığına ve böylece mitokondrial biyojenezi teşvik ederek glokomatöz retinopatiyi hafifletme olasılığını artıracağına dair kanıt sağlamıştır (Liu ve ark 2013). Deneysel glokom modellerinde bu canlı mekanizmayı açıklamak çok ilginç olurdu.

1.4.2.Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD), yaşlanan popülasyondaki gözün arka kısmında koroid-Bruch membran (BM) -retinal pigment epitel (RPE) - neuroretina (NR) bileşeni ile yakından ilişkilidir. “Kuru” AMD, bir dereceye kadar

RPE dejenerasyonu ile birlikte RPE çevresinde drusen (lipofuscin) birikimi ile nitelendirilir. “Islak” AMD, yeni oluşturulan kan damarlarının koroidden dışarıya yayıldığı, BM'den içeri girdiği ve NRE'de RPE veya subretinal boşluğa çoğaldığı koroid neovaskülarizasyonunun (CNV) varlığı ile nitelendirilir (Ambati ve Fowler 2012). Fotoreseptör ölüm ve görme kaybına yol açan AMD'deki iltihaplanma ve oksidatif stres dahil olmak üzere farklı mekanizmaların neden olduğu retina pigment epitelyal (RPE) hücre hasarı ve ölümü için bir rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır (Yildirim ve ark 2011). AMD'de vasküler endotel büyüme faktörlerinin (VEGF) CNV süreçleriyle ilişkisini gösteren güçlü kanıtlar vardır, bu nedenle anti-VEGF tedavileri AMD'nin yönetiminde ana odak noktasıdır (Kovach ve ark 2012). Ek olarak, AMD patolojilerini geciktiren veya önleyebilecek potansiyel besinleri ve diğer takviyeleri bulmak için birkaç ileriye dönük, geriye dönük, randomize kontrollü çalışma ve kesitsel çalışma yapılmıştır (Weikel ve ark 2012). Resveratrol, canlı insan RPE hücrelerinin oksidatif stres ile indüklenen ve sodyum iyodür ile indüklenen apoptozisini önler (King ve ark 2005). Dahası, RPE hücrelerinin çoğalmasının, hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinazlarının (ERK1 / 2) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal kaskadının inhibisyonu ile azaldığı gösterilmiştir (Hecquet ve ark 2002). Resveratrol'ün, RPE hücrelerini, retinopati otoimmün ile ilişkili olarak oldukça alakalı olan canlı otoimmün antikorlarla indüklenen apoptozdan koruduğu da gösterilmiştir (Anekonda ve Adamus 2008). Ek olarak, Kubota ve arkadaşları (2010) resveratrol'ün, görsel hücre apoptozisini araştırmak için kullanılan bir model olan ışıkla indüklenen retina dejenerasyonuna karşı koruyucu bir etkisi olduğunu, retina aktifleştirici protein-1 aktivitesinin (AP-1) aktivasyonunun tersine çevrilmesi ve ışığa maruz kalmayla regüle edilen SIRT1 aktivasyonunun inhibe edilmesinin tersine çevrildiğini göstermiştir. AP-1 hücre çoğalmasını ve apoptozu düzenler; resveratrol ile tedavi edilen farelerin retina ekstrelerinin c-fos ekspresyonunu aşağı doğru düzenlediği bulundu, bu da AP-1 aktivasyonunu baskılayarak fotoreseptör hücrelerin ölümünü önledi (Kubota ve ark 2010). Resveratrolün anti-apoptotik aktivitesi, AMD gibi nörodejeneratif özellikte bir hastalığının önlenmesinde önemli katkısı olan bir faktör gibi görünmektedir.

Birçok yapay çalışmadan farklı olarak, resveratrolün AMD ile ilgili olabilecek anti-oksidatif etkisi için sınırlı bir kanıt vardır. Resveratrol, hücre içi ROS

(Pintea ve ark 2011) seviyelerini inhibe artan süperoksit dismutaz, glütatyon peroksidaz ve katalaz aktiviteleri insan retina D407 RPE hücreleri içinde hidrojen peroksit ile uyarılan sitotoksik karşı doza bağımlı koruyucu bir etki sergilediği bildirilmiştir. Benzer bir etki Zheng ve arkadaşları tarafından insan merceğindeki epitel hücrelerinde bildirilmiştir (Zheng ve ark 2010). Her ne kadar sınırlı olsa da, bu çalışmalar AMD hastalarının retinasında ortaya çıkan oksidasyon miktarının azaltılmasının önemini vurgulamaktadır ve resveratrol desteğinin anti-oksidatif etkisinin, bu hastalarda oksidatif stres tarafından indüklenen RPE dejenerasyonunun önlenmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

AMD'nin patojenik geç evreleri sıklıkla koroid anjiyogeneziyle karakterize edilir. Resveratrolün antiinflamatuar ve oksidatif özelliklerinin CNV insidansını azalttığı düşünülmektedir. Nagineni ve arkadaşları AMD (Nagineni ve ark 2014) CNV süreçlerinin kontrol edilmesinde nutrasötike ek olarak resveratrol yararını göstermek için, insan RPE hücreleri, büyüme faktörü-beta (TGF-p) ve hipoksi nedenli VEGF salınımını dönüşürken, enflamatuar sitokin ile resveratrolün inhibe edici etkileri incelemiştir. Çalışma resveratrolün, anti-anjiyojenik endostatin ve pigment epitelyal faktör salgılanmasını etkilemeden insan RPE'siyle enflamatuar sitokin karışımını, TGF-3 ve hipoksinin, VEGF-A ve VEGF-C sekresyonunu arttırdığını gösterdi. Ek olarak, resveratrol, nükleer faktör-kappaB (NFkB) ve hipoksinin neden olduğu faktör (HIF) -1a transkripsiyon faktörlerinin aşağı regüle edilmesini ve böylece VEGF salgılanmasını engeller. Resveratrolün ana modülatörü olan SIRT1, VEGF-A salgılanmasının azalmasına neden olan deasetilasyonu ile HIF-1a sinyalini baskılar (Chung ve ark 2010). Resveratrol'ün ökaryotik uzama faktörü-2 (eEF2) kinazın aktivasyonu ile etki ettiği ve patolojik olarak anormal yaralanmaya neden olan anjiyojenezi önlemek için yeni bir SIRT1 bağımsız yolu ile VEGF sekresyonunu, endotel hücre proliferasyonunu ve göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir (Khan ve ark 2010). AMD'li üç oktogenardaki resveratrol bazlı besin takviyesi üzerine bir rapor, retina yapısının anatomik restorasyonu, RPE fonksiyonunun iyileştirilmesi ve önerilen koroid kan akımının iyileştirilmesi dahil anti-VEGF tedavisi ile benzer kısa süreli bir etki gözlemledi [89]. Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, Richer ve arkadaşları (2014) AMD'li üç hastada, iki ila üç yıllık uzun süreli takipler sırasında oküler yapı ve fonksiyonda geniş iki taraflı iyileşmeler bildirmişlerdir.

Resveratrol'ün mitokondriyal biyojenezi olumlu yönde etkilediği ve RPE hücrelerini, mitokondriyal biyoenerjetiği artırarak akrolein kaynaklı oksidatif sitotoksisiteye karşı koruduğu gösterilmiştir (Sheu ve ark 2013).

1.4.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), artmış enflamatuar tepki, iskemi, ilerlemiş RPE hücre dejenerasyonunun artmasına neden olan, kan retina bariyerinin ve görme kaybının bozulmasına neden olan dolaşımdaki kan glukoz seviyelerinin zayıf metabolik kontrolü nedeniyle retina vaskülatürünü etkileyen, diyabet kaynaklı bir mikroanjiyopatidir (Antonetti ve ark 2012). Resveratrolün diyabetik sıçanlara desteği hiperglisemi, kilo kaybı, oksidatif belirteçlerin artması, süperoksit dismutaz aktivitesi ve kanda ve retinada eNOS aktivitesinin baskılanmasında belirgin azalma şekildedir (Soufi ve ark 2012). Resveratrol ile yapılan tedavinin diyabet ile indüklenen sıçanların retinasında artan damar sızıntısı, perisit kaybı ve VEGF protein seviyeleri gibi diyabetik değişiklikleri baskıladığı gösterilmiştir. Li ve arkadaşları resveratrolün, retinal vasküler dejenerasyona önemli ölçüde katkıda bulunan endoplazmik retikulum stresini engelleyebileceğini göstermiştir (Li ve ark 2012). Başka bir çalışmada, Losso ve ark resveratrolün, yapay olarak hipergliseminin neden olduğu RPE hücre iltihabını önleme yeteneğini araştırdı (Losso ve ark 2010). Çalışma resveratrol ile tedavi edilen hücrelerin VEGF, TGF--1, siklo-oksijenaz-2 (COX-2), IL-6 ve IL-8 birikimlerini doza bağlı bir şekilde engellediğini bildirmiştir. Ek olarak, protein kinaz C-beta (PKCβ) aktivitesi, resveratrol varlığında da önemli ölçüde azaldı. PKCβ' nin kandaki retina bariyerinin bozulmasına katkıda bulunan hipoksik koşullarda VEGF aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (Losso ve ark 2010).

1.4.4.Gözle İlgili Diğer Hastalıklar

Birkaç çalışma, resveratrolün gözle ilgili diğer hastalıklarda potansiyel önleyici rolünü de göstermiştir. Doğanay ve arkadaşları sıçan merceklerinde ve eritrositlerde, lipid peroksidasyonun bir belirteci olarak azaltılmış glutatyon (GSH) ve düşük konsantrasyonda malondialdehit (MDA) seviyelerinde bir artış ile selenit kaynaklı katarakt oluşumuna karşı resveratrolün sıçanlarda bir role sahip olduğunu göstermiştir (Doganay ve ark 2006). Bir endotoksin-kaynaklı üveit (EIU) fare modeline resveratrol uygulaması, retinada oküler antiinflamatuar etki ve RPE

koroida yol açan NF-kB p65 translokasyonun bastırılması (NF-kB aktivasyonunun) ve önemli oksidatif hasarda (8-hidroksi-2 1 -deoxyguanosine üretimi) azalmaya neden olmuştur (Kubota ve ark 2009).

