

RESVERATROLÜN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Rumeysa Duyuran

Doktora Öğrencisi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Bölümü,
rduyuran@hotmail.com, Gaziantep/Türkiye - ORCID ID:0000-0002-7110-0303

Prof. Dr. Hülya Çiçek

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, drhulyacicek@hotmail.com, Gaziantep/Türkiye
ORCID ID:0000-0002-1065-1582

Baran Bincan

Doktora Öğrencisi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Bölümü,
baranbincan@gmail.com, Gaziantep/Türkiye, ORCID ID: 0000-0002-9210-2017

Öz

Üzüm çok yıllık bir bitki olup meyvesi ve yaprakları gıda olarak tüketilmektedir. Anavatanının Orta Doğu olduğu sanılmaktadır. Olgunlaşmış üzümün içeriğine baktığımızda 100 gramlık üzüm 69 kilo kalori enerji içerir, ayrıca %81'i su, %18'i karbonhidrat, %1'i proteindir ve çok az miktarda yağ, K vitamini ve E vitamini içermektedir. Resveratrol(RSV) ilk olarak 1930'lu yılların başlarında da tıbbi bir bitki olan *Veratrum grandifolium* Loes. fil.'de tanımlanmış, birçok çalışma üzümün içinde bulunan flavonoidler ve polifenolik bileşikler nedeniyle klinik kullanımda faydalı olacağını göstermiştir. RSV, özellikle siyah üzümün kabuğunda bulunan stilbenoid grubuna ait, flavonoid olmayan doğal bir polifenoldür. Üzüm yanında çilek, yaban mersini, nar, dut Antep fıstığı ve yer fıstığı gibi çeşitli bitkilerde de bulunur. Diyet bileşenlerinin içinde bulunan RSV'nin antioksidan, enflamasyon önleyici antikanserojen, nöroprotektif, kardiyoprotektif, lipid düzenleyici, antidiyabetik ve ömür uzatma olmak üzere birçok etkisi olabileceği sanılmaktadır. RSV'nin potansiyel yararları, bazı hayvan deneylerinde geniş çapta araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Yapılmış bilimsel çalışmalar dikkate alındığında RSV'nin kanserin pek çok aşamasında tümör baskılayıcı özelliği olduğu belirlenmiştir. Serbest radikallerin sebep olduğu hücre hasarını engelleyebilen güçlü bir antioksidandır. Radyoterapi veya kemoterapi, kanser hücrelerinin komşu hücrelerde enflamasyona yol açar, RSV ise bu parçalanmış hücrelerin ortadan kaldırılması için lökositleri uyarak apoptozu hızlandırır.

Anahtar Kelime: Üzüm Çekirdeği, Antioksidan, Resveratrolün Etkileri.

EFFECTS OF RESVERATROL ON HUMAN HEALTH

Abstract

Grape is a perennial plant and its fruit and leaves are consumed as food. Its homeland is thought to be the Middle East. When we look at the content of ripe grapes, 100 grams of grapes contain 69 kilocalories of energy, 81% of them are water, 18% are carbohydrates, 1% are protein and contain very little fat, vitamin K and vitamin E. Resveratrol (RSV) was first produced in the early 1930s by the medicinal plant *Veratrum grandifolium* Loes. fil., many studies have shown that it will be useful in clinical use due to the flavonoids and polyphenolic compounds found in grapes. RSV is a natural non-flavonoid polyphenol belonging to the stilbenoid group, especially found in the skin of black grapes. Besides grapes, it is also found in various plants such as strawberries, blueberries, pomegranates, mulberries, pistachios and peanuts. It is thought that RSV, which is found in dietary components, may have many effects such as antioxidant, anti-inflammatory, anticarcinogenic, neuroprotective, cardioprotective, lipid regulating, antidiabetic and life-prolonging. The potential benefits of RSV have been widely studied in some animal experiments, with positive results. Considering the scientific studies, it has been determined that RSV has tumor suppressive properties in many stages of cancer. It is a powerful antioxidant that can prevent cell damage caused by free radicals. Radiotherapy or chemotherapy causes inflammation in neighboring cells of cancer cells, while RSV accelerates apoptosis by stimulating leukocytes to eliminate these lysed cells.

