

**DENEYSEL DİYABETİK RATLARDA
RESVERATROLÜN BÖBREK DOKUSUNDA OAT-1,
OAT-3, OKT-1,OKT-2 PROTEİNLERİNİN
EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Oğuzhan ÖZDEMİR

**Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Yrd. Doç.Dr. Mehmet TUZCU**

AĞUSTOS-2012

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABETİK RATLARDA RESVERATROLÜN BÖBREK
DOKUSUNDA OAT-1, OAT-3, OKT-1, OKT-2 PROTEİNLERİNİN
EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Oğuzhan ÖZDEMİR

(101110101)

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 23 Temmuz 2012
Tezin Savunulduğu Tarih: 08 Ağustos 2012**

**Tez Danışmanı : Yrd. Doç.Dr Mehmet TUZCU (F.Ü)
Diğer Jüri Üyeleri : Prof.Dr. Kazım ŞAHİN (F.Ü)
Prof.Dr. Ökkeş YILMAZ (F.Ü)**

AĞUSTOS-2012

ÖNSÖZ

Diabetes mellitus, fonksiyonel ve yapısal olarak birçok komplikasyon ile karakterize ciddi bir metabolik bozukluktur. Uzun süreli diyabetle birlikte dokularda insüline karşı duyarsızlık gelişmekte olup, özellikle de retina, böbrek ve nöronlar gibi dokularda bir dizi ciddi negatif etkilerin meydana geldiği bilinmektedir. Diyabetik nefropati, böbrek hastalığı olan diyabetik nüfusun önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, gelişmekte olan ülkelerde böbrek yetmezliğinin başlıca nedenidir.

Resveratrol'ün kuvvetli antioksidan aktivitesi de literatürde gösterilmiş olmakla birlikte, kanıtlar bu bileşiğin antiinflamatuvar, antiagregan ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Diyabet tedavisinde antidiyabetiklerin kullanımının yanında özellikle uzun dönemdeki komplikasyonların azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılarak kan şekeri seviyesinin düzenlenebilmesi amacıyla diyetel manipölasyonlar düşünülebilmektedir. Resveratrol, antioksidan özelliği ile öne çıkan biyoaktif bir bileşiktir. Bu çalışmada diyabete bağlı nefropatide tübül hücrelerinde yer alan anyon ve katyon taşıyıcılarının hasarının belirlenmesi ve resveratrolün bu hasarı önlemedeki etkisi araştırılmıştır.

Tez çalışması boyunca bilgi ve tecrübeleriyle çalışmama ışık tutan ve maddi manevi yardımını esirgemeyen kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr Mehmet TUZCU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışması boyunca desteklerini aldığım Bölüm Başkanım Prof. Dr. A. Harun EVREN'e, ayrıca Prof. Dr. Kazım ŞAHİN ve Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN' e katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca projedeki yardımlarından dolayı Prof.Dr. İbrahim H. ÖZERCAN'a, Prof.Dr. Necip İLHAN'a, Dr. Cemal ORHAN'a, Dr. Zeynep TUZCU' ya, Arş. Gör. Hasan GENÇOĞLU' na, Arş. Gör. Can Ali AĞCA' ya yüksek lisans öğrencisi Füsün ERTEN' e ve bu çalışmayı FF.12.07 no' lu proje ile destekleyen FÜBAP birimi koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni maddi manevi destekleyen, sevgisini, ilgisini, yardımını sabırla eksiltmeden sürdüren aileme ve kıymetli dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Oğuzhan ÖZDEMİR

ELAZIĞ-2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
TABLolar LİSTESİ	VIII
SEMBOLLER LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Diyabetik Nefropati	4
1.2.Organik İyon Taşıyıcıları (SLC22A).....	6
1.2.1.Organik Anyon Taşıyıcıları	7
1.2.1.1.Organik Anyon Taşıyıcı-1 ve Organik Anyon Taşıyıcı -3.....	8
1.2.1.2.OAT-3 İnhibisyonunun Kan Basıncını Azaltması	9
1.2.2.Organik Katyon Taşıyıcıları	10
1.2.2.1. Organik Katyon Taşıyıcı-1 ve Organik Katyon Taşıyıcı-2	10
1.3.Resveratrol.....	12
1.3.1.Resveratrolün Önemini Arttıran Tarihi Araştırmalar ve Bulunduğu Bitkisel Kaynaklar	12
1.3.1.1.Fransız Paradoksu.....	13
1.3.2.Resveratrolün Moleküler ve Fizikokimyasal Özellikleri	14
1.3.3.Resveratrolün Terapatik Etkileri	16
1.3.4. Kullanılan Resveratrol Dozunun Önemi ve Limitleri	17
2. MATERYAL ve METOT	19
2.1.Hayvan Materyali	19
2.2 Araştırma Grupları.....	20
2.3. Laboratuar Analizleri.....	20
2.3.1. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü	20
2.3.2. Malondialdehit (MDA) Analizi	21
2.3.3.Serum Üre Nitrojeni ve Kreatinin Ölçümü.....	22

2.4. Böbrek Histopatolojisi.....	22
2.5. İstatistiksel Analizler	22
3.BULGULAR	23
3.1. Üre Düzeyleri	23
3.2. Kreatinin Düzeyleri	24
3.3. MDA Düzeyleri	25
3.4. Western Blot Analizleri	26
3.4.1. OAT-1 Düzeyleri.....	27
3.4.2. OAT-3 Düzeyleri.....	28
3.4.3 OKT-1 Düzeyleri.....	29
3.4.4.OKT-2 Düzeyleri.....	30
3.5. Histopatolojik Bulgular	31
4.SONUÇLAR ve TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİŞ	47

ÖZET

Bitkisel ilaçlar hastalıklarla savaşmak ve vücut fonksiyonları iyileştirmek için bin yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Bu bitkisel ilaçlardaki mevcut polifenoller, genel sağlık iyileştirilmesi için ve belirli bazı patolojik durumlar için tedavi sağlayacak başlıca besin olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada; STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda resveratrolün, böbrek dokusundaki OAT-1, OAT-3, OKT-1 ve OKT-2 proteinlerinin ekspresyonları, MDA düzeyleri, serum üre nitrojen ve kreatinin düzeyleri ve histolojik değişiklikleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, araştırmada 40 adet Wistar ratı (6-8 haftalık) dört gruba ayrıldı. (i) Standart diyetle beslenen grup, kontrol grubunu (K); (ii) Resveratrol (RES, günlük 20mg/kg i.p.) verilen grup, RES grubunu; (iii) Streptozotosin (tek doz STZ, 55 mg/kg i.p.) verilen grup, STZ grubunu; (iv) STZ (tek doz 55mg/kg i.p.) enjekte edildikten sonra; RES (RES, günlük 20mg/kg i.p.) verilen grup, STZ + RES grubunu oluşturdu. Araştırma 8 haftada sonuçlandırıldı.

Bu araştırma, intraperitoneal STZ ile diyabetik nefropati oluşturulan ratlarda resveratrol uygulamasının böbreği iyileştirici ve koruyucu bir etki gösterdiğini bildirmektedir. Resveratrol verilen hayvanlarda serum üre ve kreatinin seviyeleri, böbrek hasarının STZ verilen gruba nispeten belirgin biçimde düştüğünü göstermektedir ($p<0.001$). Böbrek dokusunda MDA seviyesi STZ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Resveratrolün intraperitoneal olarak verildiği deneysel diyabetik ratlarda, OAT-1, OAT-3, OKT-1, OKT-2 proteinlerinin ekspresyon düzeyleri belirgin bir şekilde artmıştır ($p<0.01$). Histopatolojik bulgular, resveratrol tedavisinin, STZ ile oluşturulan böbrek hasarı ve böbrek dokusunda meydana gelen diyabet nedenli birçok patolojik lezyonu hafiflettiğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Deneysel Diyabet, Resveratrol, OAT-1, OAT-3, OKT-1, OKT-2, MDA, Serum Üre Nitrojeni, Kreatinin.

SUMMARY

The Effect of Resveratrol on OAT-1, OAT-3, OCT-1, OCT-2 Protein Expression of Kidney Tissue in Diabetes Induced Rats

Herbal medicines have been used for thousand years to fight diseases and improve body functions. Polyphenols available in these herbal drugs are considered as major nutrients responsible for improving general health and for providing cure for certain specific pathological conditions.

In this study, STZ-induced diabetic rats with resveratrol, was reported on renal tissue OAT-1, OAT-3, OCT-1, and OCT-2 protein expression, MDA levels, serum urea nitrogen, creatinine levels and histologic changes. The male Wistar rats (n =40, 6-8 weeks old) were divided into four groups. (i) The group which received standart a standart diet was assigned as Control group (C); (ii) Resveratrol (RES 20 mg/kg i.p. body weight per day) treated group as (RES); (iii) Streptozotosin (single dose STZ, 55 mg / kg i.p. body weight) treated group as (STZ); (iv) After the injection of STZ (single dose STZ, 55 mg / kg i.p. body weight); resveratrol (RES 20 mg/kg i.p. body weight per day) treated group as (STZ / RES). The research finished in 8 weeks.

In the animals that receive resveratrol the levels of serum urea and creatinine indicating reduced renal injury were significantly lower as compared to the STZ injected group ($p<0.001$). The present study demonstrates that the administration of resveratrol exerts a renal therapeutic and protective effect in a rat model of diabetic nephropathy STZ-provoked by a single intraperitoneal (i.p.) injection of STZ. The renal tissue MDA levels showed a significant increase in STZ-treated rats compared the control rats ($p<0.001$). OAT-1, OAT-3, OCT-1, and OCT-2 protein expression level were significantly up-regulated in rats treated with resveratrol ($p<0.001$). Histopathological findings showed that resveratrol treatment alleviated the STZ-induced kidney damage and several diabetes induced pathological lesions occurring in the kidney tissue .

Keywords: Experimental Diabetes, Resveratrol, OAT-1, OAT-3, OCT-1, OCT-2, MDA, Serum Urea Nitrogen, Creatinine.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Böbrekte Kan Filtrasyonu	5
Şekil 2. Organik Anyon Taşıyıcı 3'ün Şematik Görünümü.	9
Şekil 3. Renal Proksimal Tübüllerde Organik Katyon Taşıyıcıların Şematik Gösterimi	11
Şekil 4. Resveratrol Kaynakları.....	13
Şekil 5. Resveratrolün Moleküler Yapısı	14
Şekil 6. Trans-Resveratrol'ün Biyosentez Yolu	15
Şekil 7. Resveratrolün Sağlığa Faydalı Etkileri.	17
Şekil 8. Serum Üre Değerleri.	23
Şekil 9. Serum Kreatinin Değerleri.	24
Şekil 10. MDA Değerleri.	25
Şekil 11. Böbrek dokusu OAT-1,OAT-3,OKT-1 ve OKT-2 düzeylerini ifade eden Western blot bantları	26
Şekil 12. Böbrek Dokusu OAT-1 Düzeyleri	27
Şekil 13. Böbrek Dokusu OAT-3 Düzeyleri	28
Şekil 14. Böbrek Dokusu OKT-1 Düzeyleri	29
Şekil 15. Böbrek Dokusu OKT-2 Düzeyleri	30
Şekil 16. Gruplarda Böbreğin Histopatolojik Görünümü.....	32

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Deney hayvanlarına verilen standart yemlerin bileşimi	19
Tablo 2. Resveratrol uygulamasının rat böbrek dokusunda morfolojik değişiklikler üzerine etkisi	31

SEMBOLLER LİSTESİ

ACE	: Angiotensin-Converting Enzyme
ATP	: Adenozin Trifosfat
BHT	: Buthilat Hidroksitoluen
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
°C	: Santigrat Derece
cAMP	: cyclic Adenosine Mono-Phosphate
cGMP	: cyclic Guanosine Mono-Phosphate
CoA	: Koenzim A
dk	: Dakika
DMBA	: Dimetil Benzantrasen
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DTT	: Dithiothreitol
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
FÜHADEK	: Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu
HCl	: Hidroklorik asit
HClO₄	: Perklorik Asit
HEPES	: 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	: Insulin-like Growth Factor
KH₂PO₄	: Potasyumbifosfat

kDa	: Kilo Dalton
MDA	: Malondialdehit
µl	: Mikrolitre
ml	: Mililitre
µm	: Mikrometre
mRNA	: Messenger Ribonucleic Acid
N	: Azot
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
NF-κβ	: Nuclear Factor Kappa Beta
nm	: Nanometre
NO	: Nitric Oxide
NSAID	: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs
OAT	: Organik Anyon Taşıyıcılar
OAT- 1	: Organik Anyon Taşıyıcı 1
OAT- 3	: Organik Anyon Taşıyıcı 3
OKT	: Organik Katyonik Taşıyıcılar
OKT -1	: Organik Katyonik Taşıyıcı 1
OKT -2	: Organik Katyonik Taşıyıcı 2
PAS	: Periodik Asit Schiff
p47phox	: NADPH oxidase
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2α	: Prostaglandin F2α
pH	: Power Hydrogen

PMSF	: Fenil Metil Sülfonil Florid
RES	: Resveratrol
SAS	: Statistical Analysis Software
SDS-PAGE	: Sodyum Dodesil Sülfat Poli Akrilamid Jel Elektroforezi
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SLC	: Solute Carrier
SLC 15	: Solute Carrier-15 (Proton-Bağımlı Oligopeptid Taşıyıcılar)
SLC 22	: Solute Carrier-22 (Zwitteriyon Taşıyıcılar)
SLC22 A6	: Organik Katyonik Taşıyıcı 1
SLC22 A8	: Organik Katyonik Taşıyıcı 3
SLC 29	: Solute Carrier-29 (Nükleozid Taşıyıcılar)
SLC 47	: Solute Carrier-47 (Toksin Ekstrüzyonlar)
STZ	: Streptozotosin
TEA	: Tetra-Etilamonyum
TGF-β1	: Transforming Growth Factor -Beta1
UV	: Ultraviyole
V	: Volt

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus, fonksiyonel ve yapısal olarak birçok komplikasyon ile karakterize ciddi bir metabolik bozukluktur. Uzun süreli diyabetle birlikte dokularda insüline karşı duyarsızlık gelişmekte olup, özellikle de retina, nöronlar ve böbrek gibi dokularda bir dizi ciddi negatif etkilerin meydana geldiği bilinmektedir [1]. Diyabet, sadece vücudun çeşitli metabolik yolları üzerine olumsuz etkileriyle değil, çeşitli komplikasyonları ortaya çıkarma eğilimiyle de tanınan bir hastalıktır. Diyabet ve diyabetin komplikasyonları önemli bir halk sağlığı sorunu olarak yer teşkil etmekte ve ciddi rakamlarda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Günümüzde diyabet dünya ölçeğinde epidemik sayılabilecek oranlara ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2009 yılında yaklaşık dünyada 245 milyondan fazla kişinin şeker hastası olduğunu bildirmiştir. Bu sayının önümüzdeki 20 yıl içinde yaklaşık 380 milyona yükselmesi beklenmektedir. Her geçen yıl yaklaşık 7 milyon kişide daha diyabet ortaya çıkmaktadır [2].

Diabetes mellitus etiyolojisi farklı iki hastalıktan oluşur. Nüfusun yaklaşık % 0,5'ini etkilediği bilinen tip 1 (insüline bağımlı olan) diyabet, pankreasta insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu meydana gelir. Kas, yağ doku ve karaciğerde insülin direnci ve bununla birlikte artmış insülin ihtiyacına karşılık yetersiz beta hücresi topluluğu; tip 2 diyabeti oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet sıklığı tip 1 ile karşılaştırıldığında, yaklaşık 10 kat daha yüksek olup; ayrıca modern beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı nedeniyle sürekli artmaktadır. Her iki tipte de tedavi edilmeyen hiperglisemi sonucu önemli organlarda mikrovasküler hasara neden olmakla birlikte, metabolik enerji kaynaklarının kullanım sırası da değişmiştir. İnsülin yokluğunun veya insülin direncinin glukoz metabolizmasına başlıca etkisi, beyin hariç glukozun birçok hücre tarafından alınıp kullanılmasının engellenmesidir. Sonuç olarak kan glukoz konsantrasyonu artar, glukozun kullanımı giderek azalır. Buna karşılık yağların ve proteinlerin kullanımı artar [3,4].

Diyabet ile birlikte zamanla ortaya çıkan sekonder komplikasyonların ortaya çıkışı iki mekanizma ile açıklanabilmektedir. İlk mekanizmada, özellikle iyi kontrol edilmeyen diyabette proteinlerin enzimatik olmayan glikozillenmesinin arttığı ve glikozillenen bu proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikallerin oluştuğu savunulmaktadır. Plazma membran proteinleri ve insülinde bağımsız glukoz alan lens gibi dokuların hücrelerindeki

proteinler uzun süre yüksek konsantrasyonda glukoz ile karşı karşıya kalırsa, glukoz hızla proteinlerin amino gruplarına enzimatik olmayan bir yolla bağlanır. Bunun tipik örneği glikozillenmiş hemoglobindir [5,6]. İkinci mekanizmada, Diabetes mellitusta artan kan glukoz seviyesine paralel olarak insülin bağımsız glukoz alan dokuların hücrelerinde glukoz konsantrasyonunun yükselmiş olduğu ayrıca, bu dokulardaki artmış glukozun fosforile olmadan enzimatik olarak sorbitol üzerinden fruktoza fazla miktarda dönüştüğü ve bunları metabolize etmeye yetecek kadar ilgili enzim olmadığından hücre içinde sorbitol ve fruktozun biriktiği öne sürülmektedir. Sorbitol ve fruktozun aşırı miktarda birikmesiyle meydana gelen osmotik değişimler bu doku ve organların yapısına bağlı olarak patolojik hallerin sebebi sayılmaktadır [5].

Kan şekerinin dikkatli kontrolü diyabet tedavisinde en önemli hedeftir. Diyabetin sistemli kontrolü ile kalp hasarı, göz, böbrek, sinirler ve diğer organlar da dahil olmak üzere kronik hastalıkların uzun vadeli komplikasyonları sınırlanmış olacaktır. Bu tip hasarlar kanda biriken yüksek glukoz konsantrasyonlarından, yani hiperglisemiden kaynaklanmaktadır. Bu durum; örneğin bir şeker aldehit ve bir serbest amino grubu arasında schiff bazı yoğunlaştırılması sonucunda proteinlerin kötü huylu glikolizasyonuna neden olmaktadır. Bu sürecin sonucunda enzimlerin inaktivasyonu ve vital olan bazı membran yapılarının değişimleri söz konusudur. Membranın esnekliğini azaltır ve daha kırılabilir hale gelmesini sağlar [7].