Resveratrol tedavisinin ayrıca tümör hücresi ölümüne ve regresyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Resveratrol'ün erken mitokondriyal disfonksiyon ve kaspaz-3 aktivasyonu ile uveal melanom tümör büyümesini inhibe ettiği bulundu (Van Ginkel ve ark 2008). Benzer şekilde, Sareen ve arkadaşları, resveratrolün, hücre döngüsü S-fazı durması ve apoptozu teşvik ederek retinoblastoma hücre hattının büyümesini zamana ve doza bağlı bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir (Sareen ve ark 2006). Başka bir çalışmada, Kim ve ark resveratrol'ün, yapay ve canlı oksijenin indüklediği retinopat modellerinde nitrik oksit- (NO) aracılı yolaklar yoluyla potansiyel bir tedavi olarak etkili olduğunu ortaya koymuş ve erken doğmuş bebeklerde prematüre retinopatisinde (ROP) koruyucu bir role sahip olduğunu öne sürmektedir.(Kim ve Suh 2010). Resveratrol takviyesi, deneysel kornea alkali yanık tavşan modelinde kornea neovaskülarizasyonu üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (Doganay ve ark 2013).

Resveratrol tedavisine tepki olarak değiştirilen yollar ve moleküller başka yerlerde incelenmiştir (Aggarwal ve ark 2004). Ek olarak, Tomé-Carneiro ve ark (2013) tarafından yakın zamanda yapılan bir yayın resveratrolün farklı biyolojik önemini ve akla yatkın etki mekanizmalarını vurgulayarak, son on yılda yayınlanan en uygun preklinik çalışmaları (yapay ortam ve hayvan modelleri) ve insan müdahalesi çalışmalarını ayrıntılı ve zarif bir şekilde gözden geçirmiştir.

2.GEREÇ ve YÖNTEM

2.1.Hayvan Materyali ve Gruplar

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen Wistar cinsi 24 adet erişkin yaşlı dişi sıçan (16 haftalık) üzerinde aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı. Toplam 24 adet yaşlı dişi sıçan kullanılan araştırmada gruplar şu şekilde oluşturuldu:

Grup 1, Kontrol Grubu (n=6): Her hangi bir uygulamanın yapılmadığı, kontrol hayvanlarından oluşturulan grup.

Grup 2, **Resveratrol Grubu (n=6):**Normal diyete ilave olarak 4 hafta süreyle ip Resveratrol (5mg/kg/gün) verilen grup.

Grup 3, Diyabet grubu (n=6): Tedavi almayan, İntraperitoneal (ip) Streptozotosin (STZ) "40 mg/kg" uygulanarak diyabet oluşturulan grup.

Grup 4, Diyabetik Resveratrol Uygulanan Grup (n=6): İntraperitoneal (ip) Streptozotosin (STZ) "40 mg/kg" uygulanarak diyabet oluşturulan ve normal diyete ilave olarak 4 hafta süreyle ip Resveratrol (5mg/kg/gün) verilen grup.

2.1.1.Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Deney hayvanları yıkamak suretiyle her gün temizlenen özel çelik kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi.

Hayvanlar her gün vücut ağırlıklarının 100 gramı başına yaklaşık 10 g yemle beslendiler. Hayvan yemleri, normal sıçan yemi (pelletler halinde) olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Deney hayvanları 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığı (21±1 ℃) sağlanan ortamda tutuldu.

2.2. Deneysel Diyabetik Yöntem

Deneysel yoldan diyabet oluşturmak için grup 3 ve 4'ü oluşturan sıçanlara 40 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal streptozotosin (STZ) "Sigma S-0130" enjekte edildi. Enjeksiyonlardan 6 gün sonra hayvanların kuyruk veninden kan glukoz seviyeleri tanısal bir glukoz kiti kullanılarak ölçüldü. Kan glukozu 300 mg/dlt ve üstünde olan sıçanlar diyabetik (DM) olarak değerlendirildi (Havel ve ark 1998).

2.3.Deneysel Uygulamalar

2.3.1.Resveratrol Uygulaması

Resveratrol (R5010-Sigma) uygulamaları, günlük kg başına 5 mg olacak şekilde grup 2 ve grup 4'ü oluşturan sıçanlar üzerinde dört hafta süreyle ip olarak gerçekleştirildi.

2.3.2.Biyokimyasal İncelemeler

Doku Malondialdehid (MDA) Tayini: Retinal MDA düzeylerinin tayini Uchiyama ve Mihara (1978) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Öncelikle analizi yapılacak olan doku tartıldıktan sonra parçalara ayrılarak tüplere konuldu ve 4^oC'de Misonix's Microscanultrasonic doku parçalayıcısı kullanılarak %10'luk 150 mMKCl içerisinde parçalandı. Homojenize edilen dokular üzerine %8'lik $HClO_4$ ilave edilerek 3000 devirde 15 dk süre ile santrifüj edildi. Santrifüj sonunda 500 mikrolitre (µl) süpernatant alınarak üzerlerine 3ml H_3PO_4 ve 1 ml TBA (tiobarbitürik asit) çözeltisi ilave edilerek 90^oC'lik su banyosu içerisinde 45 dk süre ile inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda 4 ml n-butanol ilave edilerek n-butanole karşı absorbansı SPECTRO star (BMG Labtech, Germany) cihazında okutuldu. Sonuçlar nmol/gr doku olarak verildi.

Doku Glutatyon (GSH) Analizi: Retinal GSH düzeyleri Ellmann's metodu kullanılarak ölçüldü. Doku tartıldıktan sonra parçalara ayrılarak tüplere konuldu ve 4^oC' de Misonix's Microscanultrasonic doku parçalayıcısı kullanılarak 150 mMKCl içerisinde homojenize edilerek 3000 devirde 15 dk süreyle santrifüj edildi. 200µl süpernatant alınarak üzerine 8 ml fosfat tamponu (pH 6,8), 1 N NaOH ve 100µl Ellman's solüsyonu ilave edildi. 412 nm'de SPECTROstar (BMGLabtech, Germany)

cihazında okutuldu (Sedlak ve Lindsay 1968). Elde edilen veriler mg/gr doku olarak verildi.

2.3.3.PCR Analizi

Retinal mRNA seviyelerinin ölçümü Fizyoloji Anabilim Dalında bulunan PCR cihazı ile yapıldı. SIRT-1 ekspresyonundaki diyabete ve resveratrol tedavisine bağlı değişiklik, göz dokusu kaynaklı mRNA izolatları üzerinde gerçek zamanlı bir PCR (RT-PCR) analizi kullanılarak ölçüldü (Zeng ve Yang 2015).

Kullanılan Kimyasallar ve Deney Malzemeleri

Kullanılan Kimyasallar:

Total mRNA izolasyon kiti (NUKLEOSOL)

Total miRNA izolasyon kiti için gerekli ürünler

%100 isopropil alkol

% 75 etanol

dnase rnase dan arındırılmış su

cDNA izolasyon kiti

mRNA qPCR mastermix

BETA ACTİN Referans Gen Primerleri

Hedef miRNA Primerleri

Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları

Santrifüj

Real Time PCR (Biorad® connect)

Roche LightCycler 96 Multiwell Plate

Mikrosantrifüj

Vorteks karıştırıcı

(DNAse & RNAse free) ddH2O

96-100% Etanol

Mikrosantrifüj tüpleri (1.5 ml, 2.0 ml)

Mikropipet seti ve steril filtreli mikropipet uçları

Spin Kolonlar

Toplama Tüpleri

ElüsyonTüpleri

Yöntem

mRNA İzolasyonu:

-80 C de saklanan 50 mg retina doku örnekleri steril petrilerde steril bistüriler ile ufak parçalara ayrıldıktan sonra DNase, RNase free eppendorf tüplere aktarıldı.

Doku örneği üzerine 500 µL Lysis Buffer (nükleosol) çözeltisi ilave edildi ve sonikatör cihazı ile doku parçalayıcı sıvı içinde homojen hale getirildi.

Ardından karışımın üzerine 200 ul dnase rnase free su ilave edildi. Her örnek 15 saniye karıştırılıp 10 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 15 dakika 12000 g de santrifüj edildi.

Tüpte oluşan üst faz yeni steril tüpe aktarıldı.Üzerine %100 500 ul isopropanol ilave edildi. 10 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10 dakika 12000 g de santrifüj edildi.

Oluşan üst faz atılır. Pellete dokunulmaz. Bu aşamada total RNA yıkama işlemi gerçekleştirildi. Pellet üzerine %75 lik etanolden 500 ul ilave edildi ve 3 dakika 8000 g de santrifüj edildi. Yıkama işleme birkez daha tekrar edildi. Bu aşamada pelletin kurumasına gerek kalmadan. 50 ul dnase rnase free su eklendi. 3 dakika oda ısında vorteks edildi. Elde edilen RNA lar -80 C de saklandı.

mRNA'lardan cDNA Elde Edilmesi:

Elde edilen mRNA'lar dan biorad marka cDNA sentez kiti ile komplolmenter DNA ya çevrildi.

Kitin içeriğinde yer alan tüm birleşenler her bir örnek için Tablo1'de belirtilen miktarlarda hazırlandı. Son hacim 20 µl olacak şekilde kitin çalışma protokolüne uygun olarak çalışıldı.

RNA lar, uv-s spektrofotometrede ölçümleri yapıldı. Elde edilen ölçümler üzerinden her cDNA sentesi için eşit miktarda 1 ug RNA ilave edildi.

Yapılan bu işlemlerin ardından ısı protokolü çizelge 2.2'de belirtilen şekilde biorad termalcycler cihazında uygulandı.

Çizelge 2.1. cDNA mix içeriği

RNA	1 ug
DNAse RNAse free su	Konulan RNA miktarına göre değişiklik gösterdi.
cDNA master buffer	4 µl
Revers transkriptaz enzim	1 µl
Toplam	20 µl

Çizelge 2.2. cDNA reaksiyonu için gereken süreler.

