



ARAŞTIRMA

Deneysel sigara modelinde resveratrolün total oksidan/antioksidan kapasite üzerine etkilerinin araştırılması

Investigation of the effects of resveratrol on total oxidant/antioxidant capacity on experimental cigarette smoking model

Özge Kolkesen Şahin¹, Müge Çına Aksoy¹, Efkan Uz², Birsen Harun Dağdeviren²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, Isparta, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç

Sigaranın vücutta hasara neden olan etkilerinin dokularda oluşturduğu oksidatif strese bağlı olduğu bilinmektedir. Sigara içerdiği çok sayıda zararlı madde ile serbest radikal hasarının izlenebileceği bir model oluşturmaktadır. Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilizasyon yeteneğine sahip maddelere 'antioksidan' adı verilir. Resveratrol antiinflamatuar, osteojenik ve analjezik etkili güçlü bir antioksidandır. Bu çalışmada sigaranın neden olduğu oksidatif stres üzerine resveratrolün etkisi araştırılmıştır.

Materyal -Metot

Ratlar 4 hafta süresince sigara dumanına (6 sigara/gün) maruz bırakıldıktan sonra 28 gün boyunca 20 mg/kg/gün resveratrol intragastrik gavaj yoluyla verilmiştir. Sekiz haftalık deney süresi sonunda ratlar sakrifiye edilerek kan ve dil dokuları alınmıştır. Biyokimyasal olarak serum ve dokuda Total antioksidan/oksidan kapasite (TAK/TOK) değerlendirilmiştir.

Bulgular

Serum TAK ve TOK açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. TAK ve TOK dil sigara+resveratrol grubunda yüksek bulunmuştur.

Tartışma

8 hafta süresince günde 6 adet sigarayla yapılan deneyde, sigaranın toksik etkisine karşı vücudun kendini korumak için aktive olan antioksidan sisteme etkisinin, resveratrolün antioksidan kapasitesinden daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, resveratrol, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite

Giriş

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızında artma veya ortadan kaldırılma hızında azalma bu dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Oksidatif stres olarak tanımlanan bu durum serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarı, kanser, diyabet ve

Abstract

Objective

The harmful effects of smoking on body are known to be caused by oxidative stress in tissues. With the many harmful substances in smoke it serve as a good model of free radical damage could be monitored. The agents preventing free radical induced oxidation, capable of trapping and stabilizing free radicals are called 'antioxidants'. Resveratrol is a powerful antioxidant that has anti-inflammatory, analgesic and osteogenic effects. In this study we evaluated the effects of smoking and resveratrol on oxidative stress.

Material-Method

For 4 weeks rats were inhaled cigarette smoke (6 cigarette/day) and after that time 20 mg/kg/day resveratrol was given via oral gavage during 28 days together with cigarette smoke. At the end of 8 weeks total exposure to cigarette smoke, rats were sacrificed and bloods and tongue samples were collected. Biochemically serum and tissue total antioxidant / oxidant capacity (TAC / TOC) were evaluated.

Results

There were no statistical difference between groups in terms of TAC and TOC serum. TAC tongue is higher in cigarette+resveratrol and cigarette groups.

Discussion

In the experiment performed with 6 cigarettes per day for 8 weeks, toxic effect of cigarette induced antioxidant system in the organism to protect the body and that is more effective than antioxidant effect of resveratrol.

Keywords: Smoking, resveratrol, total oxidant capacity, total antioxidant capacity.

ateroskleroz gibi patolojik durumların gelişmesinde etkin olduğu gösterilmiştir (1). Eksojen kaynaklı serbest radikaller olarak doymamış yağ asitleri, hayvansal proteinler, aşırı demir ve bakır alımı, alkol, iyonize edici radyasyon, güneş ışığı, ısı şoku, ilaçlar ve sigara sayılabilir (2). Sigara içerdiği çok sayıda zararlı madde ve neden olduğu bilinen hastalıklar nedeniyle serbest radikal hasarının izlenebileceği bir model oluşturmaktadır (3). Bu serbest radikaller gaz fazda 5 dakikadan uzun süre etkili olmaktadır (4). Akciğerlere bir

nefeste çekilen sigara dumanı toplam 1017 oksidan molekül içerir ve bunların 1014'ü reaktif oksijen türleridir (5). Sigara dumanındaki nitrik oksit ve diğer serbest radikaller oksidasyon reaksiyonlarını tetikleyerek membran ve proteinlerin yapısını değiştirirler (6). Bu bilgilere dayanarak, serbest radikallere maruziyet ve oluşturdukları hasarı belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır ve sigara içenlerde görülen etkiyi araştırmak önem taşımaktadır (7).