Tip 1 diyabet pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin tahribatına bağlı mutlak insülin eksikliği ile kendini gösteren, komplikasyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Tip 1 diyabet, çocukluk ve adolesan döneminde sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Son yıllarda tip 1 diyabet insidansının artış gösterdiği bildirilmektedir [8].

Tip 2 veya yetişkin başlangıçlı diyabet; insülin direnci, göreceli insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluktur. Beta hücre fonksiyonunda azalma, hiperglisemi ve tip 2 diyabet gelişimi için sadece bir ön koşul olmadığı giderek daha açık hale gelmiştir. Önceleri “insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus“ olarak adlandıran tip 2 diyabetin belirsizliği, diyabetik hiperglisemi ve klinik tanının gerçek başlangıcı arasında ortaya çıkar [9]. Tip 2 diyabetli hastalarda en az 4-7 yıl içinde hastalık teşhis edilmiştir ve tip 2 diyabetli hastaların % 30-50’si kadarında hastalık tanı konmadan kalmıştır [10]. Bu durum diyabetik sorunların devam etmesini sağlamakla birlikte, diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişimine, iş gücü kaybına ve erken ölümlere neden olur. Literatürde

bilinen iki tip diyabet ile ilişkili damar hasarlanması vardır. Bunlardan ilki; retinopati, nefropati ve nöropati diyabete özel mikrovasküler komplikasyonlar ve ikincisi; miyokard enfarktüsü, hipertansiyon ve periferik arter hastalığı aterotrombotik makrovasküler komplikasyonlardır. Birçok çalışma çeşitli diyabet komplikasyonları arasında güçlü bir bağ olduğunu vurgulamaktadır [9-11].

Tübüler taşıyıcı proteinler (SLC) endojen ve ksenobiyotik moleküllerinin hücre alımı ve atılımından sorumlu olan taşıyıcı ailelerinden oluşur. Bunlar; proton-bağımlı oligopeptid taşıyıcı ailesi (SLC15), organik katyon / anyon / zwitteriyon taşıyıcı ailesi (SLC22), nükleozid taşıyıcı (SLC29) ailesi ve diğerleri arasında çoklu ilaç ve toksin taşıyıcı ailesini (SLC47) içerir. Organik anyon taşıyıcıları (OAT) fizyolojik pH'ta küçük anyonları (yaklaşık 150-500 kDa) ve organik bileşiklerin geri emilimi ve atılımını sağlar. Yüksek afiniteli organik katyonik taşıyıcılar (OKT) kas, kalp, böbrek ve fibroblastlar da eksprese edilir. Bunlar öncelikle, böbrek, bağırsak, karaciğer ve plasenta gibi dokularda katyonik ilaçlar ve diğer ksenobiyotiklerin ortadan kaldırılması için görevlidir [12,13].

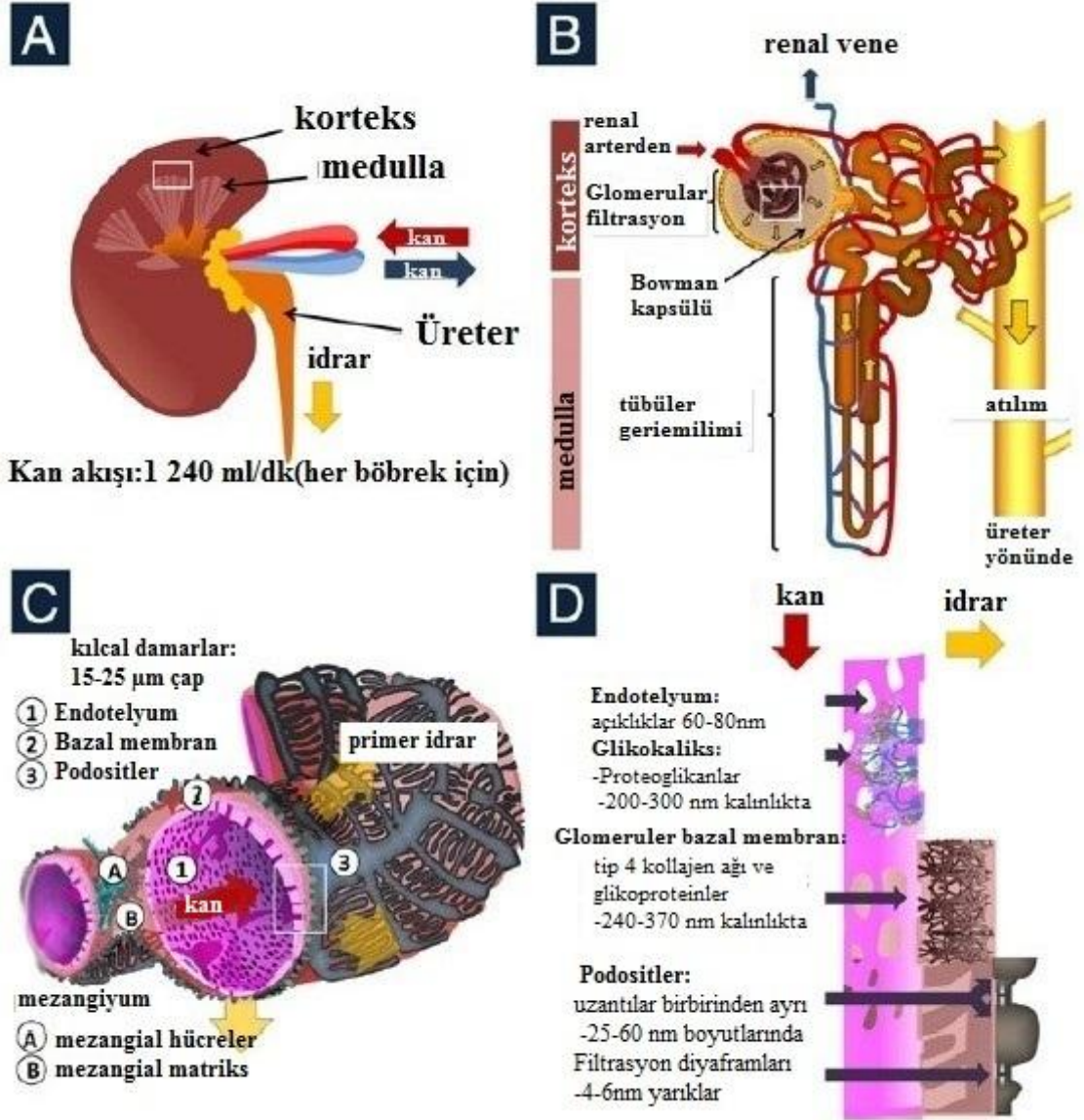
Kimyasal hedefli olarak tasarlanmış tedavilerde çıkan bazı problemler nedeniyle, insan nüfusunu etkileyen çeşitli hastalıklara karşı doğal ürünlerin muhtemel tedavileri için her geçen gün ilgi artmaktadır. Birçok potansiyel bileşik, izole edilip bunlardan bazıları klinik çalışmaların farklı aşamalarında başarıya ulaşmıştır [14].

Resveratrol (3, 4', 5 - trihidroksi-trans-stilben)'ün biyolojik özellikleri bakımından çok geniş bir yelpazeye sahip olduğu bildirilmiştir. Resveratrol ve genel olarak stilbenler yaygın olarak birçok bitkide bulunmaktadır. Ancak yenilebilir bitkilerde oldukça sınırlı olup, üzüm, fıstık ve türevleri, çilek, böğürtlen ve bitter çikolatada bulunmaktadır [15]. Diğer taraftan, doğal resveratrol oligomerler Çin-Japon geleneksel hekimliğinde de kullanılan türleri dahil olmak üzere çeşitli bitki türlerinde bulunmuştur. Resveratrol'un kuvvetli antioksidan aktivitesi de literatürde gösterilmiş olmakla birlikte, kanıtlar bu bileşiğin antiinflamatuvar, antiagregan ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu da göstermiştir. Bu bulgulara dayalı olarak, resveratrol; diabetes mellitus, kanser, nörodejenerasyon ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere, çeşitli patolojilerin tedavisinde terapötik bir ajan olarak cazip bir madde hale gelmiştir. Resveratrol'un yararlı etkilerinin altında yatan mekanizmaları tamamen bilinmemesine rağmen, oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı karaciğer, böbrek ve beyin gibi çeşitli doku ve organları korumak için gösterdiği antioksidan aktivitesi ile esas olarak ilişkilendirilmiştir [15-17].

1.1.Diyabetik Nefropati

Diyabet; nefropati, nöropati ve retinopati gibi birçok komplikasyonla ilişkilidir [18]. Ayrıca kardiyak sorunlar ve erken ölüm riski yüksek diyabetli hastalarda, koroner arter ve periferik arter hastalığı da anlamlı olarak daha yüksek risk altındadır. Diyabetik nefropati, böbrek hastalığı olan diyabetik nüfusun önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak, gelişmekte olan ülkelerde böbrek yetmezliğinin başlıca nedenidir. Kan şekeri ve kan basıncı kontrolü ile ilgili gelişmiş mevcut tedaviler diyabetik nefropati ilerlemesini yavaşlatabilir. Diyabetin böbrekteki en belirgin hasarı proksimal tübüllerin distal kısmında ve henle kulpunun çıkan kolundaki epitelyum hücrelerinde glikojen biriktirmesidir. Böbrek tübüler hücrelerinin glukoz miktarı renal eşiğin üzerine çıkmasıyla glukozu aşırı miktarda absorbe ederler ve glikojen olarak depolayabilirler. Bu nedenle hastalığın son evre böbrek yetmezliğine ilerlemesi durdurulamamaktadır. Diyabet kontrol ediliyor olsa bile hastalık, kronik böbrek hastalığı ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Diyabetli hastaların yaklaşık % 30 kadarında, kronik böbrek hastalığı gelişir ve proteinüri düzeyi böbrek hastalığının son evresine ilerlemesinin güçlü bir habercisidir. Diyabetik nefropati tedavisi için yeni stratejiler ve ek terapötik hedeflerin tanımlanması önemlidir [19-22].

Diyabet üzerine araştırmalar yapan bilim insanları tarafından böbrek hasarı nedenli mekanizmalar üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Mikroalbuminüri, diyabetin sık rastlanan bir komplikasyondur ve uzun belirgin nefropatinin sonraki gelişiminin güçlü bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Tip 1 diyabetli hastaların % 50'sinde ve tip 2 diyabet hastaların % 35'inde, hastalığın başlangıcından itibaren yaklaşık 20 yıl sonra mikroalbuminüri gelişmektedir. Buna ek olarak, her iki grupta da hastaların yaklaşık % 15'ine makroalbuminüri tanısı konulabilir. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetli hastaların % 28'sinde mikroalbuminüri gelişmiş olup, yaklaşık % 7'si 15 yıl sonra takip edildiğinde makroalbuminüri görülmüş olacaktır [22].



Şekil 1. Böbrekte kan filtrasyonu. A. Böbrek, korteks ve medullaya ayrılır. B. Nefron, Yaklaşık bir milyon nefron her bölgede yayılmıştır ve kan filtrasyonundan sorumludur. Kan filtrasyonu glomerüllerde oluşur. Bowman kapsülü tübüller yoluyla taşınımından önce süzüntüyü konsantre halde toplar. Toplayıcı kanal, üretere çıkış için birçok nefrondan idrar toplar. C. Glomerüler kılcallar. Glomerular kılcal damarlar, glomerüler bazal membran, podositler ve yüksek-fenestrallı (açıklık) endotelden oluşur. Mezangiyum yapısal destek sağlar. D. Filtrasyon aparatları, üç ayrı yapı bileşenlerinin birlikte süzüntü üzerinde kalitatif ve kantitatif şekilde görünmektedir. Resimlerin ilk üçünde görülen beyaz kareler, bir sonraki şeklin büyütülmüş bölgesini ifade eder [26. literatürden modifiye edilerek alınmıştır].

Hiperglisemiye, diyabetik nefropatinin birincil başlatıcısı olarak göz önünde bulundurmak önemlidir. Diyabetik nefropati genetik bir bileşeni iki düzeyde tutar: Birincisi nefropati oluşabilen genetik bir arka planın kurulması ve ikincisi (hipergliseminin varlığında) gliseminin artmasıdır [23].

Tip 1 hastalarının sadece % 30 ve tip 2 diyabeti olan hastaların % 35-40 glisemik kontrolüne bakılmaksızın diyabetik nefropati gelişir. Tipik bir hastanın klinik geçmişi ve zaman zaman mikroalbüminüri, yaklaşık 5 yıl süren hiperfiltrasyon belirtileri ile başlar. Glomerüler dönüşüm hızı azalırken; sonraki yaklaşık 20 yıl boyunca, mikroalbüminüri, kademeli olarak daha yüksek proteinüriye dönüşür. Sonuç olarak, hasta en sonunda son (kronik) evre böbrek hastalığına doğru ilerledikçe ağır proteinüri ile böbrek yetmezliğine uğrar. Bununla birlikte, giderek artan sayıda hastaların hala böbrek komplikasyonları olan diyabetik hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve / veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile yoğun insülin tedavisi ve tansiyon düşürmeye yönelik yöntemlerle tedavi edilmiş olmasına rağmen, diyabetik böbrek hastalığı vardır. En başlarda hiperglisemi getirici arter ve glomerüler kılcal damarlar, vazodilatasyona neden olur ve glomerüler filtrasyon artış oranı endotelial azot oksit (NO) sentazın ifadesini artırır. Aşamalı olarak, glomerüler distansiyon, endotel fonksiyon bozukluğu ve hemodinamik değişikliklere neden olur. Glomerüler bazal membran elektrik yükü kaybı ve glomerüler bazal membran kalınlaşması, podosit(viseral epitel hücre) sayısı azalması, mezanjiyal genişleme glomerüler hasar altında yatan başlangıçlar olarak gösterilmiştir. Nefropati, diyabetin en sık görülen komplikasyonlardan biri olduğundan, böbrek hasarının ilerlemesini en aza indirmek veya ortadan kaldıracak tedavi yaklaşımları bulmak için önemlidir. Bu nedenle, hiperglisemiye uzun süre maruz kalma böbrekte çok sayıda damarsal değişiklikleri teşvik edecek moleküler mekanizmaların anlaşılması ile diyabetik böbrek hastalığı için yeni bir bakış açısı sağlanabilir ve yeni tedavi stratejileri belirlenebilir [23-25].

1.2.Organik İyon Taşıyıcıları (SLC22A)

Böbreğin kritik önemli işlevlerinden biri, organik bileşiklerin plazma konsantrasyonlarını modüle edebilmektir. Ayrıca çeşitli ilaçların kandan idrara geçişi ile organik anyon ve katyon taşıyıcılar endojen metabolitlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynar. Tanım olarak; organik anyonlar, bir ya da daha fazla negatif yükü taşıyan

iyonlardır. Organik katyonlar 7,4'lük fizyolojik bir pH'ta, bir ya da birden fazla pozitif yükü taşırlar. Bazıları birey için zehirli olabilecek olan organik anyon ve katyonların atılımı, proksimal tübüllerde bu bileşiklerin aktif atılımı ile sağlanır. Proksimal tübüllerde sıvı organik anyonlar ve katyon konsantrasyonları kan plazmasındaki değeri aşması nedeniyle atılımı “aktif atılım” olarak ifade edilmektedir. Konsantre bir kan-lümen taşınımı, adenosin trifosfat (ATP) formunda bir enerji girişi ile proksimal tübüler hücreleri için gereklidir. Renal proksimal tübüllerde epitel hücreler, çift yönlü madde geçişinde (geri emilim ve atılım) organik iyonların idrar ile atılmasına aracılık ederler. Renal tübüler hücrelerde organik anyon ve katyonların ulaşım aracı çözünen taşıyıcı (SLC) 22A aile üyeleri substratlar etkin transepitelyal atılımında önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Multispesifik organik anyon ve katyon taşıyıcılar OAT-1, OAT-3, OKT-1 ve OKT-2 böbrek bazolateral izoformları klonlanmış ve karakterize edilmiştir [27-30].

Organik anyon ve katyonların atılımı, en az iki adımdan oluşur: Birincisi proksimal tübül hücrelerine kandan bazolateral membran aracılı alımı, lümen (apikal, fırça kenar) zarından lümen içine hücrelerden serbest bırakılmasıyla gerçekleşir. Organik anyonlar için ilk adım (negatif yüklü bileşiklerin alımı arasında içten dışa bir konsantrasyon farkı olduğundan, muhtemelen içinde negatif membran potansiyeli bulunmasından kaynaklanarak) yüklere zıt olarak zor bir şekilde oluşur. İkinci adımda, fırça kenarlı membran genelinde negatif iç / dış pozitif elektrik potansiyel farkı ile yönlendirilerek, enerjik açıdan kendiliğinden olmaktadır [27].

1.2.1.Organik Anyon Taşıyıcıları

Organik anyon taşıyıcıları (OAT); oluşan metabolitler, toksinler ve bu tür β -laktamantibiyotikler, antiviral, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID), diüretikler ve geniş bir çeşitlilikle klinik ilaçlar gibi zor taşınan substratları taşıdığı görülmüştür. OAT ailesinin bugüne kadar, lokalizasyonu, ifade düzeyi ve substrat özgüllüğü birbirinden farklı olan on üyesi (OAT1-10) tespit edilmiştir. Böbrekte tübüler epitel hücrelerin apikal ve bazolateral zarlarında lokalize olan organik anyon taşıyıcıları; ilaçlar, toksinler ve endojen bileşikler içeren organik anyonların tübüler taşınımından sorumludur. Fonksiyonel faaliyetleri, membranda taşımacılığı, dokuya özgül ifadesi, SLC22A taşıyıcıların transkripsiyonunda, özellikle SLC22A6/OAT-1 ve SLC22A8/OAT-3 arasında yer alan düzenleyici mekanizmaları

üzerinde yapılan araştırmalar, büyük ölçüde bu taşıyıcıların fizyolojik ve farmakolojik rollerini anlamamız adına gerçekleştirilmiştir [28, 31, 32].

1.2.1.1.Organik Anyon Taşıyıcı-1 ve Organik Anyon Taşıyıcı -3

Organik Anyon Taşıyıcı-1 (OAT-1), renal proksimal tübüler hücre membranında bazolateral ağırlıklı olarak eksprese edilmekte olup, ayrıca serebral korteks, hipokampus ve koroid pleksusta düşük seviyelerde bulunur. Organik Anyon Taşıyıcı-3 (OAT-3) renal proksimal tübüler hücrelerin bazolateral membranında ve koroid pleksusun apikal membranında yüksek miktarda ifade edilir [32].