37º C	5 dakika
46º C	20 dakika
95º C	1 dakika
4º C	Uzun süre

Uygulanan protokol sonrasında cDNA'lar elde edildi. -20º C ye kaldırıldı.

Real Time PCR

cDNA'ların referans gen açısından amplifikasyonunu sağlamak ve hedef ve referans bölgeleri işaretlemek amacıyla rocehe marka faststart essential sybrgreen

master mix ticari kiti kullanıldı. Ticari kitte yer alan prorokol çizelge 3'de belirtilen hacimlere göre hazırlandı.

Çizelge 2.3. Real time pcr primer mastermix içeriği

sybrgreen Master Mix	10µl
(Sirt1 veya actin) forward Primer 500 Nm	1µl
(Sirt1 veya actin) reverse primer 500 Nm	1 µl
Cdna	5 µl
H20	3 µl
Total Volume	20µl

Hazırlanan referans gen real time PCR mix'leri ve hedef gen () real time PCR mix'leri uygun cDNA'lar ile Biorad connect sistemine ait 96 kuyucuklu plate'ler üzerinde biraraya getirildikten sonra çizelge 4' de belirtilen ısı protokolü uygulanarak Biorad connect sisteminde real time PCR işlemine alındı.

Çizelge 2.4. Real time PCR ısı protokolü

Denaturasyon	95°C de 10 dk.
Amplifikasyon Bu döngü 40 kez sağlanır.(40 cycle, Ramp-rite 1,6°C/sn, saniyedeki ısı değişimi)	95°C de 20 sn. 60°C de 20 sn **72** °C de 20 sn Okuma
Melting Curve	95°C de 30 sn. 50 °C de 1 dk 90 °C de continue(Acquisitions 3 per/°C)
Cooling	40 °C de 1 dk.

Elde edilen sonuçların analizi

Çıkan sonuçlar biorad connect cihazının quantification analiz proğramından her örneğin referans ve hedef CT değerleri alındı. Delta CT formülü üzerinden hesaplama yapılarak bulunan sonuçlar istatistiğe gönderildi.

2.4.İstatistiksel Değerlendirmeler

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 22.0 bilgisayar paket programı ile yapılarak, bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Verilerin homojenliğinin belirlenmesi amacıyla "Shapiro-Wilk" testi yapıldı ve verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Gruplar arası farklılıkların tespitinde Kruskal-Wallis H testi, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p<0,05$ düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, en yüksek retinal MDA değerleri diyabet grubunda (G3) elde edildi ($p<0,05$). Genel kontrol (G1), Kontrol+Resveratrol (G2) ve Diyabet+Resveratrol (G4) gruplarının retinal MDA düzeyleri birbirinden farklı değildi. Çalışmamızda en yüksek retinal GSH değerleri ise Diyabet+Resveratrol grubunda (G4) elde edildi ($p<0,05$). Genel kontrol (G1), Kontrol+Resveratrol (G2) ile Diyabet (G3) gruplarının retinal GSH düzeyleri birbirinden farklı değildi (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Çalışma Gruplarının Retinal MDA (nmol/gr doku) ve Retinal GSH Düzeyleri (mg/gram/doku)

Gruplar (n=6)	**MDA** (nmol/gr doku)	**GSH** (mg/gram/doku)
G1 Kontrol	$48,58\pm9,41^{b}$	$285,46\pm39,12^{b}$
G2 Kontrol+Resveratrol	$76,27\pm33,21^{b}$	$383,67\pm80,53^{b}$
G3 Diyabet	$156,10\pm33,07^{a}$	$301,81\pm44,62^{b}$
G4 Diyabet+Resveratrol	$52,17\pm11,79^{b}$	$434,68\pm137,47^{a}$

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$).

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, en yüksek retinal SIRT1 ekspresyon değerleri Diyabet+resveratrol (G4) grubunda elde edildi ($p<0,05$). Diyabet grubunun (G3) retinal SIRT1 ekspresyon değerleri grup 4'den düşük ($p<0,05$), Genel kontrol (G1) ve Kontrol+resveratrol (G2) gruplarından daha yüksekti ($p<0,05$). Genel kontrol (G1) ve Kontrol+resveratrol (G2) gruplarının retinal SIRT1 ekspresyon değerleri birbirinden farklı değildi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Çalışma Gruplarının Retinal SIRT 1 Gen Ekspresyonu ($2^{-\Delta CT}$)

Gruplar (n=6)	SIRT 1 Gen Aktivasyonu ($2^{-\Delta CT}$)
G1 Kontrol	$0,0086 \pm 0,006^{c}$
G2 Kontrol+Resveratrol	$0,0066 \pm 0,005^{c}$
G3 Diyabet	$0,1104 \pm 0,010^{b}$
G4 Diyabet+Resveratrol	$0,1821 \pm 0,171^{a}$

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$).

4.TARTIŞMA

4.1.Retinal Lipit Peroksidasyon Parametrelerinin Tartışılması

Diabetes mellitus (DM) dünya çapında ciddi bir halk sağlığı problemidir. Diyabetik retinopati (DR), DM'nin sık görülen bir komplikasyonudur ve yetişkinlerde körlüğün önde gelen bir nedenidir (Ahsan 2015). Son yıllarda, DR'nin geç evrelerinde birçok tedavi seçeneği geliştirilmiştir. Bu tedavi seçenekleri sıklıkla retinanın vaskülopatisini hedef alır (Ahsan 2015). Bununla birlikte, bugüne kadar, DR'nin görülme sıklığını veya ilerlemesini önlemek için hiçbir ilaç mevcut değildir (Ahsan 2015, Coorey ve ark 2012). Geçmişte, DR sadece vasküler bir hastalık olarak kabul edildi. Bununla birlikte, günümüzde yaygın bir nörovasküler hastalık olduğu bilinmektedir (Coorey ve ark 2012). Diyabetik hastalarda ve deney hayvanlarında çok sayıda retina fonksiyonel deneyleri, nöronal ve glial fonksiyonlardaki anormalliklerin sıklıkla damar anormallikleri öncesinde ortaya çıktığını göstermiştir (Ahsan 2015, Coorey ve ark 2012). Bir polifenol fitoaleksin olan Resveratrol (RSV) (trans - 3,4,5-trihidroksistilben), üzüm, yerfıstığı ve çilek gibi farklı bitkilerde bol miktarda bulunur (Baltaci ve ark 2016). RSV'nin muhtemelen antioksidan, antienflamatuar, antikanser, antikoagülan ve kardiyoprotektif etkilerinden dolayı bir dizi biyolojik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Baltaci ve ark 2018). Son yıllarda, RSV'nin, DR'de dahil olmak üzere diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde veya tedavisindeki rolü üzerinde durulmaya başlandı (Zeng ve ark 2016, Kim ve ark 2010). 4 hafta RSV tedavisinin nöronal apoptozu önlediğini ve diyabetik fare retinasında kalsiyum / kalmodulin bağımlı protein kinaz II aktivitesini arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca Khan ve ark (2010), RSV'nin DR'deki patolojik anjiyojenezi, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü inhibe ederek bloke edebileceğini ortaya koymuşlardır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, en yüksek retinal MDA değerleri diyabet grubunda (G3) elde edildi. Diğer çalışma gruplarının retinal MDA seviyeleri birbirinden farklı değildi. Çalışmamızda en yüksek retinal GSH değerleri ise Diyabet+Resveratrol grubunda (G4) elde edildi. Diğer çalışma gruplarının retinal GSH düzeyleri ise birbirinden farklı değildi.

Diyabetik retinopatinin patogenezinde kesin olmamasına rağmen, hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresin önemli rol oynadığı kabul edilir. Buradaki en önemli sorunun aşırı reaktif oksijen türlerinin antioksidanlar tarafından nötralize edilememesidir (Soufi ve ark 2012). Oksidatif stres ve inflamasyonun, tedavi edilmezse ilerleyici körlüğe yol açan diyabetik retinopati (DR) dahil olmak üzere yaşa bağlı oküler hastalıkların başlatılmasını ve ilerlemesini arttırdığına dair kanıtlar vardır. Bu nedenle antioksidan ve antienflamatuar etkilere sahip olan resveratrolün yaşa bağlı oküler bozukluklarda terapötik bir potansiyele sahip olabileceği rapor edilmiştir (Toro ve ark 2019).

Dokulardaki hipoksik hasar nedeniyle iskemi-reperfüzyon yaralanmasında serbest radikaller artar ve membranla ilişkili çoklu doymamış yağ asitleri serbest radikallere bağlanarak doku hasarına neden olur (Sehirli ve ark 2008). Bir lipit peroksidasyon göstergesi olan MDA seviyelerinin iskemi-reperfüzyon yaralanmasında arttığı gösterilmiştir (Sehirli ve ark 2008). Buna karşın resveratrol'ün iskemi-reperfüzyon yaralanmasında ortaya çıkan lipid peroksidasyonunu önlediği bildirilmiştir (Leonard ve ark 2003, Chi ve ark 2016). Erişkin sıçanlarda testiküler torsiyon / detorsiyon (T / D) nedeniyle testiküler iskemi-reperfüzyon yaralanmasında RSV tedavisinden sonra azalmış MDA düzeylerini rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Cheng ve ark (2015) resveratrol tedavisinin miyokard iskemi-reperfüzyon hasarından sonra azalmış MDA düzeylerine yol açtığını ortaya koymuşlardır. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, diyabetik yaşlı sıçanların retinasında diğer gruplarla mukayese edildiğinde yüksek MDA düzeyleri belirledik. Diyabetik sıçanlara resveratrol uygulaması ise bu değişiklikleri geriye çevirdi. Elde ettiğimiz bu bulgu yukarıda raporları sunulan ve resveratrolun antioksidan özelliklerine vurgu yapan araştırıcıların bulgularıyla uyumludur.