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilizasyon yeteneğine sahip maddelere 'antioksidan' adı verilir (8). Keskin ve arkadaşları, serbest radikallerin kemik metabolizmasına olumsuz etkileri olduğunu ve bu etkinin antioksidanlarla engellenebileceğini bildirmişlerdir (9). Resveratrol güçlü bir antioksidan olup, osteojenik, antiinflamatuvar, analjezik etkileri tanımlanmıştır (10, 11). Ancak serbest oksijen radikallerini toplayıcı ve nötralize edici etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır (12). Resveratrol serbest radikal oluşumunu engellemektedir. Antioksidan aktivitesi ribonükleotide, redüktaz inhibisyon yeteneğine ve DNA polimeraz aktivitesindeki siklooksijenaz transkripsiyon yeteneğine bağlanmaktadır (13). Hidroksil (OH[•]) ve Süperoksit (O₂⁻) radikallerini süpürmekte, OH[•] radikalının neden olduğu lipit peroksidasyonunu inhibe etmekte, OH[•] ve H₂O₂'in neden olduğu DNA hasarını ve LDL oksidasyonunu önlemektedir (12, 13).

Plazma ve serumda antioksidanlar etkileşim halindedirler. Bu etkileşimden dolayı bileşiklerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini total antioksidan kapasite (TAK), oksidanların toplam etkisini ise total oksidan kapasite (TOK) yansıtır ve genel antioksidan/oksidan durum TAK ve TOK ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir (14, 15).

Bu çalışmada resveratrolün antioksidan özelliği ile sigaranın neden olduğu oksidatif strese etkileri değerlendirilmiştir.

Materyal-Metot

Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 14.08.2012-10 tarih ve numara ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda deney hayvanı olarak kullanılmak üzere, iskeletsel gelişimini tamamlamış, 6-8 aylık, ortalama 250-300 gram ağırlığında 38 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı Müdürlüğü'nden temin edilmiştir. Ratların beslenmesi normal şehir suyu ve %21 protein içeren hazır standart pelet yem ile bazal miktarda (ad libitum) sağlandı. Çalışmada etik kurallara uygun olarak deneye tabi tutulan her hayvan deney süresince 21-22 °C oda sıcaklığında, %50 nem ayarlı, optimize edilmiş küçük hayvan odalarında bir kafeste en fazla 10 hayvan olacak şekilde barındırıldı. Deney hayvanları Kontrol (K), Sigara (S), Resveratrol (R) ve Sigara+Resveratrol (S+R) olarak rastgele 4 gruba ayrıldı.

Deneyin ilk 4 haftasında sigara dumanına maruz bırakılacak deney gruplarına (S ve S+R) 75x75x50 ölçülerindeki cam kafeste, içeriğinde 10 mg zifir, 1 mg nikotin ve 10 mg karbonmonoksit bulunan sigaradan (Tekel 2000, Türkiye)

elde edilen sigara dumanı verildi (Resim 1). Sigara dumanı verilmeyen hayvanlar da aynı strese maruz bırakılmaları amacıyla aynı şekilde hazırlanmış başka bir düzenekte temiz havaya maruz bırakıldı.

Yaptığımız çalışmada sigara dumanı, cam odacığı kapatan kapakların üzerine yerleştirilen, altı açık olan duman jeneratöründe üretilmiştir. Sigara özel bir süzgeç içinde yakılarak küllerinin kafesin içine dökülmesi engellenmiştir. Duman jeneratörü 25x15x15 cm ebadında, üzerinde 2 cm²'lik bir çıkış deliği olan cam bir haznedir. Tabanı açık olan bu haznenin içinde 1 sigara/10 dak olmak üzere sigara dumanı üretilirdi ve yakılan sigaranın hem ucundan hem de filtresinden çıkan duman, kapak üzerine sabitlenmiş fan yardımı ile cam kafesin içine aspire edildi. Üstteki duman jeneratöründe oluşan dumanın tamamı, cam odacığın kapağındaki açıklığa yerleştirilen fan yardımıyla çekilerek deneklerin sigara dumanına maruz bırakıldığı özgün bir deney düzeneği oluşturuldu (Resim 1).