Keywords: Grape Seeds, Antioxidant, Effects of Resveratrol

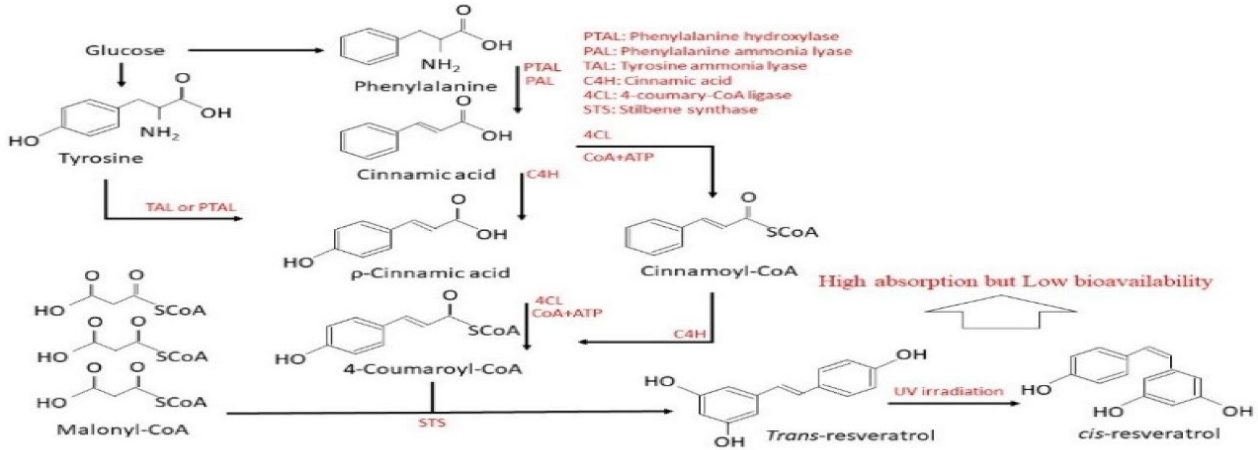
1. GİRİŞ

Resveratrol, 1930'lu yıllar da tıbbi bir bitki olan *Veratrum grandifolium* Loes. fil.'de tanımlanmıştır. Sağlık üzerine etkileri özellikle Çin ve Japon bilim adamları başta olmak üzere, birçok bilim adamı tarafından uzun yıllar araştırılmıştır. *Polygonum cuspidatum* bitkisinin köklerinden özütlenen resveratrol, Japon ve Çin halkı tarafından "kojo-kon" adıyla bilinen geleneksel bir ilaç olarak; hipertansiyon, damar tıkanıklığı, cilt iltihabı ve allerji gibi birçok hastalık için kullanılmaktadır (Goldberg et al., 1996).

Resveratrol (3, 4', 5-trihidroksi-stilben), asmanın yaprak ve üzüm tanesi kabuğunda yüksek oranda sentezlenen ve fitoaleksinin özelliği gösteren bir stilben grubu bileşiktir. 'Phytoalexin', Yunanca bir kelime olup, phyton; bitki, "alexein" koruyucu anlamındadır. Bu bileşiğin, bitkileri hastalıklara karşı korumasının yanı sıra; son yıllarda antifungal, antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan etkileri ile insanlarda da fitoaleksinin etkisi gösterdiği anlaşılmıştır (Liu et al., 2003; Mizutani et al., 2001; Zbikowska & Olas, 2000; Zgoda-Pols et al., 2002).

2. RESVERATROLÜN SENTEZİ ve İŞLEVLERİ

Literatür taramasından sonra anlaşıldığı üzere, resveratrolün; bitkiler tarafından negatif veya stresli koşullara, hasara ve mekanik yaralanmaya yanıt olarak sentezlendiğini göstermiştir. Bitkilerin fizyolojik metabolizmasında, glikoz 4-kumaroil-CoA'ya metabolize edilir ve trans-resveratrol üretmek için stilben sentaz yoluyla malonil-CoA ile birleştirilir (Şekil 1)(Hou et al., 2019).



Şekil 1. Bitkide resveratrol yolu.