OAT-1 ve OAT-3 mRNA seviye düzeylerinin böbrek korteksinde diğer organik iyon taşıyıcılardan çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Organik iyonların tübüler atılımı, nefron proksimal tübülde oluşan çok etkili bir olay olup, normalde ya bazolateral ve / veya apikal membranda aktif bir işlemdir. OAT-1 tarafından taşınan substratlar cAMP, cGMP, folat, endoksil sülfat, birçok antiviral ajanlar (asiklovir, sidofovir, zidovudin), birçok antibiyotik (benzilpenisilin, cephalaridine, tetrasiklin), metotreksat, birçok diüretikler (asetazolamid, bumetanid, etakrinik asit, furosemid), ağır metal şelatörleri, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID: asetilsalisilat, indometazin, salisilat), ve okratoksin-A içerir. OAT-1 aynı zamanda civa tiyol konjugatların ve muhtemelen diğer metallerin taşımacılığında önemli bir rol oynar. OAT-1'in aksine, OAT-3'ün sülfat ve glukuronit steroid konjugatları taşıma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Endoksil sülfat aynı zamanda OAT-3 substratıdır. OAT-1 ve OAT-3 arasında substrat özgüllüğü yaygın olarak örtüşür. OAT-3 karakterizasyonu OAT-1 kadar kapsamlı değildir. Bununla birlikte, cAMP, glutarat, metotreksat, PGE₂, PGF₂ α , salisilat, taurokolik asit, üre, zidovudin, ve valasiklovir taşınması OAT-3'te gösterilmiştir. Son olarak, OAT-3'ün insanlarda üratın geri emiliminin bazolateral membran adımına aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu sonuçlar, OAT-1 ve OAT-3 dolaşımı çeşitli ilaçların tübüler emiliminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle, çeşitli ilaçların renal eliminasyonunun arkasındaki mekanizmanın aydınlatılması için, bu taşıyıcıların substrat özgüllüklerinin karakterize edilmesi önemli bir konumdadır [31-36].

Böbrekte; OAT-1 ve OAT-3, genelde idrarın eliminasyonu için apikal zarı takip eden proksimal hücrelerin içinde bazolateral membrana organik anyonları taşıırken tersiyer bir ulaşım mekanizması kullanır. Tübüler atılım bir elektrokimyasal gradienti ile

kolaylaştırılmış taşıma mekanizması olarak ortaya çıkabilir. Bu tersiyer ulaşım mekanizması sayesinde, $\text{Na}^+ / \text{K}^+\text{ATPaz}$ içe doğru yönelip (kan-hücre) Na^+ eğiliminde tutar [32].

Şekil 2.Organik anyon taşıyıcı 3 (OAT3) şematik görünümü. Diğer OAT'lere benzer şekilde, OAT3 hücreler arası N ve C terminallerinin varsayılan 12 transmembran heliks vardır. Heliks 1 ve 2 arasındaki uzun ekstraselüler kıvrımlar azot-bağlı glikozilasyonlar taşır ve heliks 6 ve 7 C terminali arasındaki uzun hücreler arası kıvrımlarda birkaç protein kinaz fosforilasyon birliği siteleri barındırmaktadır. OAT3 için burada gösterildiği gibi, korunan pozitif yük kalıntıları (lizin, arjinin) sarmal 8 ve 11 de mevcuttur ve birlikte heliks 7 ve 8'de hidrofobik kalıntıları (fenilalanin, tirozin, triptofan) sahip organik anyon tanıma ve taşımaya katılmaktadırlar[27. literatürden modifiye edilerek alınmıştır].

Son zamanlarda yapılan arařtırmalarda; OAT-3 proteini bulunmayan fareler fizyolojik olarak normal olmasına raėmen, beklenmedik bir řekilde dűřuk kan basıncı geliřimi keřfedilmiřtir. Ancak OAT-1 ve ilgili organik katyon tařıyıcıların yoksunluėu için bu geçerli deėildir. OAT-3 bulunmayan farelerde, organik anyon atılımının belirli kusurları dıřında diėer taraftan makroskobik olarak normal olmakla birlikte bűbrek fonksiyonlarını sűrdűrűrler. Kollektif olarak bu bulgulara gűre endojen bir bileřiėin űzellikle OAT-3 tarafından tařındıėını ve űnemli űlűde, azalmıř kan basıncına yol açan transfer kaybı ile tansiyon dűzenlenmesinde rol oynadıėı ayrıca diėer OAT veya OKT proteinleri ile baėlantılı olmadıėı dűřűnűlmektedir. Kan basıncının dűzenlenmesine katkısı olan birçok

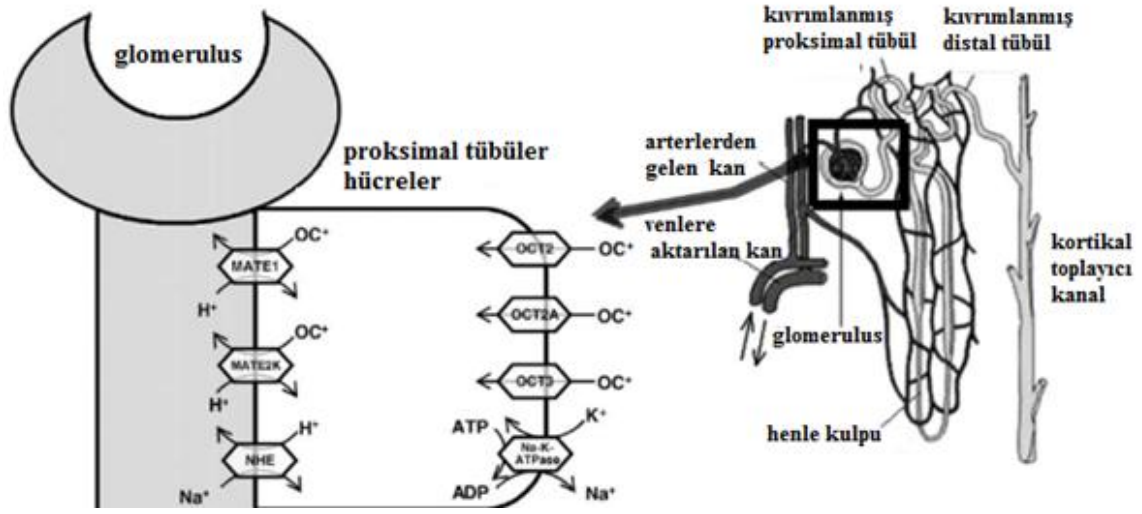
faktör arasında belki de en önemlisi, renal yoldan aracılı mekanizmalar açısından, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi ve Na^+ dengesidir. Ancak, OAT-3 proteini bulunmayan farelerde düşük kan basıncı azalmış plazma renin veya aldosteron veya böbreklerden Na^+ tutmasının azalması nedeniyle değildir. OAT-3 proteinlerinin ekspresyonuna engel olan ilaçlar hipertansiyonun tedavisinde yararlı olabilir [37, 38].

1.2.2.Organik Katyon Taşıyıcıları

Yüksek afiniteli katyonik taşıyıcılar kas, kalp, böbrek, fibroblastlar da eksprese edilir. Renal tübüllerdeki, organik katyon taşıyıcıları guanidin, kolin, N1-metilnikotinamid, nörotransmitter monoaminler (dopamin, epinefrin ve histamin), katyonik ilaçlar (tetraetilamonyum, simetidin, prokainamid ve kinidin) ve toksinler gibi endojen organik katyonların geri emilimi ve / veya atılımında fizyolojik ve farmakolojik olarak rol oynarlar. İnsanlarda tetraetilamonyumların yanı sıra açıl karnitinlerin taşınmasından OKT-1 ve OKT-2 sorumludur [29, 39].

1.2.2.1. Organik Katyon Taşıyıcı-1 ve Organik Katyon Taşıyıcı-2

SLC22A1-2 (OKT-1-2) prokainamid, desipramin, klonidin, araC, simetidin, nikotin, quinidin, verapamil, kortikosteron, dopamin, epinefrin, 5- hidroksitriptamin ve amantadin gibi birçok katyonik ilacın taşınımından sorumludur. İnsanlarda, OKT-1 esas olarak karaciğerde ifade edilip, aynı zamanda kalp, iskelet kası, böbrek, plasenta ve ince bağırsakta bulunur. Kemirgenlerde OKT-1 karaciğer, böbrek ve ince bağırsakta yüksek miktarda bulunmaktadır. OKT-1 birçok katyonik ilaçların atılımı görevini üstlenmiştir [40,41].



Şekil 3. Renal proksimal túbüllerde organik katyon taşıyıcıların şematik gösterimi. OC⁺, organik katyon; α -KG, α -ketoglutarate; NHE, sodyum/proton değiştirici. Oklar her bir taşıyıcı yoluyla substratlar ve iyon hareket yönünü gösterir[29. literatürden modifiye edilerek alınmıştır].

557 amino asitten oluşan ve yaklaşık 63 kDa moleküler ağırlığa sahip OKT-2, organik katyonların ve pH-bağımlı, bir multispesifik, çift yönlü bir taşıyıcıdır. OKT-2 başta böbrek, kalp, ve karaciğer olmak üzere, plasenta, timus, adrenal bezler, sinir, koroid plexus, akciğer gibi birçok dokuda eksprese edilir. Diğer SLC üyelerinin işlevi gibi; OKT-2, aynı zamanda tetra-etilamonyum (TEA), verapamil, pirilamin gibi b-laktam antibiyotikleri ve birçok ksenobiotiklerin böbrekten atılımını sağlamaktadır. OKT-2 renal proksimal túbüllerin bazolateral membranda lokalizedir [42]. OKT-1 (karnitin afiniteli taşıyıcı) mitokondriyal membran üzerinde karnitin ve ağilkarnitin esterlerinin atılımında görev aldığı tespit edilmiştir. Diğer araştırmacılar kalp kapakçıklarının lamina fibrozada ve *in situ* hibridizasyon ile sıçan kalbinde intermusküler arteriollerde, miyokard OKT-2 mRNA'ları ile karşılaşmışlardır. İnsan ventrikül örnekleri daha yüksek OKT2 göstermiştir ve öncelikle endotel hücrelerinde lokalize olmuştur. Kalpte yüksek miktarda üretilen OKT-2, miyokard enerji üretimi ve β -oksidasyonu desteklemede kilit rol oynamaktadır [39].

1.3.Resveratrol

Bitkisel ilaçlar hastalıklarla savaşmak ve vücut fonksiyonları iyileştirmek için bin yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Bu bitkisel ilaçlardaki mevcut polifenoller, genel sağlık iyileştirilmesi için ve belirli bazı patolojik durumlar için tedavi sağlayacak başlıca besin olarak kabul edilmektedir [43].

Resveratrol, ağırlıklı olarak üzüm, fıstık, çilek, zerdeçal, fıstık, böğürtlen ve baklagiller gibi üzüm dışında diğer birkaç bitki türünde tespit edilmiştir. Doğal kaynaklara ek olarak bu bileşik, son zamanlarda hap şeklinde kullanılabilir hale gelmiştir ve bir diyet ilavesi olarak tavsiye edilmektedir. Ayrıca resveratrol; antidiyabetik, kalbi koruyucu, antioksidan, yaşlanma geciktirici, antikanser ve antienflamatuar, immünomodülatör etkilerde dahil olmak üzere birçok biyolojik etkileri ve insan hastalıkları adına geniş bir dizi tedavi uygulamasında kabul edilen, metabolik düzenleyici faaliyetleri olan stilben tipi bir aromatik fitoaleksindir [43-45]. Son zamanlarda, kemirgenlerde yapılan birçok araştırmada diyabet gibi ciddi metabolik bozuklukların tedavisi ve / veya metabolik sendromu önlemek amacıyla resveratrolün potansiyel kullanımı yeni umut verici bir perspektif açmıştır [45].

1.3.1.Resveratrolün Önemini Arttıran Tarihi Araştırmalar ve Bulunduğu Bitkisel Kaynaklar

Resveratrol ilk olarak “beyaz çöpleme (*Veratrum grandiflorum*)” bitkisinin köklerinden 1940'ta izole edildi. O zamandan beri üzüm, dut ve fıstık da dahil olmak üzere yaklaşık 70 bitki türünde bulundu. Resveratrol bir polifenol olup; tohumlarda sentezlenen yaralanmalara, UV radyasyonuna ve mantar enfeksiyonlarına karşı bir cevap olarak sentezlenen bir fitoalleksindir. Resveratrol, bölgesel adı “Kojokon” olan *Polygonum cuspidatum* ‘da kurutulmuş köklerinin aktif bileşeni olarak 1963 yılında tespit edilmiş olup, süpüratif dermatit, bel soğukluğu, favus (bir tür fungal kellik) ve hiperlipidemiye karşı geleneksel asya tıp alanında kullanılmıştır. Üzümde (*Vitis vinifera*) ilk defa 1976 yılında ve daha sonra şarapta ise ilk defa 1992 yılında tespit edilmiştir [14, 45-47].



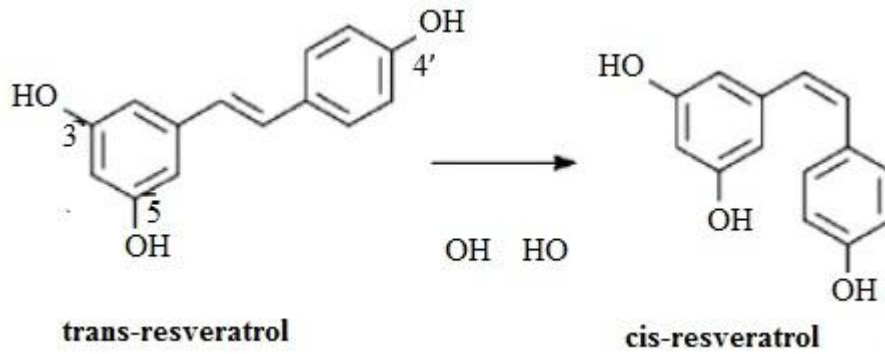
Şekil 4.Resveratrol Kaynakları [14. literatürden modifiye edilerek alınmıştır].

1.3.1.1.Fransız Paradoksu

Renaud ve De Lorgeril (1992) kardiyovasküler hastalık ve diyet alımı ile ölüm arasındaki ilişkiyi doğrulayan bir çalışma yayınlamıştır [15]. Epidemiyolojik çalışmalar kırmızı şarap tüketimi arasında ters bir korelasyon ortaya çıkarmıştır ve kardiyovasküler hastalık, genellikle "Fransız Paradoksu olarak bilinen bir olgu insidansı", diğer bir ifadeyle diyetlerinde doymuş yağ oranı geleneksel olarak yüksek olmasına rağmen, Fransa'da kalp krizi insidansının Avrupa'nın geri kalanına oranla yaklaşık % 40 daha düşük olduğu gerçeğidir [15,47]. Araştırmacılar; bunun nedeninin resveratrolün kırmızı şarapta bulunan aktif madde kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten de resveratrol, vasorelaksasyon, endoteli sağlamlaştırıcı, damar koruyucu özellikleri olup; ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu engelleyici, trombosit agregasyonunu durdurucu ve östrojenik eylemleri başlatıcı, iskemik-reperfüzyona karşı savunma mekanizmaları da dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemi korumaktadır [43,45].

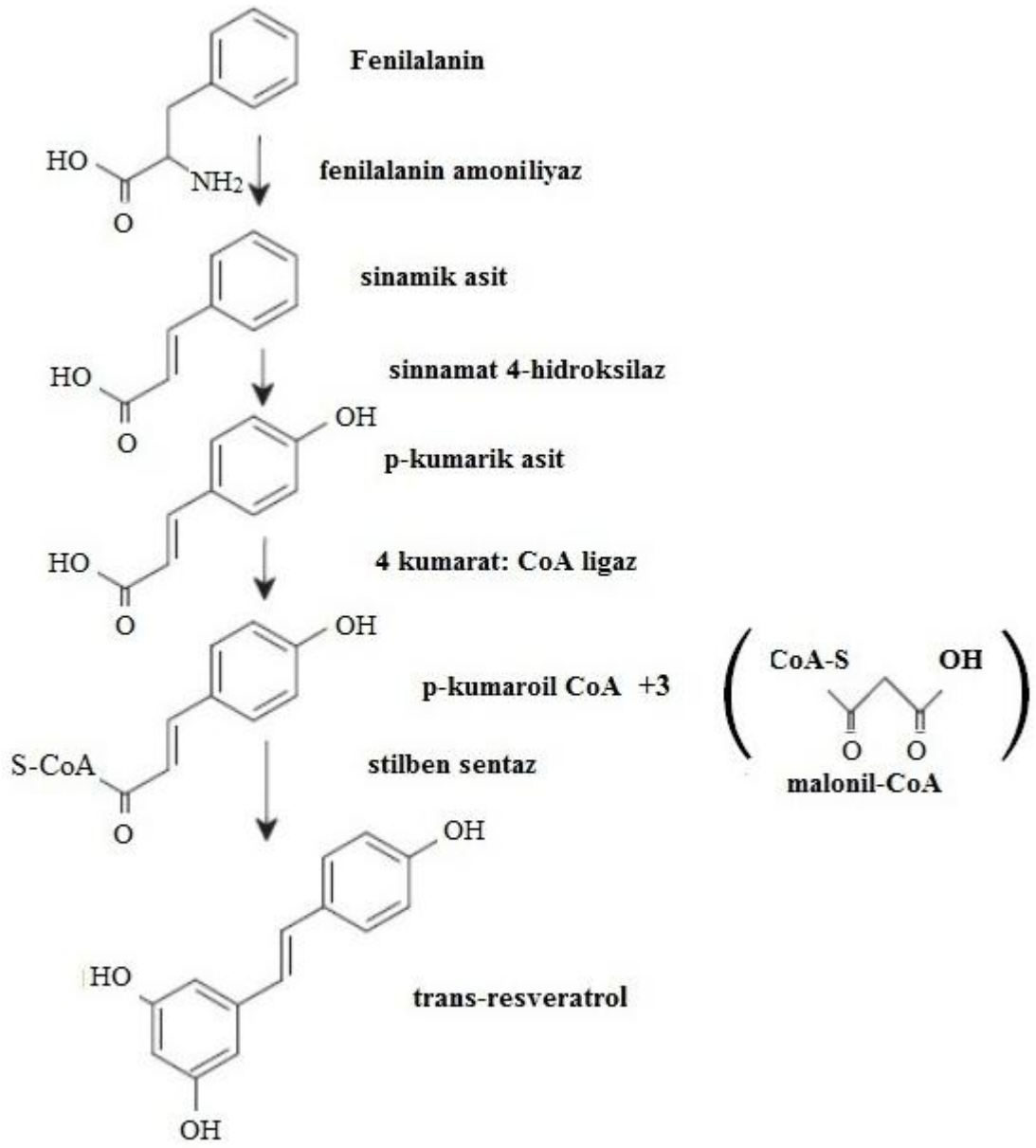
1.3.2. Resveratrolün Moleküler ve Fizikokimyasal Özellikleri

Resveratrol'ün moleküler formülü $C_{14}H_{12}O_3$, moleküler ağırlığı $228,25 \text{ gr.mol}^{-1}$ ve 253 ile $255 \text{ }^{\circ}\text{C}$ arasında bir erime noktasına sahip olan katı, kirli beyaz toz şeklinde bir maddedir. Resveratrol; etanol, DMSO ve yağda çözülebilen bir bileşiktir. Resveratrol cis-(Z) ve trans-(E) olan iki yapısal izomer olarak mevcuttur. Trans izomeri biyolojik olarak cis izomerinden daha aktiftir. Cis-resveratrolün ise kararsız olduğu bildirilmiştir ve bu nedenle, ticari olarak mevcut değildir [47].