Resim 1. Deney düzeneği ve sigara dumanı oluşturulması

Sigara dumanı verilmeyen hayvanlar da aynı strese maruz bırakılmaları amacıyla aynı şekilde hazırlanmış başka bir düzenekte temiz havaya maruz bırakıldı.

Yaptığımız çalışmada sigara dumanı, cam odacığı kapatan kapakların üzerine yerleştirilen, altı açık olan duman jeneratöründe üretilmiştir. Sigara özel bir süzgeç içinde yakılarak küllerinin kafesin içine dökülmesi engellenmiştir. Duman jeneratörü 25x15x15 cm ebadında, üzerinde 2 cm²'lik bir çıkış deliği olan cam bir haznedir. Tabanı açık olan bu haznenin içinde 1 sigara/10 dak olmak üzere sigara dumanı üretilirdi ve yakılan sigaranın hem ucundan hem de filtresinden çıkan duman, kapak üzerine sabitlenmiş fan yardımı ile cam kafesin içine aspire edildi. Üstteki duman jeneratöründe oluşan dumanın tamamı, cam odacığın kapağındaki açıklığa yerleştirilen fan yardımıyla çekilerek deneklerin sigara dumanına maruz bırakıldığı özgün bir deney düzeneği oluşturuldu (Resim 1). Her sigaradan sonra cam kafes 5 dakika havalandırıldı. Ratlar günde iki kere toplam 6 adet sigara dumanına maruz bırakıldı.

Resveratrol (Sigma, USA) üretici firmanın önerisi doğrultusunda 16 mg resveratrol/1 ml dimetil sülfoksit

(DMSO) olacak şekilde, DMSO (Sigma, USA) çözücüsü içinde çözdürüldü (Resim 2).



Resim 2. Resveratrol

Hergün taze olarak hazırlanan resveratrol 20 mg/kg/gün dozunda insülin enjektörüne çekildikten sonra su ile 1 ml'ye tamamlanarak 4 hafta boyunca intragastrik gavaj yoluyla deney hayvanlarına verildi (Resim 3).



Resim 3. İntragastrik gavajla resveratrol verilmesi

Resveratrol verilmeyen gruplara da 20 mg/kg dozunda resveratrolü çözecek miktardaki DMSO (sulandırılarak) verildi. Bu süre içinde sigara maruziyetine devam edildi. Sekiz haftalık deney süresi sonunda ratlar genel anestezi altında vena kava inferiordan kan alındıktan sonra ekzanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Kan ve dil dokusu örnekleri alındı. Dil örnekleri çalışma gününe kadar alüminyum folyo içerisinde, serum örnekleri ise ependorf tüpleri içerisinde -86 °C'de muhafaza edildi, örnekler çalışma günü çözdürüldü, soğuk zincire uyularak fosfat tamponu ile 5 kat dilüe edildi. Önce homojenizatör ile daha sonra sonikasyon işlemi ile homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar +4 °C'de 10 dakika süre ile 10000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Bu süpernatantlarda ve serumda, Rel assay Diagnostic Assay Kitleri ve Beckman Coulter AU 5888 otomatize biyokimya analizörü ile spektrofotometrik

yöntemle, TAK ve TOK parametreleri incelendi. Homojenize edilen dil dokularının mikroprotein düzeyleri Beckman Coulter AU 5800'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar mikroprotein üzerinden hesaplandı.

Bulgular

TAK dil ve TOK dil özellikleri parametrik testlerin ön şartını sağlamadığı için Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmişlerdir. TAK dil özelliği bakımından yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda uygulamaların rank ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemlidir (p<0,05). TAK dil özelliği S+R grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksektir (Tablo 1).