Glutatyon önemli endojen antioksidandır ve oksidatif strese karşı korunmada kritik rol oynar (Aktas ve ark 2016, Hassan-Khabbar ve ark 2010) göreceli olarak daha düşük bir dozda (0.02 mg / kg), trans-resveratrolün, iskemi-reperfüzyon hasarında toplam ve azalmış glutatyon tükenmesini önleyerek hepatoprotektif olduğunu bildirmiştir. Resveratrol'ün, lipid peroksidasyonunu önleyerek ve hepatik GSH seviyelerini artırarak kısmi hepatektominin neden

olduğu oksidatif hasarı bastırmada etkili olduğu bulunmuştur (Kirimlioglu ve ark 2008). Gedik ve ark (2008) ayrıca MDA seviyelerinin ve hepatik yaralanma skorunun azaldığını, süperoksit dismutaz, katalaz ve GSH seviyelerinin resveratrolle tedavi edilen karaciğerlerde sıçanlarda iskemi-reperfüzyon hasarından sonra arttığını bildirmiştir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada en yüksek retinal GSH değerlerini ise Diyabet+Resveratrol grubunda elde ettik. Elde ettiğimiz bu bulgu resveratrolun diyabetik sıçanlarda ortaya çıkan retinadaki doku hasarını antioksidan aktiviteyi artırarak baskıladığını göstermektedir.

4.2.Retinal Sirtüin-1 Gen Ekspresyonunun Tartışılması

Diyabetik retinopati, görme bozukluğuna ve hatta körlüğe neden olan, diyabetin bilinen en önemli mikrovasküler bir komplikasyonudur. Kronik, düşük dereceli subklinik retina inflamasyonu, diyabetik retinopati'deki birçok vasküler lezyonunun ana katkısı olarak gösterilmiştir. Hiperglisemiye bağlı proinflamatuvar sitokinler ve/veya oksidatif stres gibi olayların da henüz net bir şekilde tanımlanmamış olsa da diyabetik retinopatinin gelişiminde kritik rol oynadığı kabul edilir (Mohammad ve ark 2019) Sirtuin 1 (SIRT1), proteinlerin deasetilasyonu yoluyla türler arasında genel sağkalım , gelişme, metabolizma ve türlerin hücre döngüsünü modüle ettiği kabul edilen uzun ömürlü gendir (Liu ve ark 2018). Hiperglisemi tarafından indüklenen ve bozulmuş endotel bağımlı vasorelaxation ve vasküler inflamasyon olarak görülen endotel disfonksiyonu, DR'nin öncü ve güçlü bir öngördürücüsüdür (Liu ve ark 2018). SIRT1 endotel mitokondriyal hasarını hafifletebilir ve endotel oksidatif stresi hafifletebilir, endotele bağlı vasorelaxation ve vasküler inflamasyona karşı direnç gösterebilir ve endotel disfonksiyonuna karşı koruyabilir (Hwang ve ark 2013). Bu nedenle, önceki ilgili çalışmalar, SIRTl'in, hiperglisemik durum altında retina vasküler endotelyal hücre disfonksiyonunu kısıtlayabileceği hipotezini ortaya koyabilir (Karbasforooshan and Karimi 2018). Resveratrol'ün, anti-enflamatuar özelliklere sahip transkripsiyonel ve translasyonel seviyelerde güçlü bir indükleyici ve SIRTl aktivatörü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, SIRT1'in resveratrol ile regülasyonu, iltihaplanma, oksidatif stres, apoptoz ve endotel hücre fonksiyon bozukluğunun düzenlenmesi için faydalıdır (Hu ve ark 2011). SIRT1 eksikliği ile

ilişkili retinopatide belirgin etkiler gösteren önceden yayınlanmış verilerin aksine (Chen ve ark 2013) fare retinasındaki nöronlarda veya damarlarda genetik olarak arttırılmış bir SIRT1 dozajının patolojik neovaskülarizasyon veya nöronal dejenerasyonu değiştirmediği Michan ve ark (2014) tarafından gösterilmiştir. Ayrıca, SIRT1 aktivatörü olan resveratrol ile yapılan tedavinin de aynı çalışmada retinopati gelişimine karşı koruyucu etki göstermediği rapor edilmiştir (Michan ve ark 2014). İnsan hastalıklarının oluşturulduğu farklı fare modellerinde yapılan çalışmalar, yüksek seviyelerde SIRT 1 aşırı ekspresyonunun (8 ila 16 kat), negatif etkilere yol açabileceği, ancak dokularda (7.5 kattan düşük) orta derecede SIRT 1 indüklenmesinin, koruyucu etkiler sağlayabileceğini göstermiştir (Michán ve ark. 2010). Örneğin, hipokampal fare nöronlarında Sirt1'de ∼16 katlık bir artışın sinaptik plastisite, öğrenme veya bellekte bir etkisi olmadığını daha önce rapor edilmiştir (Michán ve ark. 2010). , kalpte Sirtl'in 8 katın üstüne çıkarılmasının kalp fonksiyonlarında olumsuz bir etkiye neden olabileceği bildirilmiştir (Alcendor ve ark. 2007).

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, en yüksek retinal SIRT1 ekspresyon değerlerini resveratrol uygulamasının yapıldığı diyabet (G4) grubunda elde ettik. Resveratrol uygulaması yapılmayan diyabet grubunun (G3) retinal SIRT1 ekspresyon değerleri ise grup 4'den düşük ancak kontrol gruplarından [genel kontrol (G1) ve kontrol+resveratrol (G2)] daha yüksekti.

Diyabetik retinopatide SIRT1 ekspresyonunda bir baskılanma olduğu, SIRT1 deki baskılanmaya yol açan en önemli olayında retinada artan doku hasarı olduğu rapor edilmiştir (Kowluru ve ark. 2014). Yine aynı çalışmada retinal SIRT1 inhibisyonunun önlenmesinin diyabetik retinopati gelişimini de önleyebileceği ileri sürülmüştür (Kowluru ve ark. 2014). Resveratrol, antioksidan özelliklere sahip güçlü bir uyarıcı olmasının yanı sıra, SIRT1 aktivatörüdür (Hu ve ark. 2011). SIRT1 aktivasyonu, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda anti-enflamatuar ve anti-oksidatif stres tepkisi gösterir (Karbasforooshan and Karimi 2018). Mohammad ve ark (2019) diyabetik retinopatili hastaların vitröz örneklerinde, SIRT1 düzeylerinin kontrollere kıyasla azaldığını, SIRT1 aktivatörleri ile tedavinin ise, diyabet kaynaklı retinal endotelyal bariyer fonksiyon bozukluğunu koruyabileceğini göstermişlerdir. Resveratrolun diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tedavisinde de faydalı

olduğu düşünülmektedir (Li ve ark. 2017). Resveratrolun antidiyabetik etkilerinin, SIRT1in aktivasyonu ve antioksidan savunmaların arttırılması ile birlikte proinflamatuar sitokinlerin ve proapoptotik hücrelerin dolaşım seviyelerinin azaltılmasına bağlı meydana geldiğine inanılmaktadır (Li ve ark 2017).

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada resveratrol desteği diyabetik sıçanların retinasında SIRT1 ekspresyonunda artışla sonuçlandı. Elde ettiğimiz bu bulgu resveratrolun SIRT1 aktivatörü olduğunu, SIRT1 ekspresyonu üzerinden diyabetik retinopatiyi önleyebileceğini ileri süren ve yukarıda raporları sunulan araştırıcıların bulgularıyla uyumludur.

Biz gerçekleştirdiğimiz çalışmada; resveratrol desteği yapılmayan diyabetik yaşlı dişi sıçanlarda, (resveratrol desteği yapılan diyabetik sıçanlardan daha düşük olmasına rağmen) kontrol gruplarına oranla SIRT1 ekspresyonunda bir artış tespit ettik. Elde ettiğimiz bu bulgu diyabetik retinopatide SIRT1 ekpresyonunun azaldığını ileri süren raporlarla (Kowluru ve ark 2014; Mohammad ve ark 2019) tezat teşkil eder. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada yaşlı dişi sıçan modeli kullanıldı ve hayvanlara diyabet oluşturmak için tek doz (40 mg/kg STZ) uygulandı. Çalışmanın deneysel aşamaları 4 hafta süreyle sınırlandırıldı. Resveratrol desteği yapılmayan diyabet grubunda, kontrol gruplarına oranla SIRT1 ekspresyonunda artış şeklinde ortaya bulgunun diyabet süresi ve dozuyla ilişkili olabileceğini öneriyoruz.

Çalışmamızın retinal SIRT1 kısmıyla ilgili olarak; resveratrol desteğinin diyabetik sıçanlarda SIRT1 ekpresyonunu artırarak diyabette ortaya çıkan retinal doku hasarını önleyebileceği sonuç olarak söylenebilir.

Çalışmamızın bulguları diyabet oluşturulmuş yaşlı dişi sıçanlarda retinal oksidatif stresin resveratrol desteğiyle önlenebileceğini göstermektedir. Resveratrol desteğinin bu koruyucu etkisi; diyabetik yaşlı sıçanlarda hem retinal antioksidan aktivitenin, hem de retinal SIRT1 ekspresyonunun artırılmasıyla ortaya çıkmaktadır.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın bulguları bir bütün olarak değerlendirildiğinde:

1.Yaşlı dişi sıçan modelinde diyabet, retinal doku hasarında artışa yol açtı.

2.Resveratrol uygulaması diyabetin yol açtığı retinal doku hasarını antioksidan aktiviteyi artırarak önledi.

3.Çalışmamızın vurgulanması gereken bir başka sonucu; diyabet yaşlı sıçanlarda kontrollerine oranla retinal SIRT1 ekspresyonunda kısmen artışla sonuçlandı.

4.Resveratrol desteği diyabetik sıçanlarda SIRT1 ekspresyonunu önemli ölçüde artırdı.

5. Resveratrol desteğinin retinadaki doku hasarını koruyucu etkisi; diyabetik yaşlı sıçanlarda hem retinal antioksidan aktivitenin, hem de retinal SIRT1 ekspresyonunun artırılmasıyla ortaya çıkmaktadır.