Şekil 5. Resveratrolün moleküler yapısı[47. literatürden modifiye edilerek alınmıştır].

Resveratrol, çoğunluğu fenolik bir bileşen olarak, fenilalaninden sentezlenir. Sentez aşamalarına fenilalanin amonyum liyaz, koenzim A ligaz ve stilben sentaz olmak üzere üç anahtar enzim katılmaktadırlar. Bu enzimlerin biyosentezi stres tarafından uyarılarak elde edilebilir. Resveratrolün biyotik veya abiyotik strese maruz kaldıktan sonra üzüm tarafından sentezlenen fitoalleksin olduğu bilinmektedir. Üzümde resveratrol varlığı strese maruz kalmanın derecesine bağlıdır [15].



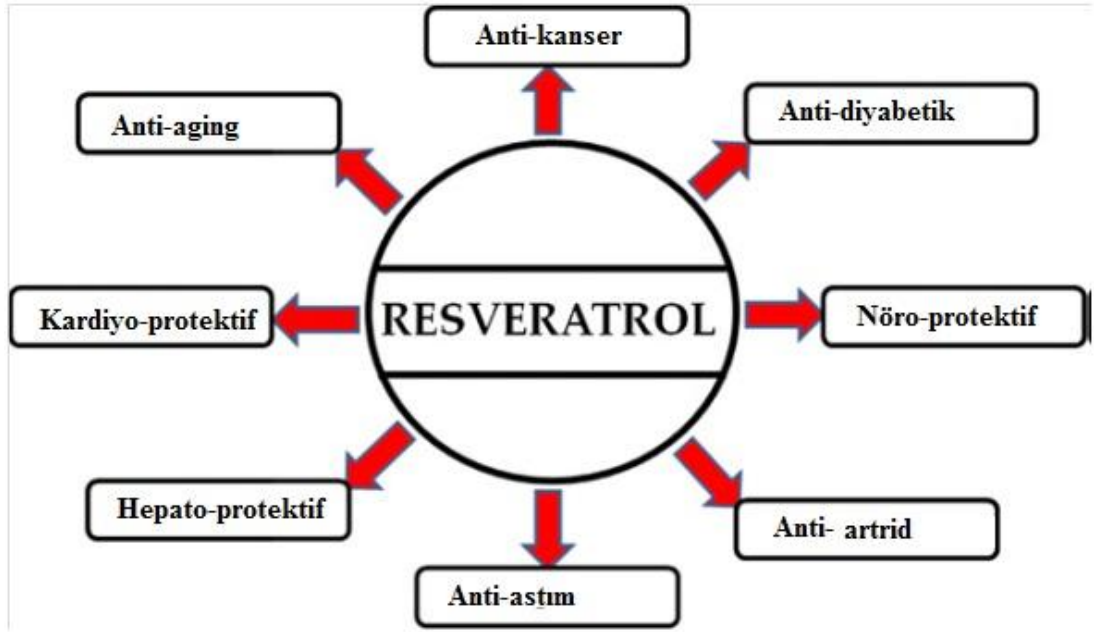
Şekil 6.Trans-Resveratrol'ün Biyosentez Yolu [15. literatürden modifiye edilerek alınmıştır].

1.3.3. Resveratrolün Terapatik Etkileri

Hastalık etkeni başlamadan önce ya da hastalık etkeni bulunan deney hayvanlarında çeşitli hastalık modellerinde resveratrolün koruyucu ve iyileştirici etkiye sahip olduğu defalarca gösterilmiştir [48].

Resveratrol; antioksidan, antienflamatuar, antikanser ve immünomodüler fonksiyonları ile canlılara hizmet etmektedir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri yanında resveratrol, tümör gelişiminin çeşitli aşamalarında dikkate değer bir inhibitör bir potansiyel sergiler. Resveratrol'ün yararlı etkilerinin bir dizi kalp-damar sağlığı üzerinde sahip olduğu gösterilmiştir. Resveratrol kanser oluşumu, gelişim ve ilerlemesini her üç aşamada kansere karşı kimyasal önleyici bir aktiviteye sahiptir. Resveratrolün antitümör aktivitesi ilk olarak deney hayvanlarında kanserojenlere bağlı kanser gelişimi insidansını azaltma kabiliyeti ile ortaya çıktı. Daha sonra resveratrolün; karsinogenezin multijenik sürecinde birkaç farklı aşamada tümör gelişimini engelleyebileceği sayısız etkiler yarattığı gösterilmiştir. Bu hedefler kinazlar, steroid hormon reseptörleri, reaktif oksijen türleri, ribonükleotid redüktaz ve DNA polimerazları içerir. Resveratrol hücre siklusunun S/G2 faz geçişinde durmasına neden olur ve bu tür; lösemi, kolon, meme, prostat ve yemek borusu hücreleri gibi insan tümör hücre hatları, birçok farklılaşma ve apoptozisi uyarma yeteneğine sahiptir. Resveratrol, aynı zamanda ribonükleotid redüktazın etkin bir inhibitörü olarak tespit edilmiştir. Ribonükleotid redüktaz, yani *de novo* DNA sentezinin oran-sınırlayıcı aşamasına karşılık gelen deoksiribonükleosit trifosfatların içine ribonükleotidlerin indirgenmesini katalize eder. Kanser gelişimi için tüm bu hedeflerin önemi iyi bilinmektedir ve bu nedenle resveratrol kanseri önlemek için katkıda bulunabilir [47, 49, 50].

In vivo ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen verilere göre, çeşitli biyolojik aktiviteler ile ilgili bir hastalık önleyici ajan olarak; resveratrol hakkında literatürde kapsamlı bir şekilde yaşam kalitesinin artırılması ve ömrün uzamasından bahsedilmektedir. Resveratrol'ün yaşlanma karşıtı antikarsinojenik ve immünostimulan etkileri insülin benzeri yolların baskılanmasına neden olan fosfoinositid 3-kinaz inhibisyonu ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir [49, 51]. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda resveratrolün peroksinitritinin güçlü bir temizleyicisi ve peroksinitritin zararlı etkilerinden *in vitro* tübüler epitel hücreleri korumakta olduğu tespit edilmiştir [51].



Şekil 7.Resveratrolün sağlığa faydalı etkileri. Antikanser ve kardiyo-koruyucu etkileri ilk resveratrolün biyolojik etkileri bildirilmiştir. Pek çok yaşa bağlı hastalıkların ömrünün uzaması anti-aging maddesi olarak resveratrolün bilinmesi için bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte anti-diyabetik, analjezik, anti-artrit, anti-aşım ve immünite geliştirme etkileri resveratrolün bazı şu anda bildirilen biyolojik etkileri vardır [43. literatürden modifiye edilerek alınmıştır].

1.3.4. Kullanılan Resveratrol Dozunun Önemi ve Limitleri

Resveratrol nispeten belirli dozlarda kanser hücrelerini yok eder. Örneğin, 100-1000 mg / kg dozda apoptozis ile kanser hücrelerinin ölümüne neden olur [52]. Yapılan deneysel bir araştırmada hiperkolesterolemik tavşanlara 60 gün için verilen trans-resveratrol yüksek dozda aterosklerotik lezyonları arttırırken, resveratrol düşük dozlarda koruyucu etki göstermiştir. Birçok mevcut çalışma yüksek dozda resveratrolün biyolojik sisteme olumsuz etki oluşturduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada resveratrolün potansiyel toksisitesini değerlendirmek için, sıçanlarda gavaj ile günde 0, 300, 1000 ve 3000 mg/kg vücut ağırlığı trans-resveratrol 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Yan etkilerin çoğunun günlük kilogram vücut ağırlığı başına 3000 mg uygulanan sıçanlarda olduğu belirtilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda resveratrolün düşük dozda antioksidan etki yaparken, yüksek dozda prooksidan etki yaptığı düşünülmektedir. [52, 53].

Yukarıda bahsi geçen bütün bu bilgilerin ışığında bu tez çalışmasının amacı, deneysel diyabetik ratlarda resveratrolün;

1. Böbrek dokusunda OAT-1, OAT-3, OKT-1, OKT-2 proteinlerinin ekspresyonları üzerine etkilerini,
2. Serum üre nitrojeni ve kreatinin değerleri üzerine etkilerini,
3. Lipit peroksidasyonu (MDA) üzerine etkilerini,
4. Histolojik değişiklikler üzerine etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışma; diyabet hastalığının seyrinde ortaya çıkabilecek çeşitli metabolik değişimler ve bunların olası mekanizmalarıyla ilgili bilinen verilere katkıda bulunacak ve mevcut literatürde çalışılmamış bulguların elde edilmesi sayesinde bilgi birikimini artıracaktır. Ayrıca, diyabetik bireylerin yaşam tarzlarında yapabilecekleri modifikasyonların, hastalıklarının seyrine yapabileceği muhtemel katkıların ortaya konulması sayesinde hastaların yaşam kalitesi artacak, sekonder komplikasyonlardan korunmada başarı sağlanabilecek ve bu sayede toplumsal refaha katkıda bulunulabilecektir.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Hayvan Materyali

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) onayı alındıktan sonra (Tarih:13.10.2011, Toplantı: 2011/9, Karar No:118), çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yürütüldü.

Deneylerde kullanılan Wistar albino cinsi ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edildi. Ratlar, 22 ± 2 °C sıcaklıkta, $\%55\pm 5$ nispi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Ratlara verilen standart yemlerin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo1. Deney hayvanlarına verilen standart yemlerin bileşimi

Diyetlerin Bileşimi (gr/kg)	
İçerikler	Normal Diyet
Kazein	200.0
Nişasta	615.0
Sükroz	-
Mısır yağı	80.0
Sığır içyağı	-
Selüloz	50.0
Vitamin-Mineral Karışımı *	50.0
DL-Metiyonin	3.0
Kolin Klorit	2.0

*Vitamin-Mineral karışımı 1 kg Başına şunları içerir: Trans retinil asetat, 1,8 mg; Vitamin D-3, 0,025 mg; Alfa- α - tokoferol asetat, 12,5 mg; Meladiyon (meladiyon sodyum bisülfat-vitamin K3), 1,1 mg; Riboflavin, 4,4mg;Tiyamin (tiyamin mono nitrat), 1,1mg; Vitamin B 6, 2,2mg; Niasin, 35mg; Kalsiyum pantotenat, 10mg; Vitamin B 12, 0,02mg; Folik asit, 0,55 mg; D-biyoti n, 0,1mg; Manganez (manganez oksit), 40mg; Demir (demir sülfat), 12,5mg Çinko (çinko oksit), 25 mg; Bakır (bakır sülfat), 3,5mg Potasyum (potasyum iyodür), 0,3 mg; Selenyum (sodyum selenit), 0,15 mg; Kolin klorit, 175mg .

2.2 Araştırma Grupları

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının bulunduğu ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saat karanlıkta takip edildi. Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 200 gr (180-220 gr) olan, 6-8 yaşta haftalık toplam 40 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Bu amaçla, ratlar her grupta 10 hayvan bulunacak şekilde 4 gruba ayrıldı. (i) Standart diyetle beslenen kontrol grubunu(K), (ii) Resveratrol (RES, 20mg/kg i.p. [54]) RES, (iii) Streptozotosin (STZ, 55 mg/kg i.p. [54]) (STZ), (iv) STZ (55mg/kg i.p.) enjekte edildikten sonra; RES (RES, 20mg/kg i.p. [54]) verilen grup STZ+RES grubunu oluşturdu. Araştırma 8 haftada sonuçlandırıldı.

Streptozotin (STZ) (Sigma, St. Louis, MO), 55 mg/kg olacak şekilde 0,1 M fosfat-sitrat tamponunda (PH; 4,5) çözündürülerek intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. 1 hafta sonra kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçüm sonucu açlık kan glukozu 140 mg/dl'yi geçen ratlar diyabetik olarak kabul edildiler. Deneklerin açlık kan glukoz düzeylerini saptamak için kan örneklerini, 12 saatlik açlık sonrasında sabah 9.00 ile 10.00 arasında alındı.

Mevcut laboratuvar şartlarında, deneysel diyabet oluşumunun kaçınıcı günlerde meydana geldiği gözlemlenerek deneysel uygulama başlatıldı. Çalışmanın başlangıcından ve her hafta düzenli bir şekilde hayvanların kuyruk veninden kan şekeri düzeyleri kaydedildi. Kandaki glukoz konsantrasyonu (ACCU-check Active) ,glukometre cihazı kullanılarak ölçüldü. 8 haftalık çalışma sonrasında hayvanlar etik yönergelere uygun biçimde dekapite edilerek hedef dokular elde edildi.

2.3. Laboratuvar Analizleri

2.3.1. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü

Böbrek dokusu 1:10 (w/v)' luk soğuk hipotonik tampon [10 mM HEPES (pH 7.8), 10 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, and 0.1 mM phenylmethylsulfonyl-fluoride (PMSF)] içinde homojenize edildi. Doku homojenatlarına % 10'luk Nonidet P-40 (NP-40) çözeltisinden 80 µl ilave edildi ve karışım 14.000 g'de 2 dakika süre ile santrifüj edildi. Süpernatantlar yeni tüplere alındı. Pellet, 40 µl %10'luk NP-40 ilaveli soğuk hipotonik tamponun [10 mM HEPES (pH 7.8), 10 mM KCl, 2 mM MgCl₂,

1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, and 0.1 mM fenilmetilsülfonil-fülorid (PMSF)] 500 µl'si ile bir kez yıkandı. Daha sonra 200 µl tampon [50 mM HEPES (pH 7.8), 50 mM KCl, 300 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.1 mM PMSF,% 20 gliserol] içerisinde yeniden süspanse edildi ve 14.800 g'de 5 dakika boyunca santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen süpernatant yeni tüplere alındı [55]. Protein konsantrasyonu Lowry prosedürüne uygun şekilde protein ölçüm kiti kullanılarak (Sigma, St. Luis, MO, USA) ölçüldü. Süpernatantlara, % 2'lik β-merkaptetanol içeren sodyum dodecyl sülfat-poliakrilamid jel (SDS-PAGE) elektroforezi tamponu eklendi. SDS-PAGE jel içinde eşit miktarlarda (50 µg) protein, elektroforez için kullanıldı [56]. Arkasından nitrosellülöz membranlara (Schleicher and Schuell Inc, Keene, NH, USA) aktarıldı. Nitrosellülöz membranlar PBS içinde 5 dakika süreyle 2 kez yıkandı ve % 1'lik sığır serum albümini içerisinde primer antikor uygulamasından önce 1 saat bekletildi. Primer antikor [anti OAT-1, OAT-3, OKT-1, OKT-2; Santa Cruz Biotechnology Inc, CA, USA] % 0.05 Tween-20 içeren aynı tampon içinde 1:1000 oranında dilüe edildi. Nitrosellülöz membran gece boyunca 4°C'de primer antikorları ile inkübe edildi. Blotlar yıkandı ve sekonder antikor [horseradish peroksidaz-conjugated goat anti mouse IgG (Abcam, Cambridge, UK)] ile inkübe edildi. Spesifik bağlanma, diaminobenzidin ve H₂O₂ substratları kullanılarak tespit edildi. Protein yükleme β-aktin antikoruna (A5316; Sigma) karşı monoklonal bir mouse antikor kullanılarak kontrol edildi. Protein düzeyleri bir görüntü analiz sistemi (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) ile dansitometrik olarak analiz edildi.

2.3.2. Malondialdehit (MDA) Analizi

Doku lipid peroksidasyonu; malondialdehit (MDA) seviyeleri, Karatepe'den [57] değiştirilerek yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile(HPLC, Shimadzu, Tokyo, Japan) analiz edildi.

HPLC için Doku Homojenizasyonu

- Her deney grubunda 150'şer mg böbrek dokusu alındı.
- Üzerine 450 µl deiyonize su ve 50 µl buthilat hidroksitoluen(BHT) eklenerek cam homojenizatörde doku parçalandı.
- 0,5 M'lık HClO₄'den 500 µl ilave edilerek proteinler çöktürüldü.
- Karışım 4500 devir/dakika hızla soğutmalı santrifüjde 5 dakika boyunca santrifüjlendi.
- Süpernatant kısımlar dikkatlice alınarak HPLC viallerine dizildi.

- Tüm işlemlerde homojenantlar ve kimyasallar ışıktan korundu ve soğuk zincire riayet edildi.

HPLC’de MDA Analizi

- Hareketli faz olarak 30 mM KH₂PO₄-metanol (% 82,5-17,5; PH 2,4) kullanıldı.
- 250 nm’de İnertsil 5 µ C-18(15 cm x 4,5 mm) kolonu kullanıldı.
- Akış hızı 1 mL/dakika olarak belirlendi.
- MDA için geri kazanım %98,8 olarak bulundu.

2.3.3.Serum Üre Nitrojeni ve Kreatinin Ölçümü

Kan örnekleri 3000 g’de 10 dk süreyle santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum üre nitrojeni ve kreatinini biyokimyasal analizör ile (Olympus AU-660, Japonya) ölçüldü.