Tablo 1. Dışlama kriterleri ve kabul kriterleri

Grup	N	Ortalama	Rank	Standart	Minimum	Maksimum
			ortalaması	sapma		
1 (K)	8	0,12875 ^b	12,8	0,02232	0,11000	0,18000
2 (S)	9	0,1533 ^b	16,4	0,0624	0,1200	0,2900
3 (R)	8	0,12000 ^b	10,1	0,01069	0,11000	0,14000
4 (SR)	8	0,2838 ^a	28,8	0,0403	0,2100	0,3400

İstatistik farklar harflerle belirtilmiştir. Farklı harflerle belirtilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05). Aynı harflerin olduğu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

TOK dil özelliği bakımından elde edilen verilere yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda grupların rank ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemlidir (p<0,05), en yüksek S+R grubunda bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. TOK dil istatistik değerleri

Grup	N	Ortalama	Rank	Standart	Minimum	Maksimum
			ortalaması	sapma		
1 (K)	8	1,161 ^b	9,8	0,814	0,650	3,090
2 (S)	9	1,367 ^{ab}	17,8	0,269	0,970	1,750
3 (R)	8	1,416 ^{ab}	16,7	0,505	0,930	2,360
4 (SR)	8	1,572 ^a	23,6	0,200	1,200	1,850

İstatistik farklar harflerle belirtilmiştir. Farklı harflerle belirtilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05). Aynı harflerin olduğu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

TAK serum özelliği bakımından elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını sağladığı için tek yönlü varyans analizi tekniği ile analiz edilmişlerdir. Grupların ortalamaları arasındaki farklılıklar çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey testi ile analiz edilmişlerdir. TAK serum özelliği bakımından elde edilen verilere yapılan tek yönlü varyans analizi sonucunda grupların ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı değildir (Tablo 3).

TOK serum özelliği parametrik testlerin ön şartını sağlamadığı için Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. TOK serum özelliği bakımından elde edilen veriler sonucunda grupların rank ortalamaları arasındaki fark S grubunda R ve S+R gruplarına göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistik olarak anlamlı değildir (Tablo 4).

Tablo 3. TAK serum istatistik değerleri

Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
1 (K)	8	1,0225	0,1130	0,7600	1,1200
2 (S)	9	0,9900	0,0492	0,9200	1,0700
3 (R)	8	1,0075	0,1031	0,8200	1,0900
4 (SR)	8	1,0113	0,0792	0,9000	1,1200

Tablo 4. TOK serum istatistik değerleri

Grup	N	Ortalama	Rank ortalaması	Standart sapma	Minimum	Maksimum
1 (K)	8	8,12	23,6	3,88	4,96	15,88
2 (S)	9	5,173	16,1	1,455	3,040	7,150
3 (R)	8	4,770	14,0	2,320	1,020	8,770
4 (SR)	8	4,886	14,4	1,156	3,350	6,460

Tartışma ve Sonuç

Serbest radikaller son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır ve serbest radikal kaynakları, rol oynadıkları reaksiyonlar ve serbest radikallere karşı oluşan savunma mekanizmalarının aydınlatılması çok sayıda klinik durumun patogeneze açıklık getirecektir. Serbest radikallerin aşırı miktarda oluşması antioksidanlarla aralarındaki dengenin bozulmasına neden olmakta ve yaşlanmaya, dokularda enflamasyona ve dejenerasyona yol açmaktadır (16). Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engeller, oluşanları ortadan kaldırırlar ve neden oldukları hasarı giderirler. Antioksidanlar biyolojik sistemlerde, serbest radikalleri yakalayarak, daha zararsız bir moleküle dönüştürerek, reaksiyon zincirini kırarak veya oluşan hasarı onararak etki ederler (1).

Sigaranın vücutta hasara neden olan etkilerinin dokularda oluşturduğu oksidatif strese bağlı olduğu bilinmektedir. Bu hasar antioksidan maddelerle önlenmeye ve giderilmeye çalışılır (17, 18). Sigara dumanında bulunan ya da kimyasalların biyotransformasyona uğraması sonucunda ortaya çıkan serbest radikallerle hasara uğrayan çok sayıda organ ve doku bulunmaktadır. Özellikle oksijen ve karbon merkezli radikaller, nitrik oksit (NO) ve azot dioksit (NO₂) gaz fazında bulunur. Gaz fazdaki partiküller kısa ömürlüdür. Katran fazında temel olarak hidrokinnon-kinon siklusu tarafından üretilen ve suda eriyebilen radikaller vardır (19). Partiküller fazdaki bazı radikaller DNA'yı etkileyebilmektedir. Bu bilgilere dayanarak, serbest radikallere maruziyet ve oluşturdukları hasarı belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır ve sigara içenlerde görülen etkiyi araştırmak önem taşımaktadır (15, 16, 19).