6.Bundan sonraki çalışmalarda; diyabetik yaşlı dişi sıçan modelinde sadece retinada değil, lens ve korneada da SIRT1 gen ekspresyonunun araştırılması daha önemli bilgilere ulaşmamızı sağlayabilir.

6.KAYNAKLAR

Abraham J, Johnson RW, 2009. Consuming a diet supplemented with resveratrol reduced infection-related neuroinflammation and deficits in working memory in aged mice. Rejuvenation Res, 12 (6), 445–453.

Acs Z, Bori Z, Takeda M, Osvath P, Berkes I ,Taylor AW, 2014. High altitude exposure alters gene expression levels of DNA repair enzymes, and modulates fatty acid metabolism by SIRT4 induction in human skeletal muscle. Respir Physiol Neurobiol, 196, 33-7.

Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y, 2004. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: Preclinical and clinical studies. Anticancer Res, 24, 2783–2840.

Ahn, J, Cho, I, Kim S, Kwon D, Ha T, 2008. Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet. J Hepatol, 49 (6), 1019–1028.

Ahsan H, 2015. Diabetic retinopathy--biomolecules and multiple pathophysiology. Diabetes Metab Syndr, 9(1):51-54.

Ahuja N, Schwer B, Carobbio S, Waltregny D, North BJ, Castronovo V, 2007. Regulation of insulin secretion by SIRT4, a mitochondrial ADP-ribosyltransferase. J Biol Chem, 282, 33583-92.

Aktaş HS, Ozel Y, Ahmad S, Pençe HH, Ayaz-Adakul B, Kudas I, Tetik S, Şekerler T, Canbey-Göret C, Kabasakal L, Elcioglu HK, 2019. Protective effects of resveratrol on hepatic ischemia reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. Mol Cell Biochem, 10.1007/s11010-019-03582-z.

Alcendor RR, Gao S, Zhai P, Zablocki D, Holle E, Yu X, Tian B, Wagner T, Vatner SF, Sadoshima J, 2007.Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. Circ Res , 100(10):1512-21

Alfaras I, Perez M, Juan ME, Merino G, Prieto JG, Planas JM, Alvarez AI, 2010 Involvement of breast cancer resistance protein (BCRP1/ABCG2) in the bioavailability and tissue distribution of trans-resveratrol in knockout mice. J Agric. Food Chem, 58, 4523–4528.

Allard JS, Perez E, Zou S, De Cabo R, 2009. Dietary activators of Sirt1 Mol Cell Endocrinol, 299 (1), 58–63.

Alvira D, Yeste-Velasco M, Folch J, Verdaguer E, Canudas AM, Pallàs M, Camins A, 2007. Comparative analysis of the effects of resveratrol in two apoptotic models: inhibition of complex I and potassium deprivation in cerebellar neurons. Neuroscience 147 (3), 746–756.

Ambati J, Fowler BJ, 2012. Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron, 75, 26–39.

Anekonda TS, Adamus G, 2008. Resveratrol prevents antibody-induced apoptotic death of retinal cells through upregulation of SIRT1 and ku70. BMC Res. Notes, 1,122.

Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. 2012. Diabetic retinopathy. N Engl J Med, 366, 1227–1239.

Araki S, Izumiya Y, Rokutanda T, Ianni A, Hanatani Y, Kimura Y, 2015. Sirt7 contributes to myocardial tissue repair by maintaining transforming growth factor-β signaling pathway. Circulation, 132, 1081-93.

Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J, 2004. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. Science 305 (5686), 1010–1013.

Azorin-Ortuno M, Yanez-Gascon MJ, Vallejo F, Pallares FJ, Larrosa M, Lucas R, Morales JC, Tomas-Barberan FA, Garcia-Conesa MT,Espin JC,2011 Metabolites and tissue distribution of resveratrol in the pig. Mol Nutr Food Res, 55, 1154–1168.

Baltaci AK, Arslangil D, Mogulkoc R, Patlar S, 2017 Effect of Resveratrol Administration on the Element Metabolism in the Blood and Brain Tissues of Rats Subjected to Acute Swimming Exercise. Biol Trace Elem Res, 175(2):421-427.

Baltaci SB, Mogulkoc R, Baltaci AK, 2016. Resveratrol and exercise. Biomed Rep,5(5):525-530.

Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, Gems D, Partridge L, 2007. Effects of resveratrol on lifespan in Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans. Mech Ageing Dev, 128, 546–552.

Baur JA, Sinclair DA, 2006. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov, 5 (6), 493–506.

Bellizzi D, Dato S, Cavalcante P, Covello G, Di Cianni F, Passarino G, 2007. Characterization of a bidirectional promoter shared between two human genes related to aging: SIRT3 and PSMD13. Genomics, 89, 143-50.

Bertelli AA, Giovannini L, Giannessi D, Migliori M, Bernini W, Fregoni M, Bertelli A, 1995. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. Int J Tissue React, 17, 1–3.

Bode LM, Bunzel D, Huch M, Cho GS, Ruhland D, Bunzel M, Bub A, Franz CM, Kulling SE, 2013.In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. Am J Clin Nutr, 97, 295–309.

Borra MT, Smith BC, Denu JM, 2005. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. J Biol Chem, 280, 17187–17195.

Boveris A, Oshino N, Chance B, 1972. The cellular production of hydrogen peroxide. Biochem J, 128 (3), 617–630.

Breen DM, Sanli T, Giacca A, Tsiani E, 2008. Stimulation of muscle cell glucose uptake by resveratrol through sirtuins and AMPK. Biochem Biophys Res Commun, 374 (1), 117–122.

Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, Vasilinin G, Sen A, Schinas AM, Piccirilli G, 2010. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. Cancer Res, 70, 9003–9011.

Chang J, Rimando A, Pallas M, Camins A, Porquet D, Reeves J, Shukitt-Hale B, Smith MA, Joseph JA, Casadesus G, 2012. Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 33 (9), 2062–2071.

Chen J, Michan S, Juan AM, Hurst CG, Hatton CJ, Pei DT, Joyal JS, Evans LP, Cui Z, Stahl A, Sapieha P, Sinclair DA, 2013. Smith LE Neuronal sirtuin1 mediates retinal vascular regeneration in oxygen-induced ischemic retinopathy. Angiogenesis, 16(4):985-92.

Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, Chen LF, Kwon H, Yi S, Mucke L, Gan L, 2005b. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-kappaB signaling. J Biol Chem, 280 (48), 40364–40374.

Cheng L, Jin Z, Zhao R, Ren K, Deng C, Yu S, 2015. Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress induced by myocardial ischemia-reperfusion injury: role of Nrf2/ARE pathway. Int J Clin Exp Med, 8(7):10420-8.

Chi KK, Zhang WH, Chen Z, Cui Y, He W, Wang SG, Zhang C, Chen J, Wang GC, 2016. Comparison of quercetin and resveratrol in the prevention of injury due to testicular torsion/detorsion in rats. Asian J Androl, 18(6):908-912.

Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV, 2014. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. Biomed Res Int, 2014, 238463.

Chow HH, Garland LL, Hsu CH, Vining DR, Chew WM, Miller JA, Perloff M, Crowell JA, Alberts DS, 2010. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. Cancer Prev Res, 3,1168–1175.

Chung S, Yao H, Caito S, Hwang JW, Arunachalam G, Rahman I, 2010. Regulation of SIRT1 in cellular functions: Role of polyphenols. Arch Biochem Biophys, 501, 79–90.

Clark AF, Wordinger RJ, 2009. The role of steroids in outflow resistance. Exp Eye Res, 88, 752–759.

Coorey NJ, Shen W, Chung SH, Zhu L, Gillies MC, 2012. The role of glia in retinal vascular disease. Clin Exp Optom, 95(3):266-281.

Cottart CH, Nivet-Antoine V, Beaudeux JL, 2014. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. Mol Nutr Food Res, 58, 7–21.

Cristòfol R,Porquet D,Corpas R,Coto-Montes A,Serret J,Camins A, Pallàs M, Sanfeliu C, 2012. Neurons from senescence-accelerated SAMP8 mice are protected against frailty by the sirtuin 1 promoting agents melatonin and resveratrol. J Pineal Res, 52 (3), 271–281.

Csiszar A, Labinskyy N, Podlutsky A, Kaminski PM, Wolin MS, Zhang C, Mukhopadhyay P, Pacher P, Hu F, De Cabo R, Ballabh P, Ungvari Z, 2008. Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 294 (6), H2721–H2735.

Dabhade P, Kotwal S, 2013. Tackling the aging process with bio-molecules: a possible role for caloric restriction, food-derived nutrients, vitamins, amino acids, peptides, and minerals. J Nutr Gerontol Geriatr, 32 (1), 24–40.

Dai DF, Chiao YA, Marcinek DJ, Szeto HH, Rabinovitch PS, 2014. Mitochondrial oxidative stress in aging and healthspan. Longev Healthspan, 3 (6), 1–22.

Dal-Pan A, Pifferi F, Marchal, J, Picq JL, Aujard, F, 2011. Restrıkal consortium. Cognitive performances are selectively enhanced during chronic caloric restriction or resveratrol supplementation in a primate. P Lo S One, 6(1),e16581.

Dasgupta B, Milbrandt J, 2007. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 104 (17), 7217–7222.

Della-Morte D, Dave KR, DeFazio RA, Bao YC, Raval AP, Perez-Pinzon MA, 2009. Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin 1-uncoupling protein 2 pathway. Neuroscience, 159 (3), 993–1002.

Delmas D, Aires V, Limagne E, Dutartre P, Mazue F, Ghiringhelli F, Latruffe N, 2011. Transport, stability, and biological activity of resveratrol. Ann N Y Acad Sci, 1215, 48–59.

Do GM, Kwon EY, Kim HJ, Jeon SM, Ha TY, Park T, Choi MS, 2008. Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo E-deficient mice. Biochem Biophys Res Commun, 374 (1), 55–59.