2.4. Böbrek Histopatolojisi

Her bir deney hayvanından alınacak olan sol böbrekler histopatolojik inceleme için %20’lik nötral tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edilecek, dokular daha sonra parafin bloklara gömülecek 5µm’lik kesitler halinde kesilerek hematoksilin-eosin ve PAS (Periodik Asit Schiff) boyası ile boyanacaktır. Böbrek dokusu bazal membran kalınlaşması, nodüler glomeruloskleroz, diffüz mezengial skleroz ve kronik inflamasyon açısından incelenecektir. Skorlama - =normal, + = hafif (<%25), ++ =orta (%25-50 arası), +++ = şiddetli (>%50) olarak değerlendirilecektir.

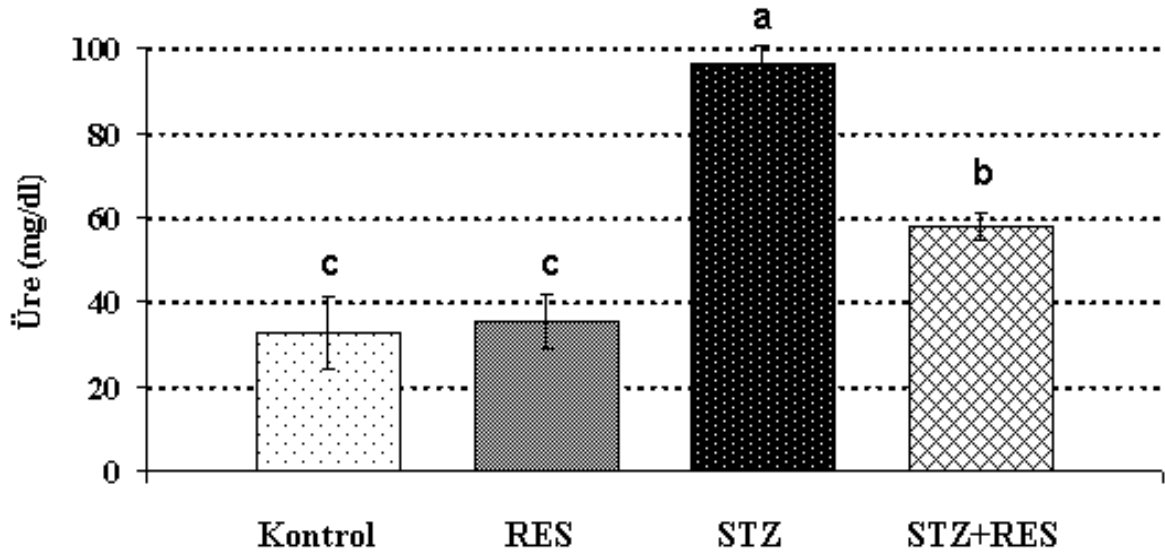
2.5. İstatistiksel Analizler

Veriler gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak için SAS [58] paket programında bulunan PROC GLM prosedürü kullanılarak analiz edildi. Grup içi farklılıklar da Fisher post hoc testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık P < 0,05 olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

3.1. Üre Düzeyleri

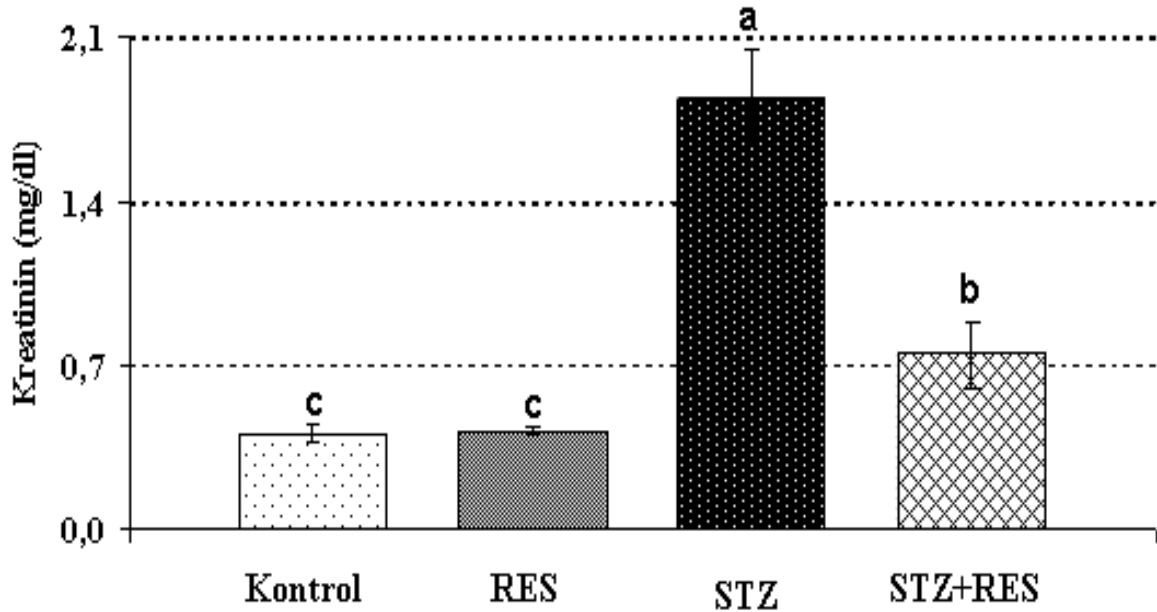
Serum üre düzeyleri incelendiğinde şekil 8’de görüldüğü gibi gruplar arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplar içi farklılığa bakıldığında ise STZ grubunun (96.4 ± 4.1 mg/dl), kontrol grubuna (32.6 ± 8.4 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). STZ grubu ile karşılaştırıldığında STZ+RES grubu (57.9 ± 3.5 mg/dl) üre düzeyleri önemli bir düşüş göstermiştir ($p<0.001$). Kontrol grubu ile resveratrol grubu (35.3 ± 6.2 mg/dl) arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). STZ+RES grubunda üre değerleri STZ grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, kontrol ve RES grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).



Şekil 8. Serum üre düzeyleri [a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.001$)]

3.2. Kreatinin Düzeyleri

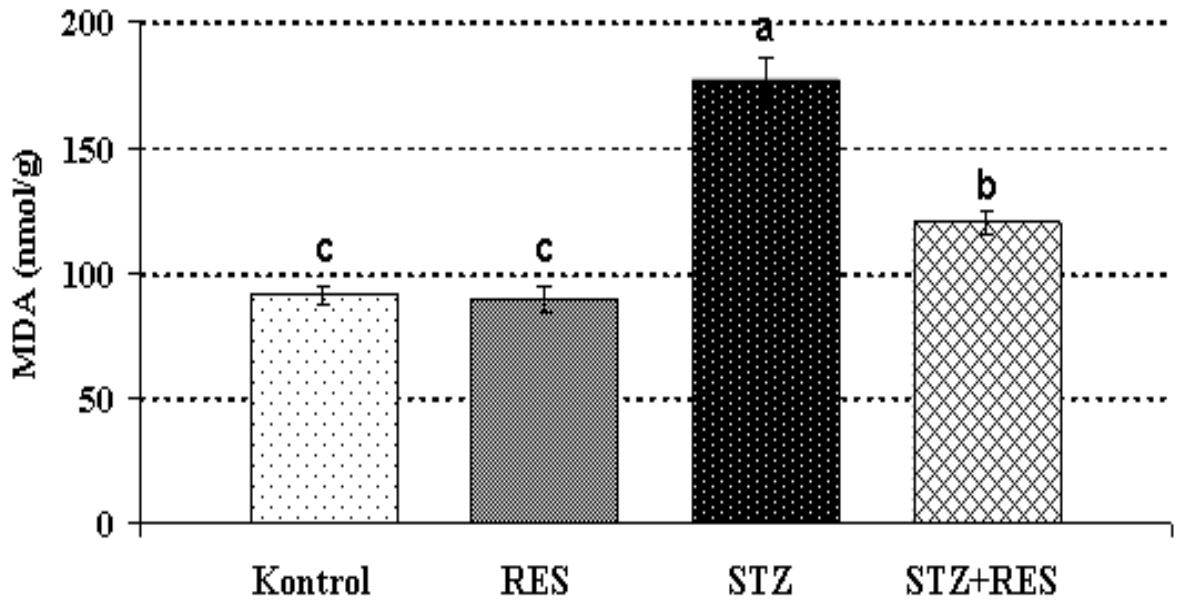
Serum kreatinin düzeyleri incelendiğinde şekil 9’da görüldüğü gibi gruplar arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplar içi farklılığa bakıldığında ise STZ grubunun (1.84 ± 0.21 mg/dl), kontrol grubuna (0.41 ± 0.04 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). STZ grubu ile karşılaştırıldığında STZ + RES grubu (0.75 ± 0.14 mg/dl) kreatinin düzeyleri önemli bir düşüş göstermiştir ($p<0.001$). Kontrol grubu ile RES grubu (0.42 ± 0.02 mg/dl) arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). STZ+RES grubunda kreatinin değerleri STZ grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, kontrol ve RES grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).



Şekil 9. Serum kreatinin düzeyleri [a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.001$)]

3.3. MDA Düzeyleri

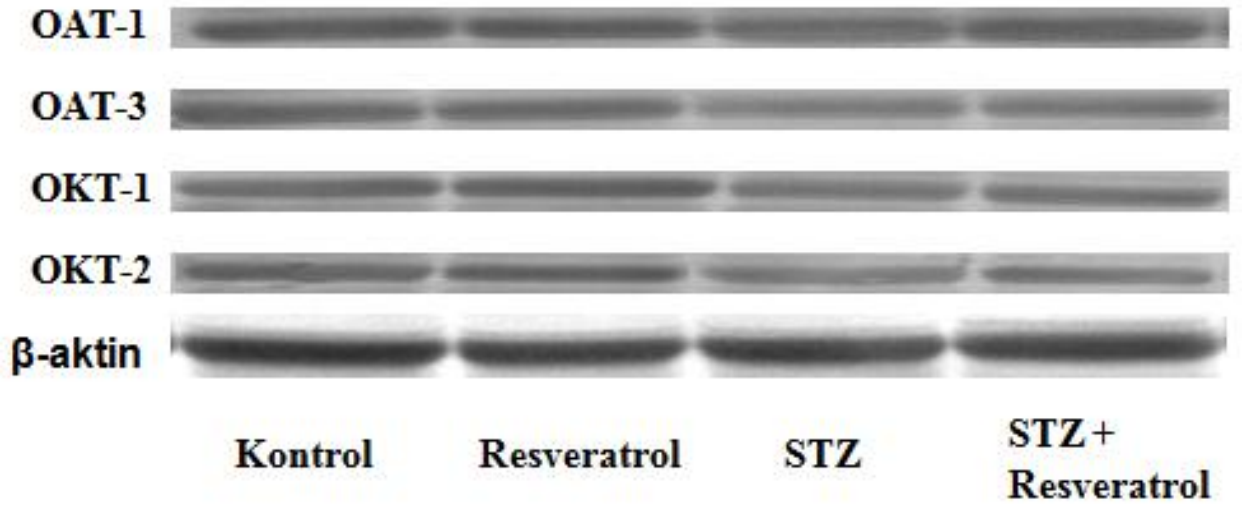
Böbrek dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde şekil 10’da görüldüğü gibi gruplar arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplar içi farklılığa bakıldığında ise STZ grubunun (176.3 ± 10.1 nmol/g), kontrol grubuna (91.2 ± 3.6 nmol/g) göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). STZ grubu ile karşılaştırıldığında STZ+RES grubu (120.1 ± 4.3 nmol/g) MDA düzeyleri önemli bir düşüş göstermiştir ($p<0.001$). Kontrol grubu ile RES grubu (89.4 ± 5.2 nmol/g) arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). STZ+RES grubunda MDA değerleri STZ grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, kontrol ve RES grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).



Şekil 10. Böbrek dokusu MDA düzeyleri [a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p<0.001$)]

3.4. Western Blot Analizleri

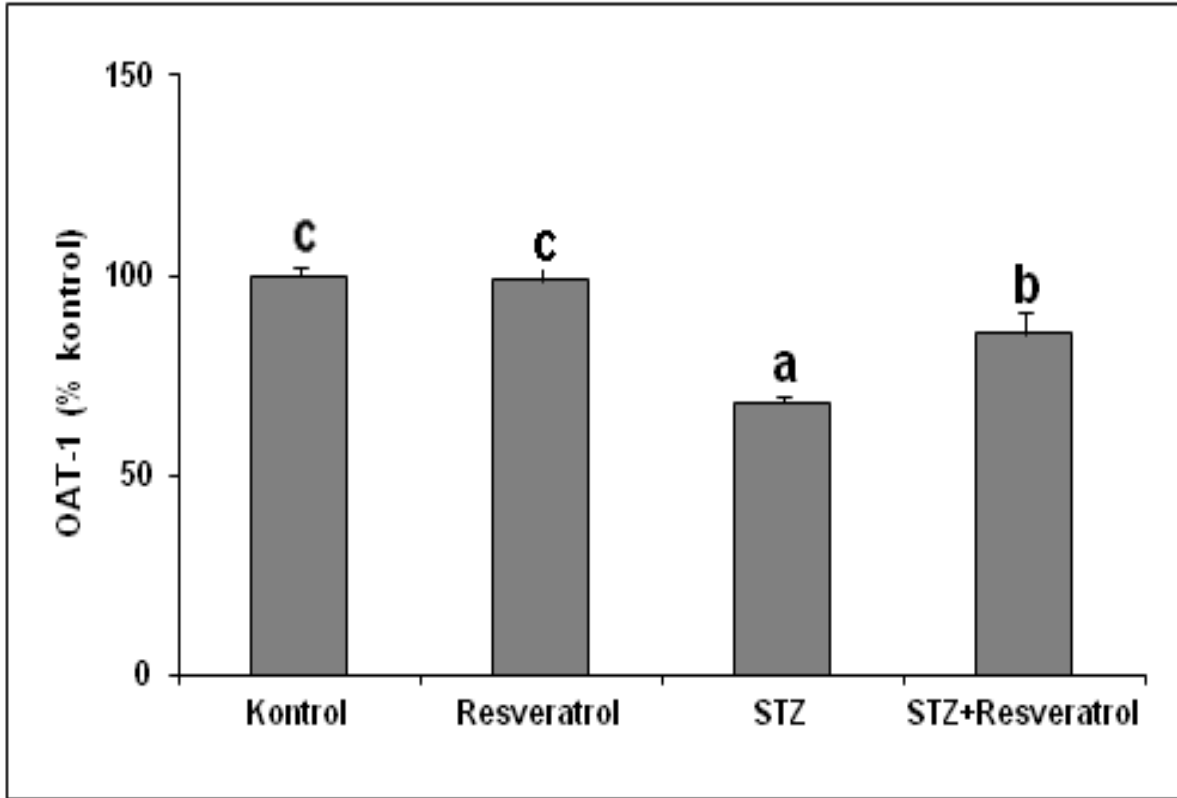
Bu çalışmada; böbrek dokusu OAT-1, OAT-3, OKT-1 ve OKT-2 düzeyleri Western blot yöntemiyle analiz edilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre ratların böbrek dokusu OAT-1, OAT-3, OKT-1 ve OKT-2 düzeylerini ifade eden Western blot bantları şekil 11’de gösterilmiştir. Ayrıca nitrösellülöz membranlarda görüntülenen bu bantların rölatif yoğunlukları hesaplanarak mukayeseli barlar oluşturulmuştur.



Şekil 11. Böbrek dokusu OAT-1, OAT-3, OKT-1 ve OKT-2 düzeylerini ifade eden Western blot bantları

3.4.1. OAT-1 Düzeyleri

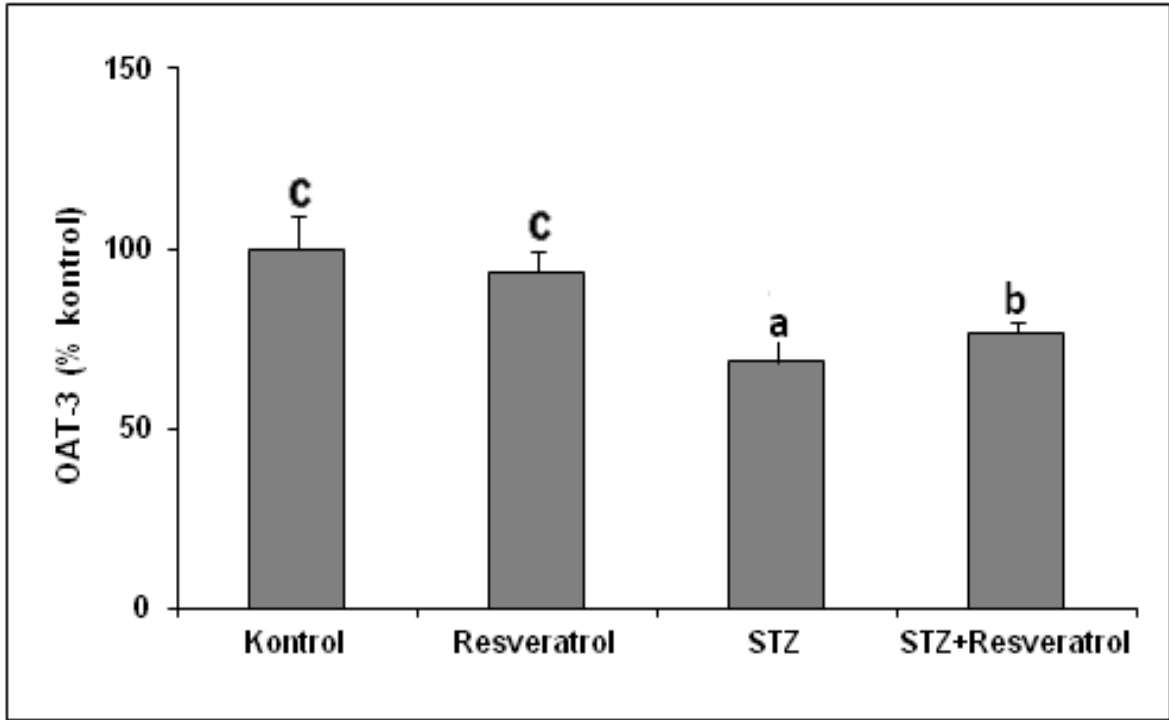
Böbrek OAT-1 düzeyleri şekil 12’de gösterilmiştir. OAT-1 düzeyleri bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.01$). STZ grubu OAT-1 düzeyi, kontrol grubuna göre azalmıştır ($p < 0.01$). STZ grubu ile karşılaştırıldığında STZ + RES grubu OAT-1 düzeyinde anlamlı bir artış tespit edildi ($p < 0.01$). Kontrol grubu ile RES grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).