Jannin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, insan akciğer epitel hücrelerinde transpozisyona yol açan, sigaranın neden olduğu oksidatif stresin, resveratrol ile engellenebileceği bildirilmiştir. Çalışmada sigara, glutatyon (GSH) seviyelerinde azalmaya neden olmuştur ve resveratrol verilmesi GSH seviyelerini yükseltmiştir (20). Falchetti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 13 hafta boyunca sigara dumanına

ratlarda testis dokusunda glutatyon peroksidaz aktivitesi ve lipid peroksidasyonun arttığı ve TAK, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerinin azaldığı rapor edilmektedir. Antioksidan olarak bal verilen grupta lipid peroksidasyonu azalmıştır, TAK artmıştır, glutatyon peroksidaz (GPx), SOD, CAT seviyeleri düzelmiştir (21).

İkincil bir bitki metaboliti olan resveratrol, polifenol grubunda yer alan oldukça güçlü bir antioksidandır. Resveratrol hücre içi antioksidan miktarını artırabilir, GPX, glutatyon-s-transferaz ve glutatyon redüktaz gibi birçok antioksidan enzimin de artışına neden olabilir (22). Resveratrolün kadmiyumun neden olduğu oksidatif stres üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, ratlara 5 gün boyunca 10 mg/kg resveratrol verilmiştir. İncelemeler serum ve dokularda yapılmıştır. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) aktiviteleri, doku tiobarbitürik asit reaktif madde ve GSH düzeyi, resveratrol ve kontrol gruplarında kadmiyum gruplarından daha düşük çıkmıştır. Doku (karaciğer, böbrek, beyin, kalp) SOD aktivitesi kadmiyum verilen gruplarda düşüktür. Kadmiyumla birlikte resveratrol verilmesinin, değerleri kontrol grubuna yaklaştırdığı bildirilmiştir (23). Literatürde hem sigara hem de resveratrolün TAK/TOK üzerine etkilerinin birlikte değerlendirildiği in vivo çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmada oksidatif stres kaynağı olduğu bilinen sigaranın ve antioksidan olan resveratrolün dil dokusu ve kanda oksidatif stres üzerine etkileri TAK ve TOK ölçümü ile incelenmiştir. Oksidatif stresin dil dokusunda değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır ve diş hekimliği açısından kanlanması ve malign lezyonların en yoğun görüldüğü bölge olması nedeniyle serum ile birlikte dil dokusunda TAK/TOK seviyeleri değerlendirilmiştir.

Plazma ve serumda antioksidanlar etkileşim halindedirler ve genel olarak sinerjistik çalışmaktadırlar. Bir antioksidandaki azalma diğerlerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidanların ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu nedenle kanda antioksidan durumu değerlendirmede antioksidanların bireysel değerlerinden çok toplam antioksidan değerini veren total antioksidan kapasite ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Vücudun antioksidan/oksidan durumu antioksidan enzimlerin aktivitesi ve antioksidan/oksidan moleküllerin konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilmekte beraber, genel antioksidan/oksidan durumu TAK ve TOK ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir (14, 15).

Çalışmamızda Erel tarafından geliştirilen ve günümüzde en popüler metod olarak kabul edilen yöntemlerle total antioksidan ve total oksidan kapasite değerlendirildi (14, 15). Bu metod ucuz, hassas ve güvenilir olup, bilirubin, lipidler, heparin ve okzalit gibi bileşenlerden etkilenmez. Oksidatif stres altında total antioksidan kapasitenin tükenmesi durumunda başlangıçta karaciğer ve yağ dokusu gibi depolandıkları organlardan endojen antioksidanların salınımı artar, antioksidan enzimler aktive olur. Oksidatif stresin daha ileri döneminde ise antioksidanların tükenmesine bağlı olarak antioksidan kapasite düşer (24).