Doganay S, Borazan M, Iraz M, Cigremis Y, 2006. The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. Curr Eye Res, 31, 147–153.

Doganay S, Firat PG, Cankaya C, Kirimlioglu H, 2013. Evaluation of the effects of resveratrol and bevacizumab on experimental corneal alkali burn. Burns, 39, 326–330.

Dolinsky VW, Dyck JR,2014.Experimental studies of the molecular pathways regulated by exercise and resveratrol in heart,skeletal muscle and the vasculature. Molecules, 19(9):14919-47.

Dryden SC, Nahhas FA, Nowak JE, Goustin AS,Tainsky MA, 2003. Role for human sırt2 nad-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle. Molecular and cellular biology, 23(9), 3173-85.

Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J, 2011. Regulation of PGC-1alpha, a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. Am J Clin Nutr, 93, 884S–890S.

Gedik E, Girgin S, Ozturk H, Obay BD, Ozturk H, Buyukbayram H, 2008. Resveratrol attenuates oxidative stress and histological alterations induced by liverischemia/reperfusion in rats. World J Gastroenterol, 14(46):7101-7106.

Ghosh HS, McBurney M, Robbins PD, 2010. SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin. PLoS One, 5 (2), e9199.

Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ, 2003. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. Clin Biochem, 36, 79–87.

Guarente L, 2011. Sirtuin, aging, medicine. N Engl J Med, 364, 2235-44.

Guedouari H, Daigle, T, Scorrano T, Hebert-Chatelain, E, 2017. Sirtuin 5 protects mitochondria from fragmentation and degradation during starvation. Biochim Biophys Acta, 1864, 169-76.

Haohao Z, Guijun Q, Juan Z, Wen K, Lulu C, 2015. Resveratrol improves high-fat diet induced insulin resistance by rebalancing subsarcolemmal mitochondrial oxidation and antioxidantion. J Physiol Biochem, 71 (1), 121–131.

Hassan-Khabbar S, Vamy M, Cottart CH, Wendum D, Vibert F, Savouret JF, Thérond P, Clot JP, Waligora AJ, Nivet-Antoine V, 2010. Protective effect of post-ischemic treatment with trans-resveratrol on cytokine production and neutrophil recruitment by rat liver. Biochimie, 92(4):405-10.

Hecquet C, Lefevre G, Valtink M, Engelmann K, Mascarelli F,2002. Activation and role of MAP kinasedependent pathways in retinal pigment epithelial cells: ERK and RPE cell proliferation. Investig Ophthalmol Vis Sci, 43, 3091–3098.

Hector KL, Lagisz M, Nakagawa S, 2012. The effect of resveratrol on longevity across species: a meta-analysis. Biol Lett,8 (5), 790–793.

Hekimi S, Lapointe J, Wen Y, 2011. Taking a good look at free radicals in the aging process. Trends Cell Biol, 21 (10), 569–576.

Hiratsuka M, Inoue T, Toda T, Kimura N, Oshimura M, Shirayoski Y, 2003. Proteomics-based identification of differentially expressed genes in human gliomas: down-regulation of SIRT2 gene. Biochemical Biophysical Research Communications, 309(3), 558-66.

Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, Brown K, Steward WP, Gescher AJ, 2011 Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (srt501) in patients with hepatic metastases—Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Cancer Prev Res, 4, 1419–1425.

Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, 2003. Small molecule activators of sirtuins extend saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature, 425, 191–196.

Hu Y, Liu J, Wang J, Liu Q, 2011. The controversial links among calorie restriction, SIRT1, and resveratrol. Free Radic Biol Med, 51(2):250-256.

Hwang JW, Yao H, Caito S, Sundar IK, Rahman I, 2013. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence. Free Radic Biol Med, 95-110.

Ingram DK, Roth GS, 2015. Calorie restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? Ageing Res Rev, 20C, 46–62.

Inoue T, Hiratsuka M, Osaki M, Yamada H, Kishimoto I, Yamaguchi S, 2007. SIRT2, a tubulin deacetylase, acts to block the entry to chromosome condensation in response to mitotic stress. Oncogene, 26, 945-57.

Ishida T, Yoshida T, Shinohara K, Cao K, Nakahama KI2, Morita I, Ohno-Matsui K, 2017. Potential role of sirtuin 1 in Müller glial cells in mice choroidal neovascularization. PLoS One, 12(9):e0183775.

Jang M, Cai L, Udeani GO,Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, 1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes . Science, 275, 218–220.

Jian, B, Yang, S., Chaudry, I.H, Raju, R, 2012. Resveratrol improves cardiac contractility following trauma-hemorrhage by modulating Sirt1. Mol Med, 18, 209–214.

Jiang JC,Wawryn J,Shantha Kumara HM, Jazwinski SM, 2002.Distinctrolesof processes modulated by histone deacetylases Rpd3p, Hda1p, and Sir2p in life extension by caloric restriction in yeast. Exp Gerontol, 37 (8-9), 1023–1030.

Johnson WD, Morrissey RL, Usborne AL, Kapetanovic I, Crowell JA, Muzzio M, McCormick DL, 2011. Subchronic oral toxicity and cardiovascular safety pharmacology studies of resveratrol, a naturally occurring polyphenol with cancer preventive activity. Food Chem Toxicol,49, 3319–3327.

Joseph JA, Fisher DR, Cheng V, Rimando AM, Shukitt-Hale B, 2008. Cellular and behavioral effects of stilbene resveratrol analogues: implications for reducing the deleterious effects of aging. J Agric Food Chem, 56 (22), 10544–10551.

Kapetanovic IM, Muzzio M, Huang Z, Thompson TN, McCormick DL, 2011. Pharmaco kinetics, oral bioavailability, and metabolic profile of resveratrol and its dimethylether analog, pterostilbene, in rats. Cancer Chemother Pharmacol, 68, 593–601.

Karbasforooshan H, Karimi G, 2018.The role of SIRT1 in diabetic retinopathy Biomed Pharmacother ,97:190-194.

Kawahara TL, Michishita E, Adler AS, Damian M, Berber E, Lin M, 2009. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. Cell, 136, 62-74.

Kelly GS, 2010. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol. Part 2 Alternative Medicine Review, 15(4), s, 313-28.

Khan AA, Dace DS, Ryazanov AG, Kelly J, Apte RS, 2010. Resveratrol regulates pathologic angiogenesis by a eukaryotic elongation factor-2 kinase-regulated pathway. Am J Pathol, 177, 481–492.

Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, Delalle I, Baur JA, Sui G, Armour SM, Puigserver P, Sinclair DA, Tsai LH, 2007. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. EMBO J 26 (13), 3169–3179.

Kim S, Benguria A, Lai CY, Jazwinski SM, 1999. Modulation of life-span by histone deacetylase genes in saccharomyces cerevisiae. Mol Biol Cell, 10, 3125–3136.

Kim WT, Suh ES. 2010 Retinal protective effects of resveratrol via modulation of nitric oxide synthase on oxygen-induced retinopathy. Korean J Ophthalmol, 24, 108–118.

Kim YH, Kim YS, Kang SS, Cho GJ, Choi WS, 2010. Resveratrol inhibits neuronal apoptosis and elevated Ca2+/calmodulin-dependent protein kinaseII activity in diabetic mouse retina. Diabetes, 59(7):1825-35.

King RE, Kent KD, Bomser JA, 2005. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. Chem Biol Interact, 151, 143–149.

Kirimlioglu H, Ecevit A, Yilmaz S, Kirimlioglu V, Karabulut AB, 2008. Effect of resveratrol and melatonin on oxidative stress enzymes, regeneration, and hepatocyte ultrastructure in rats subjected to 70% partial hepatectomy. Transplant Proc, 40(1):285-289.

Klar AJ, Fogel S, Macleod K, 1979. Mar1 - A regulator of the HMa and HMα loci in Saccharomyces cerevisiae. Genetics, 93, s. 37-50.

Kolthur-Seetharam U, Dantzer F, McBurney MW, de Murcia G, Sassone-Corsi P, 2006. Control of AIF-mediated cell death by the functional interplay of SIRT1 and PARP-1 in response to DNA damage. Cell Cycle 5 (8), 873–877.

Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW, Jr Scott IU, 2012. Anti-vegf treatment strategies for wet AMD. J Ophthalmol, 2012, 786870.

Kowluru RA, Santos JM, Zhong Q. 2014. Sirt1, a negative regulator of matrix metalloproteinase-9 in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci , 55(9):5653-5660.

Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, Kubota M, Yuki K, Sasaki M, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, 2010. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. Am J Pathol, 177, 1725–1731.

Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, Satofuka S, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, Tsubota K, 2009. Prevention of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis with resveratrol by inhibiting oxidative damage and nuclear factor-kappab activation. Investig Ophthalmol Vis Sci, 50, 3512–3519.

La Porte C, Voduc N, Zhang G, Seguin I, Tardiff D, Singhal N, Cameron DW, 2010. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. Clin Pharmacokinet, 49, 449–454.

Leonard SS, Xia C, Jiang BH, Stinefelt B, Klandorf H, Harris GK, Shi X, 2003. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. Biochem Biophys Res Commun, 309(4):1017-1026.

Li C, Wang L, Huang K, Zheng L, 2012. Endoplasmic reticulum stress in retinal vascular degeneration: Protective role of resveratrol. Investig Ophthalmol Vis Sci, 53, 3241–3249.

Li J, Yu S, Ying J, Shi T, Wang P, 2017. Resveratrol Prevents ROS-Induced Apoptosis in High Glucose-Treated Retinal Capillary Endothelial Cells via the Activation of AMPK/Sirt1/PGC-1α Pathway. Oxid Med Cell Longev, 2017:7584691.

Lin H, Lin C, Ting J, Pai Y, Kuo H, Ho TJ, Kuo W, Chang CH, Huang CY, Lin T, 2014. Resveratrol enhanced FOXO3 phosphorylation via synergetic activation of SIRT1 and PI3K/Akt signaling to improve the effects of exercise in elderly rat hearts. Age (Dordr) 36 (5), 9705.

