

## Resveratrol; hiperkolesterolemik tavşan korpus kavernozumunda endotelium-kaynaklı relaksasyonu korur ve restore eder

Murat N., Korhan P., Kizer O., et al  
J Sex Med 2016; 13(1);12-21.

Eretil disfonksiyon (ED) erkekler arasında yaygın görülen bir durum olup; hakkında yeni koruyucu önlemler ve tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Organik kökenli ED için temel risk faktörleri yaşlanma ve vasküler yetmezliktir. Vasküler yetmezlik ise kardiovasküler hastalıklar, ateroskleroz, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabet ile ilintilidir. Oksidatif stress nedeniyle NO (nitrik oksit) seviyesindeki azalma hiperkolesterolemiye bağlı gelişen erektil disfonksiyonda rol oynar. Hiperkolesterolemi L-argininden NO sentezini sağlayan eNOS (endotelial Nitrik oksit sentetaz) aktivitesinde disregulasyon yaparak ED'ye sebep olur. eNOS sadece dimerik halde aktif olan monomerik halde aktivitesi olmayan bir enzimdir. Hiperkolesterolemi sebebiyle oluşan serbest oksijen radikalleri, eNOS aktivitesini dimer/ monomer oranını değiştirerek azaltır. Resveratrol kardiyovasküler hastalıklarda endotelial fonksiyonu iyileştiren ve inflamasyonu önleyen bir moleküldür. Endotelial fonksiyonu iyileştirmede iki yol mevcuttur. Birincisi eNOS aktivitesinde ve ekspresyon düzeyinde artış; ikincisi ise NO aktivitesini inhibe eden NADPH oksidazı inhibe ederek ve NO'ü aktive eden SOD (süperoksid dizmutaz), CAT (katalaz) ve GPx (glutatyon peroksidaz) enzimlerini indükleyerek gerçekleştirir.

Bu hayvan deneyi çalışmasında yazarlar resveratrolün hiperkolesteroleminin yol açtığı endotelial disfonksiyonu eNOS ve NADPH oksidaz aktivitesini düzenleyerek önlediğini ve oluşan endotelial disfonksiyonu restore ettiğini göstermişlerdir.

Çalışma protokolü olarak 2 ayrı protokol oluşturulmuştur. Birinci protokolde tavşanlar 3 gruba ayrılmış; 1. Grup (N=7) 6 hafta boyunca standart diyet (SD) almış; 2. Grupta 6 hafta %2 (w/w) kolesterol diyeti (KD) (N=7); 3. Grup (N=7) ise 6 hafta boyunca KD'e ek olarak 8 mg/kg/gün resveratrol verilmiştir. Protokol 2 de ise önce 6 hafta boyunca KD verilen 4. ve 5. Gruplarda: 4. Gruba (N=6) bu haftadan sonra sadece SD verilmiş; 5. Gruba (N=6) ise

SD ile birlikte 8 mg/kg/gün resveratrol verilmiştir. Protokol 1 koruyucu etkisini protokol 2 ise restore edici etkisini değerlendirmek için oluşturulmuştur. Ardından tavşanlar sakrifiye edilerek korpus kavernoza çıkarılmış. Sağ kavernozumdan alınan 3 parça organ banyosuna; sol kavernozum ise moleküler çalışmalar için nitrojen sıvısına alınmıştır. Ardından NADP+ /NADPH (Abnova KA1663) kiti kullanılarak oranı hesaplanmış. Antioksidan enzimlerden SOD, CAT, GPx aktiviteleri de STA-340, STA-341 ve GPx-340 kullanılarak ölçülmüştür. Western blot ile eNOS ve VASP analiz edilmiş. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına baktığımızda organ banyosunda Asetilkolin (Ach) bağlı Emax cevabında kontrol grubuna göre Grup 2'de %48 den 29'a gerilemiş. Bu relaksasyon cevabının resveratrol verilen grup 3 ve grup 5'de arttığı görülmüştür. Bu da resveratrolün kolesterolün korpus kavernozumlardaki etkilerini koruyucu ve düzeltici etkisini göstermiştir.

NOS aktivitesinin azaldığı veya disfonksiyonel eNOS bulunması durumunda korpus kavernozumlardaki eNOS ekspresyonu kompensatuar olarak artar. Bu çalışmada da eNOS ekspresyonunun Grup 2'de kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Resveratrolün Grup 3'te bu ekspresyonu azalttığı gösterilmiş, fakat grup 4 ve grup 5'te eNOS ekspresyonundaki azalmalar arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Hiperkolesterolemik durumlarda eNOSun dimer/monomer oranında azalma saptamışlardır. Grup 4 ve grup 2 arasında anlamlı fark bulunmamış fakat grup 5 ve grup 3 diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sayede resveratrolün bu oranı -aktif form olan- dimerik eNOS yönünde arttırdığını söylemişlerdir. Kolesterol diyeti sonrası S1177 fosforile eNOS seviyesinde azalma gösterilmiş; resveratrol tedavisi ardından S1177 fosforilasyonun artarak eNOS aktivitesinin arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca kolesterol diyetinde

T495 fosforile eNOS seviyesinde anlamlı derecede artışı ve resveratrol tedavisinin her 2 protokolde de bu fosforilasyonu düşürerek eNOS aktivitesini arttırdığını göstermişlerdir. VASP aktivasyonu fosforile edilerek sağlanır. Bu çalışmada yazarlar p-VASP/VASP oranının kolesterol diyeti ardından azaldığını ve resveratrol verilen grup 3'te arttığını fakat bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca grup 4 ve grup 5 arasında da VASP aktivasyonu açısından anlamlı fark bulunmadığını ifade etmişlerdir.

Yazarlar bu çalışmada NADPH oksidaz aktivitesinin kolesterol diyeti sonrası arttığını ve resveratrol tedavisi sonrası bu artışın geri döndüğünü fakat grup 4 ve grup 5 arasında NADPH oksidaz aktivitesinde anlamlı fark görülmediğini söylemişlerdir. NO aktivitesinin bu sayede arttıracağı düşünülmüştür. Ayrıca antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GPX) de seviyesi ölçülen bu çalışmada CAT ve SOD aktivitesinin kolesterol diyeti ardından artış gösterdiğini fakat resveratrol tedavisi ardından sadece CAT aktivi-

tesinin geri döndüğünü göstermişlerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada resveratrolün hiperkolesterolemiye bağlı gelişen ED'de koruyucu ve restore edici etkisi kanıtlanmıştır. Bu etkiler eNOS'un dimerik formunu koruyarak, p(S1177)-eNOS oranını arttırarak ve p(T495)-eNOS oranını azaltarak aktivitesinin regüle edilmesi ile ilişkili bulunmuştur.

Resveratrolün eNOS fosforilasyonu yolağı ile NO yolu üzerinden hiperkolesterolemiye bağlı ED'de koruyucu ve restore edici etkisini gösteren çalışma NADPH oksidaz yolağında aynı etkiyi gösterememiştir. Kolesterol diyetinin NADPH oksidaz aktivitesinde gösterdiği artışı resveratrolün azalttığı gösterilmiş ancak kolesterol diyetini kesmekle resveratrol etkisinin benzer olduğunu raporlamışlardır.

#### **Çeviri**

**Dr. Nusret Can Çilesiz, Doç. Dr. Memduh Aydın**  
**GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,**  
**Üroloji Kliniği**