Organlar ve dokular antioksidanlar gibi özel bileşikleri depolama ve sentezleme özelliğine sahipken, kanın böyle bir özelliği yoktur. Bu nedenle farklı dokularda antioksidan konsantrasyonları değişkenlik gösterir ve dokudaki konsantrasyon ile kandaki konsantrasyon arasında fark olması normaldir. Kandaki antioksidan durum, dokuların oksidatif stresle başa çıkma yeteneğini göstermekten çok beslenme alışkanlıklarını ve dokudaki absorpsiyon ve salgı dengesini gösterebilir (25). Bizim çalışmamızda da serum TAK ve TOK değerlerinde anlamlı fark olmaması, serumdaki değerlerin anlık değişim göstermesinden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Sigara+Resveratrol grubunda, dil dokusunda TAK ve TOK yükselmiştir. Bu sonuçlar toksik molekülle karşılaşmaya bağlı antioksidan savunma sisteminin devreye girmesiyle açıklanabilir ve Prior ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur (26).

Resveratrolün ve sigaranın farklı dozlarda total oksidan/antioksidan kapasite ve oksidatif stres belirteçleri üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla dokularda daha uzun süreli ileri çalışmalar yapılabilir. Sigaranın neden olduğu oksidatif stresin ve resveratrolün oral dokularda ve serumda değerlendirilmesinin doku iyileşmesindeki bozuklukların, oral lezyonların ve hastalıkların aydınlatılmasında etkili olabileceği düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Serafini M, Del Rio, D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool. *Redox Report* 2004; 9: 145-152.
2. Delibaş N, Özcankaya R. Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2: 11-17.
3. Altuntaş I, Dane S, Gümüştökin K. Effects of cigarette smoking on lipid peroxidation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2002; 13: 69-72.
4. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12-27.
5. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 111-126.
6. Eiserich JP, Vossen V, O'Neill CA, Halliwell, B, Cross, CE, van der Vliet A. Molecular mechanism of damage by excess nitrogen oxides nitration of tyrosine by gas-phase cigarette smoke. *FEBS Lett* 1994; 353: 53-56.
7. Petruzzelli S, Puntoni R, Mimotti P, Pulerà N, Baliva F, Fornai E, Giuntini C. Plasma 3-nitrotyrosine in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1902-1907.
8. Elliot JG. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech* 1999; 53: 46-48.
9. Keskin D, Karsan O, Ezirmik N, Çiftçioğlu A. Tavşanlarda kırık iyileşmesi üzerine alfa-tokoferolün etkisi. *Artroplastik Artroskopik Cerrahi* 1999; 10: 207-210.
10. Cottard CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 7-16.
11. Das S, Lin HS, Ho PC, Ng KY. The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol. *Pharmaceutical Research* 2008; 25: 2593-2600.
12. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-457.
13. Fremont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci* 1999; 64: 2511-2521.
14. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111.
15. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
16. Halliwell B, Aruoma OR. DNA damage by oxygen derived species. Its mechanisms of action and measurements in mammalian system. *FEBS Lett* 1991; 281: 9-19.
17. Bruno RS, Traber MG. Vitamin E biokinetics, oxidative stress and cigarette smoking. *Pathophysiology* 2006; 13: 143-149.
18. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol* 199 ; 72: 1-7.
19. Kodama M, Kaneko M, Aida M, Inoue F, Nakayama T, Akimoto H. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implication in human cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 433-438.
20. Jannin B, Menzel M, Berlot JP, Delmas D, Lançon A, Latruffe N. Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: Plasmatic protein binding and cell uptake. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1113-1118.
21. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Science* 2001; 70: 81-96.
22. Pedras MSC, Ahiahonu PWK. Metabolism and detoxification of phytoalexins and analogs by phytopathogenic fungi. *Phytochemistry* 2005; 66: 391-411.
23. Gökteş Ö. Kadmiyumun neden olduğu oksidatif stres üzerine resveratrolün koruyucu etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Malatya, (Prof. Dr. Göknur Aktay), 2007 <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster>. (17.01.2014).
24. Psotova J, Zahalkova J, Hrbac J, Simanek V, Bartek J. Determination of total antioxidant capacity in plasma by cyclic voltammetry. *Biomed Papers* 2001; 145: 81-83.
25. van Rossum JP, Schamhart DH. Oxidation-reduction (redox) potentiometry in blood in geriatric conditions: a pilot study. *Exp Gerontol* 1991; 26: 37-43.
26. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1173-1181.