Lindsey JD, Duong-Polk KX, Hammond D, Leung CK, Weinreb RN, 2015. Protection of injured retinal ganglion cell dendrites and unfolded protein response resolution after long-term dietary resveratrol. Neurobiol Aging, 36, 1969–1981.

Liu BL, Zhang X, Zhang W, Zhen HN, 2007. New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. Cancer Biol Ther, 6 (12), 1833–1836.

Liu HN, Cao NJ, Li X, Qian W, Chen XL, 2018. Serum microRNA-211 as a biomarker for diabetic retinopathy via modulating Sirtuin 1. Biochem Biophys Res Commun ,505(4):1236-1243.

Liu M, Wilk SA, Wang A, Zhou L, Wang RH, Ogawa W, Deng C, Dong LQ, Liu F, 2010. Resveratrol inhibits mTOR signaling by promoting the interaction between mTOR and DEPTOR. J Biol Chem, 285 (47), 36387–36394

Liu XQ, Wu BJ, Pan WH, Zhang XM, Liu JH, Chen MM, Chao FP, Chao HM, 2013. Resveratrol mitigates rat retinal ischemic injury: The roles of matrix metalloproteinase-9, inducible nitric oxide, and heme oxygenase-1. J Ocul Pharmacol Ther, 29(1), 33–40.

Losso JN, Truax RE, Richard G, 2010.Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. J Agric Food Chem, 58, 8246–8252.

Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB, 2000. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. J Immunol, 164 (12), 6509–6519.

Matsumura A, Ghosh A, Pope GS, Darbre PD ,2005. Comparative study of oestrogenic-properties of eight phytoestrogens in MCF7 human breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol, 94(5): 431-443.

Matsushita N, Yonashiro R, Ogata Y, Sugira A, Nagashima S, Fukuda T, 2011. Distinct regulation of mitochondrial localization and stability of two human Sirt5 isoforms. Genes Cells, 16, 190-202.

Menendez JA, Joven J, Aragonès G, Barrajón-Catalán E, Beltrán-Debón R, Borrás-Linares I, Camps J, Corominas-Faja B, Cufí S, Fernández-Arroyo S, Garcia-Heredia A, Hernández-Aguilera A, Herranz-López M, Jiménez-Sánchez C, López-Bonet E, Lozano-Sánchez J, Luciano-Mateo F, Martin-Castillo B, Martin-Paredero V, Pérez-Sánchez A, Oliveras-Ferraros C, Riera-Borrull M, Rodríguez-Gallego E, Quirantes-Piné R, Rull A, Tomás-Menor L, Vazquez-Martin A, Alonso-Villaverde C, Micol V, Segura-Carretero A, 2013. Xenohormetic and anti-aging activity of secoiridoid polyphenols present in extra virgin olive oil: a new family of gerosuppressant agents. Cell Cycle 12 (4), 555–578.

Mercken EM, Carboneau BA, Krzysik-Walker SM, De Cabo R, 2012. Of mice andmen:thebenefitsofcaloricrestriction,exercise,andmimetics.Ageing Res Rev, 11 (3), 390–398.

Mesquita A, Weinberger M, Silva A, Sampaio-Marques B, Almeida B, Leão C, Costa V, Rodrigues F, Burhans WC, Ludovico P, 2010. Caloric restriction or catalase inactivation extends yeast chronological lifespan by inducing H2O2 and superoxide dismutase activity. Proc Natl Acad Sci USA, 107 (34), 15123–15128.

Michan S, Juan AM, Hurst CG, Cui Z, Evans LP, Hatton CJ, Pei DT, Ju M, Sinclair DA, Smith LE, Chen J. 2014 Sirtuin1 over-expression does not impact retinal vascular and neuronal degeneration in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. PLoS One , 9(1):e85031.

Michan S, Li Y, Chou MM, Parrella E, Ge H, Long JM, Allard JS, Lewis K, Miller M, Xu W, Mervis RF, Chen J, Guerin KI, Smith LE, McBurney MW, Sinclair DA, Baudry M, de Cabo R, Longo VD, 2010. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. J Neurosci, 30(29):9695-707.

Michishita E, Mccord RA, Boxer LD, Barber MF, Hong T, Gozani O, 2009. Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. Cell Cycle, 8, 2664-6.

Mohammad G, Abdelaziz GM, Siddiquei MM, Ahmad A, De Hertogh G, Abu El-Asrar AM, 2019. Cross-Talk between Sirtuin 1 and the Proinflammatory Mediator High-Mobility Group Box-1 in the Regulation of Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinopathy. Curr Eye Res, 10.1080/02713683.2019.1625406.

Mohrin M, Shin J, Liu Y, Brown K, Luo H, Xi Y, 2015. Stem cell aging. A mitochondrial UPR-mediated metabolic checkpoint regulates hematopoietic stem cell aging. Science, 347, 1374-7.

Mokni M, Ekahoui S, Limam F, Amri M, Aouani E, 2007.Effectofresveratrolon antioxidant enzyme activities in the brain of healthy rat. Neurochem Res, 32 (6), 981–987.

Morris BJ, 2013.Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. Free Radic Biol Med, 56, 133–171.

Moynihan KA, Plueger MM, Bernal-Mizrachi E, Ford E, Cras-Méneur C, Permutt MA, Imai S, 2005. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. Cell Metab, 2: 105-117.

Murias M, Miksits M, Aust S, Spatzenegger M, Thalhammer T, Szekeres T, Jaeger W, 2008. Metabolism of resveratrol in breast cancer cell lines: Impact of sulfotransferase 1A1 expression on cell growth inhibition. Cancer Lett, 261, 172–182.

Nagineni CN, Raju R, Nagineni KK, Kommineni VK, Cherukuri A, Kutty RK, Hooks JJ, Detrick B, 2014. Resveratrol suppresses expression of VEGF by human retinal pigment epithelial cells: Potential nutraceutical for age-related macular degeneration. Aging Dis ,5, 88–100.

Ng F, Tang BL, 2013. When is Sirt1 activity bad for dying neurons? Front Cell Neurosci, 7, 186.

Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A, 1963. Chemical constituents of polygonaceous plants. I Studies on the components of Ko-jo-Kon. Polygonum cuspidatum sieb Et zucc. Yakugaku Zasshi, 83, 988–990.

North BJ, Marshall BL, Borra MT, Denu JM, Verdin E, 2003. The human Sir 2 ortholog, SIRT2,is an NAD-dependent tubulin deacetylase. Mol Cell, 11, 437-44.

North BJ, Verdin E , 2007. Interphase nucleo-cytoplasmic shuttling and localization of SIRT2 during mitosis. PLoS One, 2(8), e784.

Nunes T, Almeida L, Rocha JF, Falcao A, Fernandes-Lopes C, Loureiro AI, Wright L, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P, 2009. Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects. J Clin Pharmacol, 49, 1477–1482.

Olas B, Nowak P, Kolodziejczyk J, Ponczek M, Wachowicz B, 2006. Protective effects of resveratrol against oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and lipids exposed to peroxynitrite. J Nutr Biochem, 7(2):96-102.

Pallàs M, Porquet D,Vicente A , Sanfeliu C, 2013.Resveratrol:newavenuesfora natural compound in neuroprotection. Curr Pharm Des, 19 (38), 6726–6731.

Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, Ke H, Rehmann H, Taussig R, Brown AL, 2012. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting camp phosphodiesterases. Cell, 148, 421–433.

Parker JA, Arango M, Abderrahmane S, Lambert E, Tourette C, Catoire H, Néri C, 2005. Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons. Nat Genet, 37 (4), 349–350.

Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, Swindell WR, Kamara D, Minor RK, Perez E, Jamieson HA, Zhang Y, Dunn SR, Sharma K, Pleshko N, Woollett LA, Csiszar A, Ikeno Y, Le Couteur D, Elliott PJ, Becker KG, Navas P, Ingram DK, Wolf NS, Ungvari Z, Sinclair DA, De Cabo R, 2008. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. Cell Metab, 8 (2), 157–168.

Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado De Oliveira R, Leid M, McBurney MW, Guarente L, 2004. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. Nature, 429 (6993), 771–776.

Pintea A, Rugina D, Pop R, Bunea A, Socaciu C, Diehl HA, 2011.Antioxidant effect of trans-resveratrol in cultured human retinal pigment epithelial cells. J Ocul Pharmacol Ther, 27, 315–321.

Pirhan, D, Yuksel N, Emre E, Cengiz A, Kursat Yildiz D, 2015. Riluzole- and resveratrol-induced delay of retinal ganglion cell death in an experimental model of glaucoma. Curr Eye Res, 41, 59–69.

Piver B, Berthou F, Dreano Y, Lucas D, 2001. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. Toxicol Lett, 125, 83–91.

Pollack RM, Crandall JP, 2013. Resveratrol: therapeutic potential for improving cardiometabolic health. Am J Hypertens, 26 (11), 1260–1268.

Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, Møller N, Jessen N, Pedersen SB, Jørgensen JO, 2013. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. Diabetes 62 (4), 1186–1195.

Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, Møller N, Jessen N, Pedersen SB, Jørgensen JO, 2013. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. Diabetes 62 (4), 1186–1195.

Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, Agarwal B, Ye L, Ramadori G, Teodoro JS, Hubbard BP, Varela AT, Davis JG, Varamini B, Hafner A, Moaddel R, Rolo AP, Coppari R, Palmeira CM, De Cabo R, Baur JA, Sinclair DA, 2012. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. Cell Metab, 15 (5), 675–690.

Rahman S, Islam R, 2011. Mammalian SIRT1: Insights on its biological functions. Cell Commun Signal, 9, 11.

Rattan SI, 2006. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. Free Radic Res, 40 (12), 1230–1238.

Rattan SI, 2014. Aging is not a disease: implications for intervention. Aging Dis, 5 (3), 196–202.

Raval AP, Lin HW, Dave KR, Defazio RA, Della Morte D, Kim EJ, Perez-Pinzon MA, 2008. Resveratrol and ischemic preconditioning in the brain. Curr Med Chem, 15 (15), 1545–1551.