Şekil 12. Böbrek dokusu OAT-1 düzeyleri [a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.01$)]

3.4.2. OAT-3 Düzeyleri

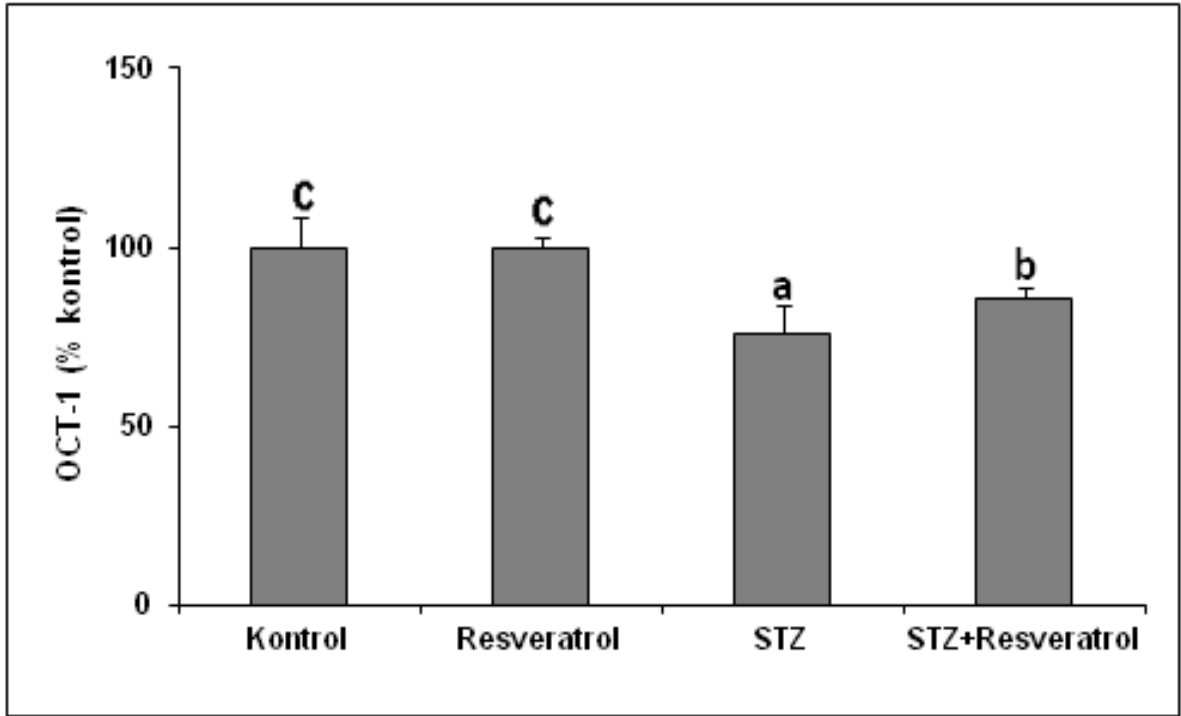
Böbrek OAT-3 düzeyleri şekil 13’de gösterilmiştir. OAT-3 düzeyleri bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.01$). STZ grubu OAT-3 düzeyi, kontrol grubuna göre azalmıştır ($p < 0.01$). STZ grubu ile karşılaştırıldığında STZ + RES grubu OAT-3 düzeyinde anlamlı bir artış tespit edildi ($p < 0.01$). Kontrol grubu ile RES grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).



Şekil 13. Böbrek dokusu OAT-3 düzeyleri [a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.01$)]

3.4.3 OKT-1

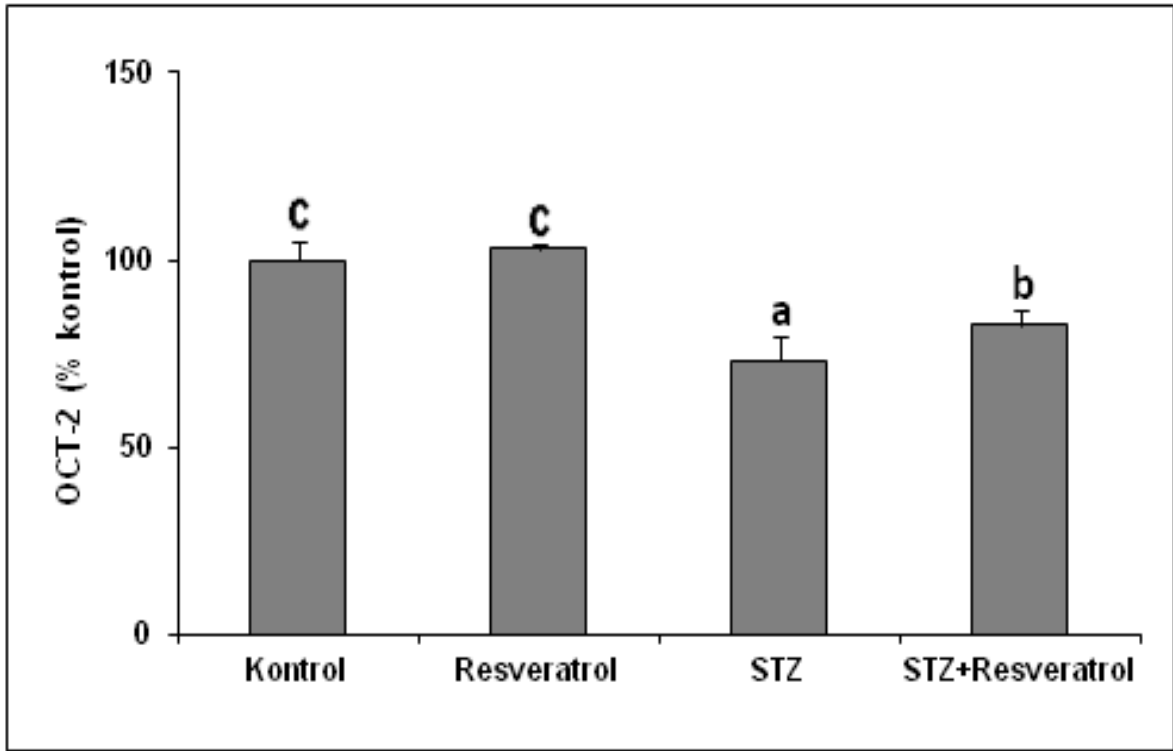
Böbrek OKT-1 düzeyleri şekil 14’te gösterilmiştir. OKT-1 düzeyleri bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.01$). STZ grubu OKT-1 düzeyi, kontrol grubuna göre azalmıştır ($p < 0.01$). STZ grubu ile karşılaştırıldığında STZ + RES grubu OKT-1 düzeyinde anlamlı bir artış tespit edildi ($p < 0.01$). Kontrol grubu ile RES grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).



Şekil 14. Böbrek dokusu OKT-1 düzeyleri [a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.01$)]

3.4.4.OKT-2

Böbrek OKT-2 düzeyleri şekil 15’te gösterilmiştir. OKT-2 düzeyleri bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.01$). STZ grubu OKT-2 düzeyi, kontrol grubuna göre azalmıştır ($p < 0.01$). STZ grubu ile karşılaştırıldığında STZ + RES grubu OKT-2 düzeyinde anlamlı bir artış tespit edildi ($p < 0.01$). Kontrol grubu ile RES grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).



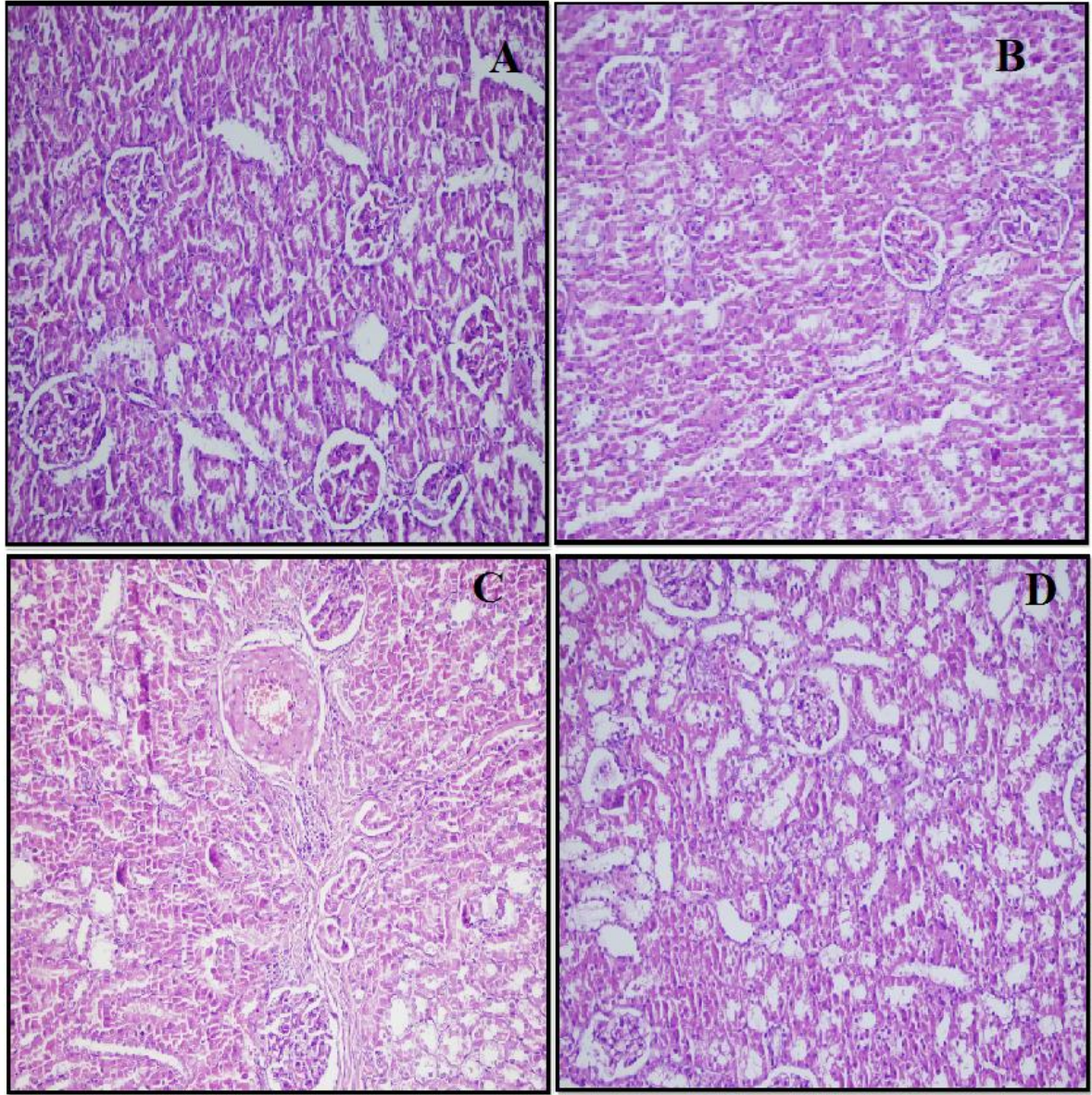
Şekil 15. Böbrek dokusu OKT-2 düzeyleri [a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.01$)]

3.5. Histopatolojik Bulgular

Kontrol ve resveratrol grubundaki ratlardan alınan böbreklerde herhangi bir patoloji gözlenmedi. Buna karşılık, STZ verilen grupta korteks ve dış medullada orta şiddette bazal membran kalınlaşması, hafif şiddete nodüler glomeruloskleroz, orta şiddetli derecede diffüz mezengial skleroz ve orta şiddetli kronik inflamasyon gözlemlendi. RES + STZ grubunda ise STZ'nin indüklediği histopatolojik değişikliklerin şiddetinin azaldığı görüldü (Tablo 2, Şekil 16).

Tablo 2. Resveratrol uygulamasının rat böbrek dokusunda morfolojik değişiklikler üzerine etkisi (n=10)

Gruplar				
Morfolojik Değerlendirme	Kontrol	RES	STZ	STZ+RES
Bazal Membran Kalınlaşması	-	-	++	+
Nodüler Glomeruloskleroz	-	-	+	-
Diffüz Mezengial Skleroz	-	-	++	-
Kronik İnflamasyon	-	-	++	+
- : Yok, + (Hafif) : < % 25, ++ (Orta) : % 25-50 arası, +++ (Şiddetli) : % 50'den fazla				



Şekil 16. Gruplarda böbreğin histopatolojik görünümü [A:Kontrol grubu, normal histoloji; B:Resveratrol grubu, normal histoloji; C:STZ grubu, Bazal Membran Kalınlaşması, Nodüler Glomeruloskleroz, Diffüz Mezengial Skleroz, Kronik İnflamasyon; D: STZ+RES grubu, tübülus epitel hücrelerinde hafif derecede bazal membran kalınlaşması ve kronik inflamasyon (H&E, x200)]

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Bu araştırma, STZ ile diyabetik nefropati oluşturulan ratlarda resveratrol uygulamasının böbreği iyileştirici ve koruyucu bir etki gösterdiğini bildirmektedir. Resveratrol verilen hayvanlarda serum üre ve kreatinin seviyeleri, böbrek hasarının STZ verilen gruba nispeten belirgin biçimde düştüğünü göstermektedir. Böbrek dokusunda MDA seviyesi STZ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Resveratrolün intraperitoneal olarak verildiği deneysel diyabetik ratlarda, OAT-1, OAT-3, OKT-1 ve OKT-2 proteinlerinin ekspresyon düzeyleri belirgin bir şekilde artmıştır. Histopatolojik bulgular, resveratrol tedavisinin, STZ ile oluşturulan böbrek hasarı ve böbrek dokusunda meydana gelen diyabet nedenli birçok patolojik lezyonu hafiflettiğini ortaya çıkarmıştır.

Diabetes mellitus; mikrovasküler patoloji ile karakterize ciddi kronik komplikasyonlar ile seyreden genellikle sinir sistemi, böbrek ve retina gibi organ ve dokuları etkileyen bir hastalık tablosudur [59]. Diyabetli hastalarda artmış morbidite ve mortalite çoğunlukla bu hastalığın komplikasyonları olarak atfedilir. Kronik hiperglisemi, mevcut dokuların yapısal değişikliklere teşvik etmektedir. İnsüline bağımlı diyabet genellikle 25 yaşından küçük kişilerde ve ağırlıklı olarak 15 yaşından önce görülür. Tip-1 diyabette insülin yetersizliği vardır [60, 61]. Diyabet vakalarının %80'ini oluşturan tip 2 diyabetin toplumumuzdaki sıklığının %2-5 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bilhassa yaşam şekli büyük ölçüde değişime uğramış endüstrileşmekte ve gelişmekte olan ülkelerde tip 2 diyabetin insidansı artmaktadır [62]. Diyabet ile ilgili mevcut tedaviler diyet, egzersiz, çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisi olarak sayılabilir [63]. Yapılan araştırmalarda deneysel diyabet oluşturmada STZ uygulanması ile kan glukozu düzeyinde artış ve insülin düzeylerinde bir azalma meydana geldiği bilinmektedir. Ayrıca STZ enjeksiyonunun sıçanlarda diyabet oluşturmakla beraber böbrek hasarı gelişimi ve vücutta kilo kaybına neden olabileceği yapılan araştırmalarla bildirilmiştir [64,65].

Diyabetik nefropati; böbrek hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik ortam içinde suprafizyolojik glukoz; ileri glikasyon ürünlerinin oluşumu ve serbest radikallerin mitokondriyal üretimine katılır ve bunun sonucu olarak, hücre ölümü ile renal fonksiyon bozukluğuna neden olur. Diyabetik sıçanlarda yüksek glukoz kayıplarını

önlemek için renal proksimal tübülünde artmış glukoz Emilimi adaptif bir durumdur. Ancak kontrolsüz diyabet, hiperglisemi oluşumuna neden olur. Oksidatif stres diyabetik nefropati gelişiminde önemli bir rol oynar [66-68]. Diyabetik nefropati; glomeruler bazal membran kalınlaşması, mesanjiyal hücrelerin genişlemesi glomerüler hipertrofi ve podosit hücre kaybı, tübüler bazal membran genişlemesi, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve damar sertliği ile karakterize edilen bir hastalıktır [67].

Resveratrol antioksidan, anti-inflamatuar, antikanserojen ve kalbi koruyucu faaliyetleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkilere sahiptir. Son zamanlarda, resveratrol uygulanan STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda plazma glukoz düzeyi düşük bulunmuştur. Bu nedenle diyabet gibi ciddi metabolik bozuklukların tedavisinde resveratrolün potansiyel kullanımı umut verici bir perspektif olmuştur [69]. Resveratrol STZ-diyabetik sıçanlarda meydana gelen oksidatif stresi azaltabilen ve antioksidatif aktiviteye sahip olan doğal bir polifenoldür [70]. Chen ve arkadaşlarının [66] yaptığı bir araştırmada, resveratrol kullanılmadan 2 ay önce sıçanlarda STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuştur. Daha sonra resveratrol uygulanan sıçanlarda mikro albüminürinin azaldığı ve resveratrol tedavisi ile diyabetik sıçanlarda glomerüler hipertrofinin engellendiği belirtilmiştir. Ayrıca resveratrol, artan glomerüler bazal membran kalınlığını normalize etmiş ve diyabetik sıçanların glomerülerinde nefrin ifadesi artmıştır. Daha önceki çalışmalarda, resveratrolün mikroalbüminüriyi azalttığı ortaya konmuştur. Su ve arkadaşlarının [71] yaptıkları bir araştırmada STZ-nikotinamid ile indüklenmiş diyabetli sıçanlara 0,5 mg / kg vücut ağırlığı olarak resveratrol tedavisi uygulanmış ve bunun ile birlikte kan glukoz düzeylerinin % 14, 3± 3,3 oranında azalması ile sonuçlanmıştır. Ayrıca plazma insülin düzeylerinde % 20 ile % 40 oranında azalmaya neden olduğu ortaya çıkmıştır. Palsamy ve Subramanian'ın [72] yaptıkları araştırmada streptozotosin-nikotinamid kaynaklı diyabetik nefropati ile hiperglisemi aracılı oksidatif strese karşı resveratrolün böbreğe koruyucu etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu araştırma bulgularımızla paralellik teşkil etmektedir. Chi ve arkadaşlarının [70] yaptıkları bir araştırmada resveratrolün doza bağımlı olarak normal ve diyabetik sıçanlarda plazma glukoz seviyesini düşürdüğünü belirtmişlerdir. Benzer şekilde, resveratrolün pankreastan insülin salınım yeteneğinin normal ve diyabetik ratlarda insülin salınımını uyardığı tespit edilmiş ve plazma kan şekerini düşürücü etkiye sahip olmasının nedeni olarak insüline bağımlı ve insülininden bağımsız mekanizmaların aracılık ettiği düşünülmektedir.