Razali N, Agarwal R, Agarwal P, Kumar S, Tripathy M, Vasudevan S, Crowston JG, Ismail NM, 2015. Role of adenosine receptors in resveratrol-induced intraocular pressure lowering in rats with steroid-induced ocular hypertension. Clin Exp Ophthalmol, 43, 54–66.

Richer S, Patel S, Sockanathan S, Ulanski LJ, II Miller L, Podella C, 2014. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. Nutrients, 6, 4404–4420.

Ristow M, Schmeisser K, 2014. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). Dose Response, 12 (2), 288–34.

Robb EL, Winkelmolen L, Visanji N, Brotchie J, Stuart JA, 2008. Dietary resveratrol administration increases MnSOD expression and activity in mouse brain. Biochem Biophys Res Commun, 372 (1), 254–259.

Rocha-González HI, Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V, 2008. Resveratrol: a natural compound with pharmacological potential in neurodegenerative diseases. CNS Neurosci Ther, 14 (3), 234–247.

Rotches-Ribalta M, Andres-Lacueva C, Estruch R, Escribano E, Urpi-Sarda M, 2012. Pharmacokinetics of resveratrol metabolic profile in healthy humans after moderate consumption of red wine and grape extract tablets. Pharmacol Res, 66, 375–382.

Sale S, Verschoyle RD, Boocock D, Jones DJ, Wilsher N, Ruparelia KC, Potter GA, Farmer PB, Steward WP, Gescher AJ, 2004. Pharmacokinetics in mice and growth-inhibitory properties of the putative cancer chemopreventive agent resveratrol and the synthetic analogue trans 3,4,5,4-tetramethoxystilbene. Br J Cancer, 90 (3), 736–744.

Sanders BD, Jackson B, Marmorstein R, 2010. Structural basis for sirtuin function: what we know and what we don't. Biochim Biophys Acta, 1804(8), 1604-16.

Sareen D, Van Ginkel PR, Takach JC, Mohiuddin A, Darjatmoko SR, Albert DM, Polans AS, 2006. Mitochondria as the primary target of resveratrol-induced apoptosis in human retinoblastoma cells.Investig Ophthalmol Vis Sci, 47, 3708–3716.

Scarpulla RC, 2008. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. Physiol Rev, 88, 611–638.

Schaar CE, Dues DJ, Spielbauer KK, Machiela E, Cooper JF, Senchuk M, Hekimi S, Van Raamsdonk JM, 2015. Mitochondrial and cytoplasmic ROS have opposing effects on lifespan. PLoS Genet, 11 (2), e1004972.

Scheibye-Knudsen M, Fang EF, Croteau DL, Wilson 3rd DM, Bohr VA, 2015. Protecting the mitochondrial powerhouse. Trends Cell Biol, 25 (3), 158–170.

Sehirli O, Sener E, Cetinel S, Yüksel M, Gedik N, Sener G, 2008. Alpha-lipoic acid protects against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol, 35(3):249-255.

Sena LA, Chandel NS, 2012. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. Mol Cell, 48 (2), 158–167.

Sheu SJ, Liu NC, Ou CC, Bee YS, Chen SC, Lin HC, Chan JY, 2013. Resveratrol stimulates mitochondrial bioenergetics to protect retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. Investig Ophthalmol Vis Sci, 54, 6426–6438.

Shin SM, Cho IJ, Kim SG, 2009. Resveratrol protects mitochondria against oxidative stress through AMP-activated protein kinase-mediated glycogen synthase kinase-3beta inhibition downstream of poly(ADP-ribose) polymerase-LKB1 pathway. Mol Pharmacol, 76 (4), 884–895.

Shokolenko IN, Wilson GL, Alexeyev MF, 2014. Aging: a mitochondrial DNA perspective, critical analysis and an update. World J Exp Med, 4 (4), 46–57.

Shore D, Squire M, Nasmyth KA, 1984. Characterization of two genes required for the position-effect control of yeast mating-type genes. EMBO J, 3, 2817–2823.

Sim J, Jang HW, Song M, Kim JH, Lee SH, Lee S, 2014. Potent inhibitory effect of alpha-viniferin on human cytochrome P450. Food Chem. Toxicol, 69, 276–280.

Sin TK, Yung BY, Siu PM, 2015. Modulation of SIRT1-Foxo1 signaling axis by resveratrol: Implications in skeletal muscle aging and insulin resistance. Cell Physiol Biochem, 35 (2), 541–552.

Sinclair DA, Guarente L, 2014. Small-molecule allosteric activators of sirtuins. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 54, 363–380.

Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA, 2011. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. Mol Nutr Food Res, 55 (8), 1129–1141.

Smoliga JM, Colombo ES, Campen MJ, 2013. A healthier approach to clinical trials evaluating resveratrol for primary prevention of age-related diseases inhealthy populations. Aging (Albany N Y) 5 (7), 495–506.

Soufi FG, Mohammad-Nejad D, Ahmadieh H, 2012. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-Nuclear factor kappab-Apoptosis pathway. Pharmacol Rep, 64, 1505–1514.

Summerlin N, Soo E Thakur S, Qu Z, Jambhrunkar S, Popat A, 2015. Resveratrol nanoformulations: Challenges and opportunities. Int J Pharm, 479, 282–290.

Tang PC, Ng YF, Ho S, Gyda M, Chan SW, 2014. Resveratrol and cardiovascularhealth–Promising the rapeuticorhopelessillusion? Pharmacol Res, http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.08.001, in press.

Tome-Carneiro J, Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, Tomas-Barberan FA, Garcia-Conesa MT, Espin JC, 2013. Resveratrol and clinical trials: The crossroad from in vitro studies to human evidence. Curr Pharm Des, 19, 6064–6093.

Toro MD, Nowomiejska K, Avitabile T, Rejdak R, Tripodi S, Porta A, Reibaldi M, Figus M, Posarelli C, Fiedorowicz M, 2019 Effect of Resveratrol on In Vitro and In Vivo Models of Diabetic Retinophathy: A Systematic Review Int J Mol Sci, 20(14). pii: E3503.

Turrens JF, Boveris A, 1980. Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria. Biochem J, 191 (2), 421–427.

Valenzano DR, Cellerino A, 2006. Resveratrol and the pharmacology of aging: a new vertebrate model to validate an old molecule. Cell Cycle, 5 (10), 1027–1032.

Van Ginkel PR, Darjatmoko SR, Sareen D, Subramanian L, Bhattacharya S, Lindstrom MJ, Albert DM, Polans AS, 2008. Resveratrol inhibits uveal melanoma tumor growth via early mitochondrial dysfunction. Investig Ophthalmol Vis Sci, 49, 1299–1306.

Vingtdeux V, Giliberto L, Zhao H, Chandakkar P, Wu Q, Simon JE, Janle EM, Lobo J, Ferruzzi MG, Davies P, Marambaud P, 2010. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid-beta peptide metabolism. J Biol Chem, 285 (12), 9100–9113

Walker JE, 1992. The NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) of respiratory chains. Q Rev Biophys, 25 (3), 253–324.

Walle T, 2011. Bioavailability of resveratrol. Ann N Y Acad Sci, 1215, 9–15.

Walter P, 2001. Towards ensuring the safety of vitamins and minerals. Toxicol Lett, 120, 83–87.

Wang Y, He J, Liao M, Hu M, Li W, Ouyan H, 2019. An overview of Sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. European Journal of Medicinal Chemistry, 161, 48-77.

Weikel KA, Chiu CJ, Taylor A, 2012. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. Mol Asp Med, 33, 318–375.

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA, 2014. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. JAMA, 311, 1901–1911.

Yamagata K, Goto Y, Nishimasu H, Morimoto J, Ishitani R, Dohmae N, 2014. Structural basis for potent inhibition of SIRT2 deacetylase by a macrocyclic peptide inducing dynamic structural change. Structure, 22, s, 345-52.

Yeung, F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW, 2004. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. EMBO J, 23 (12), 2369–2380.

Yildirim Z, Ucgun NI, Yildirim F, 2011. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Clinics, 66, 743–746.

Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, Zuccollo A, Hou X, Jiang B, Wierzbicki M, Verbeuren TJ, Cohen RA, 2006. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. Diabetes, 55 (8), 2180–2191.

Zeng K, Yang N, Wang D, Li S, Ming J, Wang J, Yu X, Song Y, Zhou X, Yang Y,2016 Resveratrol Prevents Retinal Dysfunction by Regulating Glutamate Transporters, Glutamine Synthetase Expression and Activity in Diabetic Retina. Neurochem Res, 41(5):1050-1064.

Zhang J, 2006. Resveratrol inhibits insulin responses in a SirT1-independent pathway. Biochem J, 397 (3), 519–527.

Zhang PY, Li G, Deng ZJ, Liu LY, Li C, Tang JZ, 2016. Dicer interacts with SIRT7 and regulates H3K18 deacetylation in response to DNA damaging agents. Nucleic Acids Research, 44, s, 3629-42.

Zhang Y, Ikeno Y, Qi W, Chaudhuri A, Li Y, Bokov A, Thorpe SR, Baynes JW, Epstein C, Richardson A, Van Remmen H, 2009. Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 64 (12), 1212–1220.

Zhao YN, Li WF, Li F, Zhang Z, Dai YD, Xu AL, Qi C, Gao JM, Gao J, 2013. Resveratrol improves learning and memory in normally aged mice through microRNA-CREB pathway. Biochem Biophys Res Commun, 435 (4), 597–602.

Zheng Y, Liu Y, Ge J, Wang X, Liu L, Bu Z, Liu P, 2010. Resveratrol protects human lens epithelial cells against H2O2-induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1, and HO-1 expression. Mol Vis,16, 1467–1474.

8.ÖZGEÇMİŞ

02.10.1981 tarihinde Konya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Konya'da tamamladı. Lisans eğitimini 2008-2012 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümünde tamamladı. 2017 güz döneminde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2006 yılından itibaren Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fafültesi Hastanesi'nde kamu görevlisi olarak halen çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.