Polifenollerin koruyucu etkisini ortaya koyan bir araştırmada şahin K. ve arkadaşları [73] sisplatin ile nefrotoksisite oluşturulmuş ratlarda; yeşil çayda bulunan bir polifenol olan epigallokateşin-3-gallat'ın tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme görüldüğü, ayrıca serum kreatinin ve üre-N seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir. Resveratrol karaciğerde hızlı metaboilize olan bir kimyasal olduğı için genelde intraperitoneal uygulama yolu kullanılır. Resveratrolün oral biyoyararlanımı hızlı ve geniş metabolizması ve çeşitli metabolitlerin oluşumu nedeniyle neredeyse sıfıra yakındır. Do amaral ve arkadaşlarının [74] yaptıkları çalışmada, resveratrol tek doz gavaj ile uygulamışlardır. Ancak yaptıkları bu uygulamada resveratrolün böbreğı koruyucu etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Crowell ve arkadaşlarının [52] yaptığı bir araştırmada 28 gün boyunca sıçanlara oral yolla uygulanan kilogram vücut ağırlığı başına 3000 mg resveratrol, serum kan üre nitrojeni, kreatinin düzeyleri (dişilerde istatistiksel olarak anlamlı) ve böbrek ağırlıkları artmış, brüt renal patolojik değişiklikler ve böbreklerde histopatolojik değişiklikler artmış ve nefrotoksisite ile sonuçlanmıştır. İntraperitoneal olarak uygulanan resveratrolün koruyucu etkisi son araştırmalarda doğrulandığından genelde araştırmacılar tarafından bu uygulama şekli tercih edilmiştir [74]. Bu nedenlerle araştırmamızda resveratrol uygulama yöntemi intraperitoneal olarak tercih edilmiştir. Yapılan başka bir araştırmada resveratrol tedavisinin; lipid peroksidasyonunu azalttığını, idrar fonksiyonlarında iyileşme olup (üre atılımı, kreatinin, Na ve K düzeyleri), renal tübüler nekroz ve parietal hücre hiperplazisinde azalma görüldüğü ve tübüler dejenerasyonun zayıfladığı belirtilmiştir [75]. Bu araştırma sonuçları bulgularımızı desteklemektedir. İskemi / reperfüzyon oluşturulan sıçanlara resveratrol uygulanan bir araştırmada medulla bölgesinde nekrotik alanların (özellikle proksimal tübüller nekrozu) ve topaklanmanın azaldığı görülmüştür. Giovanni ve arkadaşlarının [76] yaptığı bu araştırmada resveratrolün nitrik oksit bağımlı mekanizma yoluyla renal iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını ifade etmişlerdir. Sener ve arkadaşları [77] ile Chander ve Chopra'nın [78] yaptıkları araştırmalarda araştırmacılar deney hayvanlarına iskemi ve iskemiye izleyen reperfüzyondan önceki döneminde resveratrol uyguladıklarında, kreatinin ve üre klirensinin belirgin bir şekilde düzelme göstermesi ile birlikte kan üre nitrojeninde (BUN) azalma görüldüğünü belirtmişlerdir.

Oksidatif stres sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikallerine bağılı olarak oluşan lipid peroksidasyonunun; kanser, aterosklerotik kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve toksik hücre hasarlarında patogeneze den sorumlu olduğı bilinmektedir [79]. Oksidatif stres,

birçok kronik hastalığın etiyopatogenezi ve yaşlanma süreci ile ilgili önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir. Lipid oksidasyon kaynaklı serbest radikaller tarafından meydana gelen bir yan ürün olan Malondialdehit (MDA) yüksek derecede toksiktir. İlk kez glokomlu bir hastanın gözyaşında tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada; MDA konsantrasyonunun diyabetli hastalarda büyük ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres ve MDA; diyabetin her iki tipinde de artmış olup, ancak tip 2 diyabetlerde tip 1'e göre daha fazla arttığı tahmin edilmektedir. Diyabetin yol açtığı oksidatif stres, diyabetik komplikasyonların gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Bu nedenle antioksidan kaynaklı tedaviler diyabete karşı hedef organları koruyabilmektedir [80-84]. Resveratrol tedavisi; peroksinitrit ve serbest radikallerin azalma düzeyleri, lipid peroksidasyonu ve ilişkili hasar azalması görülmesi için olası bir nedendir [85]. Kumar ve arkadaşlarının [86] yaptığı bir araştırmada; resveratrol tedavisi ile diyabetik ratlarda MDA düzeyi belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Deneysel olarak iskemi / reperfüzyon, gentamisine oluşturulan nefrotoksisite ve siklosporin nefrotoksisite modellerine uygulanan resveratrolün, böbrekte gerçekleşen olumsuz değişiklikler ile hücre zarının lipid peroksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir [87]. Sehirli ve arkadaşlarının [88] yaptıkları araştırmada resveratrolün, deney hayvanlarında naftalinin yol açtığı oksidatif hasarı azalttığını ve antioksidan kapasitesini artırdığını bildirmişlerdir. Ghanim ve arkadaşlarının [89] resveratrol tedavisi ile deney hayvanlarında reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir. Yapılan bu araştırmalar bulgularımızla paralellik arzirmektedir.

İlaç eliminasyonunu sağlayan taşıyıcı proteinler öncelikle böbrek, karaciğer ve ince bağırsak gibi birçok dokuda lokalizedir. Böbrekte emilim işlevi gören taşıyıcılar, ilaçların aktif olarak atılımını sağlamaktadırlar. Bu taşıyıcılardaki fonksiyonel değişiklikler; böbrek yetmezliği renal klirens azalmasına katkıda bulunabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken üremik toksinler doğrudan düzenleyici ve dolaylı olarak (taşıyıcı seviyesinin düzenlenmesi) taşıma fonksiyonlarında azaltıcı etkilere neden olabilmektedir [90]. Membran taşıyıcıları karaciğer ve böbreklerden kimyasal ve metabolizma kaynaklı yan ürünlerin ortadan kaldırılması için önemlidir. OAT ve OKT proteinleri çeşitli ilaçların renal atılımı için önemli rol oynamaktadır. OAT ve OKT 'nin organik iyonların renal atılımına aracılık ettiği ve böbrek hasarı gelişimini azalttığı bildirilmiştir [30, 91, 92]. Ulu ve arkadaşlarının [30] yaptığı sisplatin ile nefrotoksisite oluşturulan deney hayvanları üzerinde yaptıkları bir araştırmada, çörek otu (*Nigella sativa*) yağından elde edilen

biyoaktif bir bileşik olan timokinon ile tedavisi neticesinde; OAT1, OAT3, OKT1 ve OKT2 proteinlerinin ekspresyonunun, tedavi uygulanmayanlara oranla önemli ölçüde arttığı ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada birlikte sıçanlarda 8-izoprostan ve MDA düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları bulgularımız ile paralellik arz etmektedir. OAT1 ve OAT3 proteinleri organik anyon taşıyıcılar arasında bazolateral polispesifik taşıyıcıları temsil etmektedir. Özellikle hastalık durumlarında vücudun bu hastalığa olan tepkisi ile ilgili OAT1 ve OAT3 düzenleyici yönleri hakkında bu taşıyıcıların modülasyonu hakkında az bilgi bulunmaktadır. Buna rağmen yapılan başka bir araştırmada Torres ve arkadaşları [93] kronik böbrek yetmezliği olan sıçanların böbrek homojenatlarında ve böbrek bazolateral membranlarında OAT1 ve OAT3 protein ekspresyonunun düşük olduğunu immüno blot ve immünohistokimya çalışmalarıyla doğrulayarak ortaya koymuşlardır.

Artan kanıtlar inflamatuvar mekanizmaların nefropati gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu yüzden, çeşitli hücreler, enzimler (siklooksijenaz-2, nitrik oksit sentaz), büyüme faktörleri (vasküler endotelial büyüme faktörü, büyüme hormonu, IGF, TGF- β 1) ve nükleer faktör (NF- κ B) diyabetik nefropati ile ilgili olduğu bilinmektedir [94]. Cao ve Li [95] ile Leonard ve arkadaşları [85] resveratrolün antioksidatif enzimler üzerine mRNA ekspresyonunu artırdığını ve nükleer faktör (NF- κ B) (ROS'a duyarlı transkripsiyon faktörü) aktivasyonunu azaltmasının mümkün olduğunu bildirmişlerdir. Manna ve arkadaşlarının [96] yaptıkları bir araştırmada resveratrolün, apoptozisi engelleyen NF- κ B ve aktivatör protein-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) kaynaklı aktivasyonu baskıladığı tespit edilmiştir. NF- κ B bağımlı raportör gen transkripsiyonu da resveratrol tarafından bastırıldığını dile getirmişlerdir. Benzer şekilde, farelerde DMBA uygulanması ile forbol ester bağlı deri tümörlerinin% 98 oranda azaltılması 25 mM resveratrol bir topikal uygulaması ile meydana gelmiştir. Yun ve arkadaşları [97] resveratrol mekanizmasının Sirtuin1-foxo-3 üretimini arttırarak, ortamdaki NADPH oksidaz (p47phox) ifadesinin azalmasına dolayısıyla, ROS üretiminin düştüğüne neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Yapılan bu araştırma, bulgularımızdaki gibi resveratrolün serbest radikalleri azalttığını doğrulamaktadır

Kan şekeri düzeylerindeki yükselme; non-enzimatik ve oto-oksidatif glikozilasyonu teşvik edip poliyol ve heksozamin yolunu açabilir. Ayrıca protein kinaz-C aktivasyonunu teşvik edebilir ve antioksidan savunmasının durumu olduğu gibi inflamatuvar mediyatörlerin seviyelerinin değişikliğine yol açabilir. Diyabetik durumda bu yollar

doğrudan çeşitli organ ve dokulardaki oksidatif stresin artmasına katkıda bulunmuş olmakla beraber ROS üretimine katılmaktadırlar [83].

Sonuç olarak, STZ ile diyabetik nefropati oluşturulan ratlarda resveratrolün OAT-1, OAT-3, OKT-1, OKT-2 ekspresyonlarını arttırıp; MDA, serum üre nitrojeni, kreatinin seviyelerini düşürerek böbrek koruyucu bir etki gösterdiği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Baydaş, G., Reiter, R.J., Yaşar, A., Tuzcu, M., Akdemir, İ., Nedzvetskii, S. V., 2003. Melatonin Reduces Glial Reactivity In The Hippocampus, Cortex, And Cerebellum Of Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Free Radical Biology & Medicine*, **35**, 7, 797–804.
- [2] Agrawal, P., Arora, S., Singh, B., Manamalli, A., Dolia, P. B., 2011. Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **5**, 41–44.
- [3] Efrat, S., 2008. Beta-cell replacement for insulin-dependent diabetes mellitus, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**, 114–123.
- [4] Guyton, C.A. and Hall, J.E., 2007. Tıbbi Fizyoloji. 11. baskı .Editör Çavuşoğlu H., Yeğen Ç. B., Aydın Z., Alican İ., *Nobel Tıp Kitapevi* İstanbul, Bölüm **78**, 962–972.
- [5] Ganong, W.F., 1995. Tıbbi Fizyoloji, 16. baskı. Editör: Doğan. A. Barış Kitapevi, İstanbul, Bölüm **19**, 365-386.
- [6] Baynes, J.W. and Thorpe, SR., 1999. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm, *Diabetes*, **48**, 1-9.
- [7] Hansen, J.S., Christensen, J.B., Petersen, J. F., Jensen, T. and Norrildb, J.C., 2012. Arylboronic acids: A diabetic eye on glucose sensing, *Sensors and Actuators B*, **161**, 45– 79.
- [8] Altınova, A.E. ve Yetkin, İ., 2011. Tip 1 Diabetes Mellitus'a Yatkınlıkta Rolü Olabilecek Genetik Faktörler, *Marmara Medical Journal*, **24**, 126-130.
- [9] Dilmec, F., Uzer, E., Akkafa, F., Kose, E. and van Kuilenburgd, A.B.P., 2010. Detection of vdr gene ApaI and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using Pcr-rflp method in a Turkish population, *Journal of Diabetes and Its Complications*, **24**,186–191.
- [10] Heydari, I., Radi, V., Razmjou, S. and Amiri, A., 2010. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients, *International Journal of Diabetes Mellitus*, **2**, 61–63.
- [11] Raalte, D.H. and Diamant, M., 2011. Glucolipotoxicity and beta cells in type 2 diabetes mellitus: Target for durable therapy?, *Diabetes Research And Clinical Practice*, **93**, 37–46.
- [12] Schnabolk, G.W., Gupta, B., Mulgaonkar, A., Kulkarni, M. and Sweet, D.H., 2010. Organic Anion Transporter 6 (Slc22a20) Specificity and Sertoli Cell-Specific Expression Provide New Insight on Potential Endogenous Roles, *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, **334**, 927–935.
- [13] Lamhonwah, A.M., Wong, J., Tam, C., Mai, L. and Tein, I., 2009. Organic cation/carnitine transporter family expression patterns in adult murine heart, *Pathology–Research and Practice*, **205**, 395–402.
- [14] Harikumar, K.B. and Aggarwal, B.B., 2008. Resveratrol a multitargeted agent for age-associated chronic diseases, *Landes Bioscience, Cell Cycle*, **7-8**, 1020-1035.
- [15] Fernández-Mar, M.I., Mateos, R., García-Parrilla, M.C., Puertas, B. and Cantos, V. E., 2012. Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review, *Food Chemistry*, **130**, 797–813.

- [16] Schmatz, R., Perreira, L. B., Stefanello, N., Mazzanti, C., Spanevello, R., Gutierrez, J., Bagatini, M., Martins, C.C., Abdalla, F.H., da Silva, Serres J.D., Zanini, D., Vieira, J.M., Cardoso, A.M., Schetinger, M.R. and Morsch, V.M., 2011. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats, *Biochimie*, doi:10.1016/j.biochi.2011.08.005.
- [17] Colin, D., Lancon, A., Delmas, D., Lizard, G., Abrossinow, J., Kahn, E. and Jannin, B., Latruffe, N., 2008. Antiproliferative activities of resveratrol and related compounds in human hepatocyte derived HepG2 cells are associated with biochemical cell disturbance revealed by fluorescence analyses, *Biochimie*, **90**, 1674–1684.
- [18] Yang, B., Hodgkinson, A., Millward, B.A. and Demaine, A. G., 2010. High glucose-induced DNA-binding activities of nuclear factor of activated T cells 5 and carbohydrate response element binding protein to the myo-inositol oxygenase gene are inhibited by sorbinil in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 1 diabetes mellitus and nephropathy, *International Journal of Diabetes Mellitus*, **2**, 169–174.
- [19] Gill, R.S., Sharma, A.M., Gill, S.S., Birch, D.W. and Karmali, S., 2011. The impact of obesity on diabetes mellitus and the role of bariatric surgery, *Maturitas*, **69**, 137–140.
- [20] Gui, W. Y., Lin, H., Ming, Q. X., Zhong, W. G., Qian, H., Zhao, M., Shen, J., Lin, S., 2006. Prevention of early renal injury by mycophenolate mofetil and its mechanism in experimental diabetes, *International Immunopharmacology*, **6**, 445– 453.
- [21] Vardi, N., Iraz, M., Öztürk, F., Uçar, M., Gül, M., Eşrefoglu, M. ve Otlı, A., 2005. Deneysel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Melatoninin İyileştirici Etkileri, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **12**, 145–152.
- [22] Karnib, H.H. and Ziyadeh, F.N., 2010. The cardiorenal syndrome in diabetes mellitus, *Diabetes research and clinical practice*, **89**, 201– 208.
- [23] López-Novoa, J. M., Martínez-Salgado, C., Rodríguez-Pena, A.B. and Hernández, F.J.L., 2010. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease:Therapeutic perspectives, *Pharmacology & Therapeutics*, **128**, 61–81.
- [24] Koya, D., Hayashi, K., Kitada, M., Kashiwagi, A., Kikkawa, R. and Haneda, M., 2003. Effects of Antioxidants in Diabetes-Induced Oxidative Stress in the Glomeruli of Diabetic Rats, *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 250–253.
- [25] Bellush, L.L., Doublier, S., Holland, A.N., Striker, L.J., Striker, G.E. and Kopchick, J. J., 2000. Protection against Diabetes-Induced Nephropathy in Growth Hormone Receptor/Binding Protein Gene-Disrupted Mice, *Endocrinology*, **141**, 163–168.
- [26] Bertrand, N. and Leroux, J.C., 2011. The journey of a drug-carrier in the body: An anatomo-physiological perspective, *Journal of Controlled Release*, doi:10.1016/j.jconrel.2011.09.098.
- [27] Burckhardt, G. and Koepsell, H., 2008. Organic Anion and Cation Transporters in Renal Elimination of Drugs, *Regulation and Disorders of Organic Solute Homeostasis.section II*, **73**, 2045–2080.

- [28] **Zhang, X., Groves, C.E., Bahn, A., Barendt, W.M., Prado, M.D., Rödiger, M., Chatsudthipong, V., Burckhardt, G. and Wright, S.H.,** 2004. Relative contribution of OAT and OCT transporters to organic electrolyte transport in rabbit proximal tubule, *Am J Physiol Renal Physiology*, **287**, 999–1010.
- [29] **Saito, H.,** 2010. Pathophysiological regulation of renal SLC22A organic ion transporters in acute kidney injury: Pharmacological and toxicological implications, *Pharmacology & Therapeutics*, **125**, 79–91.
- [30] **Ulu, R., Dogukan, A., Tuzcu, M., Gencoglu, H., Ulas, M., Ilhan, N., Muqbil, I., Mohammad, R.M., Kucuk, O. and Sahin, K.,** 2012. Regulation of renal organic anion and cation transporters by thymoquinone in cisplatin induced kidney injury, *Food and Chemical Toxicology*, **50**, 1675–1679.
- [31] **Ueo, H., Motohashi, H., Katsura, T. and Inui, K.,** 2005. Human organic anion transporter hOAT3 is a potent transporter of cephalosporin antibiotics, in comparison with hOAT1, *Biochemical Pharmacology*, **70**, 1104–1113.
- [32] **Duan, P. and You, G.,** 2010. Short-term regulation of organic anion transporters, *Pharmacology & Therapeutics*, **125**, 55–61.
- [33] **Robertson, E.E. and Rankin, G.O.,** 2006. Human renal organic anion transporters: Characteristics and contributions to drug and drug metabolite excretion, *Pharmacology & Therapeutics*, **109**, 399 – 412.
- [34] **Khamdang, S., Takeda, M., Babu, E., Noshiro, R., Onozato, M. L., Tojo, A., Enomoto, A., Huang, X., Narikawa, S., Anzai, N., Piyachaturawat, P. and Endou, H.,** 2003. Interaction of human and rat organic anion transporter 2 with various cephalosporin antibiotics, *European Journal of Pharmacology*, **465**, 1– 7.
- [35] **Monte, J. C., Nagle, M. A., Eraly, S.A. and Nigam, S.K.,** 2004. Identification of a novel murine organic anion transporter family member, OAT6, expressed in olfactory mucosa, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **323**, 429–436.
- [36] **Yanxiao, C., Ruijuan, X., Jin, Y., Lei, C., Qian, W., Xuefen, Y., Hong, T., Xueying, Z., Davey, A. K. and Jiping, W.,** 2011. Organic anion and cation transporters are possibly involved in renal excretion of entecavir in rats, *Life Sciences*, **89**, 1–6.
- [37] **Eraly, S.A.,** 2008. Organic anion transporter 3 inhibitors as potential novel antihypertensives, *Pharmacological Research*, **58**, 257–261.
- [38] **Vallon, V., Eraly, S. A., Wikoff, W. R., Rieg, T., Kaler, G., Truong, D. M., Ahn, S.Y., Mahapatra, N.R., Mahata, S.K., Gangaiti, J.A., Wu, W., Barshop, B.A., Siuzdak, G. and Nigam, S.K.,** 2008. Organic Anion Transporter 3 Contributes to the Regulation of Blood Pressure, *Journal American Society Nephrology*, **19**, 1732–1740.
- [39] **Lamhonwah, A. M., Wong, J., Tam, C., Mai, L., Tein, I.,** 2009. Organic cation / carnitine transporter family expression patterns in adult murine heart, *Pathology–Research and Practice*, **205**, 395–40.
- [40] **Koepsell, H.,** 2004. Polyspecific organic cation transporters: their functions and interactions with drugs, *Trends in Pharmacological Sciences*, **25**, 375– 381.
- [41] **Schlatter, P., Gutmann, H., Drewe, J.,** 2006. Primary porcine proximal tubular cells as a model for transepithelial drug transport in human kidney, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **28**, 141–154.

- [42] **Toh, D.S.L., Murray, M., Tan, K.P., Mulay, V., Grewal, T. , Lee, E.J.D., Zhou, F.,** 2011. Functional analysis of pharmacogenetic variants of human organic cation / carnitine transporter 2 (hOCTN2) identified in Singaporean populations, *Biochemical Pharmacology*, **82**, 1692–1699.
- [43] **Pandey, K.B., Rizvi, S.I.,** 2011. Anti-oxidative action of resveratrol: Implications for human health, *Arabian Journal of Chemistry*, **4**, 293–298.
- [44] **Sahin, K., Akdemir, F., Orhan, C., Tuzcu, M., Hayirli, A., Sahin, N.,** 2010. Effects of dietary resveratrol supplementation on egg production and antioxidant status, *Poultry Science*, **89**, 1190–1198.
- [45] **Huang, J.P., Huang, S.S., Deng, J.Y., Chang, C.C., Day, Y., Hung, L.,** 2010. Insulin and resveratrol act synergistically, preventing cardiac dysfunction in diabetes, but the advantage of resveratrol in diabetics with acute heart attack is antagonized by insulin, *Free Radical Biology & Medicine*, **49**, 1710–1721.
- [46] **Saiko, P., Szakmary, A., Jaeger, W. and Szekeres, T.,** 2008. Resveratrol and its analogs: Defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad?, *Mutation Research*, **658**, 68–94.
- [47] **Amri, A., Chaumeil, J.C. , Sfar, S. and Charrueau, C.,** 2011. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J. Control. Release*, doi:10.1016/j.jconrel.2011.09.083.
- [48] **Holthoff, J.H., Wang, Z., Seely, K.A., Gokden, N. and Mayeux, P.R.,** 2011. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney International advance online publication*; doi:10.1038/ki.2011.347.
- [49] **Sahin, K., Orhan, C., Akdemir, F., Tuzcu, M., Iben, C. and Sahin, N.,** 2012. Resveratrol protects quail hepatocytes against heat stress: modulation of the Nrf2 transcription factor and heat shock proteins, *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **96**, 66–74.
- [50] **Yilmaz, O. , Keser, S. , Tuzcu, M. and Cetintas, B.,** 2007. Resveratrol (trans-3,4',5-trihydroxystilbene) decreases lipid peroxidation level and protects antioxidant capacity in sera and erythrocytes of old female Wistar rats induced by the kidney carcinogen potassium bromate, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **24**, 79–85.
- [51] **Muzzio, M., Huang, Z., Hu, S.C., Johnson, W.D., McCormick, D.L. and Kapetanovic, I.M.,** 2012. Determination of resveratrol and its sulfate and glucuronide metabolites in plasma by LC–MS/MS and their pharmacokinetics in dogs, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **59**, 201– 208.
- [52] **Crowell, J.A., Korytko, P.J., Morrissey, R.L., Booth, T.D. and Levine, B.S.,** 2004. Resveratrol-Associated Renal Toxicity, *Toxicological Sciences*, **82**, 614–619.
- [53] **Dudley, J., Das, S., Mukherjee, S. and Das, D.K.,** 2009. Resveratrol, a unique phytoalexin present in red wine, delivers either survival signal or death signal to the ischemic myocardium depending on dose, *Journal of Nutritional Biochemistry*, **20**, 443- 452.
- [54] **Schmatz, R., Mazzanti, C.M., Spanevello, R., Stefanello, N., Gutierrez, J., Maldonado, P.A., da Rosa, M.C.C.S., Becker, L., Bagatini, M., Goncalves, J.F., Jaques, J.D.S., Schetinger, M.R. and Morsch, V.M.,** 2009. Ectonucleotidase and acetylcholinesterase activities in synaptosomes from the cerebral cortex of streptozotocin-induced diabetic rats and treated with resveratrol, *Brain Research Bulletin*, **80**, 371–376.

- [55] **Farombi, E.O., Shrotriya, S., Na H.K., Kim, S.H., Surh, Y.J.**, 2008. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1, *Food Chem. Toxicol.*, **46**, 1279–1287.
- [56] **Laemmli, U.K.**, 1970. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4, *Nature*, **227**, 680-685.
- [57] **Karatepe, M.**, 2004. Simultaneous Determination of Ascorbic Acid and Free Malondialdehyde in Human Serum by HPLC-UV, *Lcgc North America*, **22**, 4, 362-365
- [58] **SAS, Institute**, 2002. SAS® User's Guide:Statistic, *SAS Institute Inc, Cary, NC*.
- [59] **Tuzcu, M.**, 2004. Deneysel olarak oluşturulan diyabetik ratlarda hipokampus ve beyin korteksinden n-cam protein ekspresyonu ve buna melatonin ve vitamin E'nin etkisi, Doktora Tezi, *Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Elazığ
- [60] **Alliny, S. B., Andressa, R. P. L., Rubens, S. N., Patricia, O.N., Elaine, M. S. M. and Silvana, R.P.O.**, 2011. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: Prevalence and risk factors, *Diabetes Research and clinical practice*, **92**, 100 – 105.
- [61] **Noyan, A.** 1993. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. **8.**Baskı. Basım, yayım *Meteksan A.Ş.* Ankara, S : 421-426 , 1055- 1066.
- [62] **Gençoğlu, H.**, 2009. Tip 2 diyabetik ratlarda krom histidinin yangı markerları ve beyin ısı şok proteinleri üzerine etkileri, Yüksek lisans Tezi, *Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Elazığ.
- [63] **Palsamy, P. and Subramanian, S.**, 2008. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **62**, 598–605.
- [64] **Hahm, S.W., Park, J. and Son, Y.S.**, 2011. Opuntia humifusa stems lower blood glucose and cholesterol levels in streptozotocin-induced diabetic rats, *Nutrition Research*, **31**, 479–487.
- [65] **He, K., Li, X., Chen, X., Ye, X., Huang, J., Jin, Y., Li, P., Deng, Y., Jin, Q., Shi, Q., Shu, H.**, 2011. Evaluation of antidiabetic potential of selected traditional Chinese medicines in STZ-induced diabetic mice, *Journal of Ethnopharmacology*, **137**, 1135– 1142.
- [66] **Chen, K.H., Hung, C.C., Hsu, H.H., Jing, Y.H., Yang, C.W. and Chen, J.K.**, 2011. Resveratrol ameliorates early diabetic nephropathy associated with suppression of augmented TGF- β / smad and ERK1/2 signaling in streptozotocin-induced diabetic rats, *Chemico-Biological Interactions*, **190**, 45–53.
- [67] **Forbes, J. M., Coughlan, M.T. and Cooper, M.E.**, 2008. Oxidative Stress as a Major Culprit in Kidney Disease in Diabetes, *Diabetes*, **57**,1446–1454.
- [68] **Freitas, H.S., Schaan, B.D., Seraphim, P. M., Nunes, M. T. and Machado, U. F.**, 2005. Acute and short-term insulin-induced molecular adaptations of GLUT2 gene expression in the renal cortex of diabetic rats, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **237**, 49–57.
- [69] **Zhang, J., Chen, L., Zheng, J., Zeng, T., Li, H., Xiao, H., Deng, X., and Hu, X.**, 2012. The protective effect of resveratrol on islet insulin secretion and morphology in mice on a highfat diet, *Diab Res Clin Pract*, doi:10.1016/j.diabres.2012.02.029.

- [70] **Chi, T.C., Chen, W.P., Chi, T.L., Kuo, T.F., Lee, S.S., Cheng, J.T. and Su, M.J.,** 2007. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats, *Life Sciences*, **80**, 1713–1720.
- [71] **Su, H.C., Hung, L.M. and Chen, J.K.,** 2006. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats, *Am J Physiol Endocrinol Metabolism*, **290**, 1339–1346.
- [72] **Palsamy, P. and Subramanian, S.,** 2011. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2–Keap1 signaling, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1812**, 719–731.
- [73] **Sahin, K., Tuzcu, M., Gencoglu, H., Dogukan, A., Timurkan, M., Sahin, N., Aslan, A. and Kucuk, O.,** 2010. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, *Life Sciences*, **87**, 240–245.
- [74] **Do Amaral, C. L., Francescato, H. D. C., Coimbra, T. M. Costa, R. S. Darin, J. D. C., Antunes, L. M. G. and Bianchi, M. L.P.,** 2007. Resveratrol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, *Arch Toxicol*, **82**, 363–370. Doi 10.1007/s00204-007-0262-x
- [75] **Sılan, C., Uzun, Ö., Omunoğlu, Ü. N., Gokcen, S., Bedirhan, S. and Cengiz, M.,** 2007. Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats Ameliorated and Healing Effects of Resveratrol, *Biol. Pharm. Bull*, **30**, 79–83.
- [76] **Giovannini, L., Migliori, M., Longoni, B. M., Das, D.K., Bertelli, A. A. E., Panichi, V., Filippi, C. and Bertelli, A.,** 2001. Resveratrol, a Polyphenol Found in Wine, Reduces Ischemia Reperfusion Injury in Rat Kidneys, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **37**, 262–270.
- [77] **Sener, G., Tugtepe, H., Yuksel, M., Cetinel, S., Gedik, N. and Yegen, B.Ç,** 2006. Resveratrol Improves Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative Renal Injury in Rats, *Archives of Medical Research*, **37**, 822–829.
- [78] **Chander, V. and Chopra, K.,** 2006. Protective Effect of Nitric Oxide Pathway in Resveratrol Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats, *Archives of Medical Research*, **37**, 19–26.
- [79] **Üstündağ, B., Bahçecioğlu, İ. H., Şahin, K., Gülcü, F., Düzgün, S., Özercan, İ. H. ve Gürsu, M.F.,** 2005. Soy İzoflavonların Karbon Tetraklorüre (CCL4) Bağlı Karaciğer Hasarı ve Plazma Paraoksanaz İle Arilesteraz Aktivite Düzeylerine Olan Etkileri, *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*, **19**, 263-271.
- [80] **Pooya, S. ,Jalali, M.D., Jazayeri, A.D., Saedisomeolia, A., Eshraghian, M. R. and Toorang, F.,** 2010. The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, **20**, 326–331.
- [81] **Del Rio, D., Stewart, A.J. and Pellegrini, N.,** 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stres, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, **15**, 316–328.
- [82] **Kamal, M., Salem, M., Kholousi, N. and Ashmawy, K.,** 2009. Evaluation of trace elements and Malondialdehyde levels in type II diabetes mellitus, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **3**, 214–218.

- [83] Schmatz, R., Perreira, L.B., Stefanello, N., Mazzanti, C., Spanevello, R., Gutierrez, J., Bagatini, M., Martins, C.C., Abdalla, F. H., da Silva, Serres, J.D., Zanini, D., Vieira, J. M., Cardoso, A.M., Schetinger, M.R. and Morsch, V.M., 2012. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of deltaaminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats, *Biochimie*, **94**, 374–383.
- [84] Iraz, M., Erdogan, H., Ozyurt, B., Ozugurlu, F., Ozgocmen, S. and Fadillioglu, E., 2005. Brief Communication: Omega-3 Essential Fatty Acid Supplementation and Erythrocyte Oxidant/Antioxidant Status in Rats, *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **35**, 169–173.
- [85] Leonard, S. S., Xia, C., Jiang, B., Stinefelt, B., Klandorf, H., Harris, G.K. and Shi, X., 2003. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **309**, 1017–1026.
- [86] Kumar, A., Kaundal, R.K., Iyer, S. and Sharma, S.S., 2007. Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy, *Life Sciences*, **80**, 1236–1244.
- [87] Soares, T. de J., Volpini, R. A., Francescato, H.D.C., Costa, R.S., da Silva, C.G.A. and Coimbra, T.M., 2007. Effects of resveratrol on glycerol-induced renal injury, *Life Sciences*, **81**, 647–656.
- [88] Sehirli, O., Tozan, A., Omurtag, G. Z., Cetinel, S., Contuk, G., Gedik, N. and Sener, G., 2008. Protective effect of resveratrol against naphthalene-induced oxidative stress in mice, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **71**, 301–308.
- [89] Ghanim, H., Sia, C.L., Abuaysheh, S., Korzeniewski, K., Patnaik, P., Marumganti, A., Chaudhuri, A. and Dandona, P., 2010. An Antiinflammatory and Reactive Oxygen Species Suppressive Effects of an Extract of Polygonum Cuspidatum Containing Resveratrol, *J Clin Endocrinol Metab*, **95**, 1–8.
- [90] Sun, H., Frassetto, L. and Benet, L. Z., 2006. Effects of renal failure on drug transport and metabolism, *Pharmacology & Therapeutics*, **109**, 1 – 11.
- [91] Nowicki, M.T., Aleksunes, L.M., Sawant, S.P., Dnyanmote, A.V., Mehendale, H.M. and Manautou, J.E., 2008. Renal and hepatic transporter expression in type 2 diabetic rats, *Drug Metab. Lett.*, **2**, 11–17.
- [92] Ogasawara, K., Terada, T., Motohashi, H., Asaka, J., Aoki, M., Katsura, T., Kamba, T., Ogawa, O. and Inui, K., 2008. Analysis of regulatory polymorphisms in organic ion transporter genes (SLC22A) in the kidney, *J. Hum. Genet*, **53**, 607–614.
- [93] Torres, A. M., Laughlin, M. M, Muller, A., Brandoni, A., Anzai, N. and Endou, H., 2005. Altered renal elimination of organic anions in rats with chronic renal failure, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1740**, 29– 37.
- [94] Kuhad, A. and Chopra, K., 2009. Attenuation of diabetic nephropathy by tocotrienol: Involvement of NFkB signaling pathway, *Life Sciences*, **84**, 296–301.
- [95] Cao, Z. and Li, Y., 2004. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury, *European Journal of Pharmacology*, **489**, 39–48.

- [96] **Manna, S.K., Mukhopadhyay, A. and Aggarwal, B.B.,** 2000. Resveratrol Suppresses TNF-Induced Activation of Nuclear Transcription Factors NF-kB, Activator Protein-1, and Apoptosis: Potential Role of Reactive Oxygen Intermediates and Lipid Peroxidation, *The Journal of Immunology*, **164**, 6509-6519.
- [97] **Yun, J., Chien, A., Jialal, I. and Devaraj, S.,** 2011. Resveratrol up-regulates SIRT1 and inhibits cellular oxidative stress in the diabetic milieu: mechanistic insights, *Journal of Nutritional Biochemistry*, **xx**, 1-7.

Özgeçmiş	
Kişisel bilgiler	
Ad / Soyad	Oğuzhan ÖZDEMİR
e-Posta	oguzhan23@gmail.com
Uyruk	T.C
Doğum tarihi	14.01.1988
Cinsiyet	ERKEK
Ana dil	Türkçe
Diğer dil	İngilizce
Bilgisayar beceri ve yeterlilikleri	(Microsoft Office, Excel, Word, PowerPoint. Photoshop Cs2)
Stajlar	F.Ü. Eğitim Araştırma Ve Uygulama Hastanesinde Mikrobiyoloji bölümü 20 iş günü
Sertifikalar	Deneysel Hayvan Kullanım Sertifikası
Askerlik durumu	Tecilli

EĞİTİM BİLGİLERİ	
LİSE	
Okulu	ELAZIĞ MEHMET AKİF ERSOY LİSESİ
Bölümü	SAYISAL
Ortalama	3.10
Mezuniyet Tarihi	30.08.2004

ÜNİVERSİTE		
Lisans		
Mezun Olduğu Üniversite	FIRAT ÜNİVERSİTESİ	
Fakültesi	FEN FAKÜLTESİ	
Bölümü	BİYOLOJİ	
Mezuniyet Tarihi	06.07.2010	
Lisans Mezuniyet Not Ortalaması	4'LÜK SİSTEM: 2.72	100'LÜK SİSTEM: 70.13

Yüksek Lisans		
Mezun Olduğu Üniversite	FIRAT ÜNİVERSİTESİ	
Fakülte /Enstitü	FEN FAKÜLTESİ / FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	
Anabilim Dalı	BİYOLOJİ	
Bilim Dalı	GENEL BİYOLOJİ	
Mezuniyet Tarihi	15.08.2012	
Yüksek Lisans Not Ortalaması	4'LÜK SİSTEM: 3.83	100'LÜK SİSTEM: 96.00