Bakterilere veya mantarlara veya UV maruziyetine yanıt olarak, trans- ve cis-izomerler olmak üzere iki tür resveratrol üretilir. Ek olarak, trans-resveratrol üzümlerde doğal olarak bulunurken, çeşitli teknolojiler, cis-resveratrol ve glikozitini çeşitli kökenlerden gelen şaraplarda tanımlamıştır. Şaraplaştırma işleminin bazı trans-resveratrol'ü cis'ine dönüştürdüğü tespit edildi. Bununla birlikte, madde ışıktan korunduğunda, trans -form, yüksek pH hariç aylarca stabil kalabilirken, cis-resveratrol sadece nötr pH'da stabil kalmaktadır (Fabjanowicz et al., 2018). Ayrıca resveratrolün doğal bir antimikrobiyal ajan olduğu gösterilmiştir (Fabjanowicz et al., 2018). Aynı zamanda bağırsak mikrobiyota bileşimini modüle eder ve bu nedenle anti-diyabetik, anti-obezite ve anti-ateroskleroz özelliklerine sahiptir (Bostanghadiri et al., 2017).

2.1. Resveratrolün Metabolizması ve Biyoyararlanımı

Resveratrolün nutrasötik olarak kullanımı, diğerlerinin yanı sıra obezite, metabolik sendrom, kalp hastalığı ve kanser bağlamında klinik deneyler dahil olmak üzere hem hayvan hem de insan

modellerinde incelenmiştir; bununla birlikte, bugüne kadar, dozaj ve takviye süresi ile ilgili özel bir tavsiye bulunmamaktadır. Oral kullanımlarda, resveratrol veya öncülleri gastrointestinal kanaldan geçer ve resveratrol alımının yaklaşık %70'inin emildiği tahmin edilmektedir (Gambini et al., 2015). Bağırsakta resveratrol, proteinler gibi çeşitli besinlere bağlanır ve bunların çözünürlüğü, dışkıda emilimini veya eliminasyonunu etkileyecektir. (Gambini et al., 2015). Resveratrol absorpsiyonu, pasif difüzyonla veya integrinler dahil olmak üzere bağırsak membran taşıyıcıları ile kompleksler oluşturarak meydana gelir. Serbest resveratrol, lipoproteinlere ve albümine bağlı olarak kan dolaşımında dolaşır. Bununla birlikte, resveratrolün serbest formu, karaciğerde ve bağırsakta yoğun glukuronidasyon ve karaciğerde sülfasyon nedeniyle kan dolaşımında çok düşük seviyelerde bulunur, böylece biyoyararlanımı azalır (Walle, 2011). Dolayısıyla resveratrolün dolaşımdaki başlıca formları glukuronid (trans -resveratrol-4'-glukuronid, trans -resveratrol -3-glukuronid) ve sülfattır (trans -resveratrol-3,4'-disülfat, trans -resveratrol-3,5-disülfat, trans -resveratrol-3-sülfat), (Bresciani et al., 2014; Gambini et al., 2015). Benzer şekilde resveratrol-3-sülfat ve resveratrol-3-glukuronid, oral uygulamadan sonra karaciğer, yağ dokusu veya kalp gibi hedef organlarda saptanmaktadır (Bresciani et al., 2014).

Buna karşılık, serbest resveratrol, sülfat ve glukuronid türevlerinden, her yerde ekspres edilen sülfataz ve β -glukuronidaz tarafından geri sentezlenebilir. Ayrıca resveratrol metabolitleri safra enterohepatik transportu yoluyla ince bağırsağa geri dönebilir. Şimdiye kadar, 28 gün boyunca orta derecede kırmızı şarap tüketiminden sonra insan idrarında 21'e kadar resveratrol metaboliti tanımlanmıştır ve bu metabolitlerin bazılarının bağırsak mikrobiyal metabolizmasının yan ürünleri olduğu gözlemlenmiştir (Chaplin et al., 2018).

Resveratrol maddesinin biyokimyasal ve moleküler mekanizmaları birbirinden farklı olduğu bilinmektedir. Resveratrolün, ilaç direnç proteini, östrojen reseptörleri, topoizomeraz II, tubulin, DNA polimeraz ve F1-ATP gibi hücredeki farklı sinyal proteinlerine bağlandığı gösterilmiştir. Resveratrol, bunlara ek olarak farklı transkripsiyon faktörleri aktive ederek (STAT3, NF-kap-paB, PPAR-gama, beta-katenin, HIF-1 alfa) anti-apoptotik genleri baskılamakta (Bcl-XL, Bcl-2, XIAP ve survivin), protein kinazları inhibe etmekte (AKT, JNK, PI3K, src), antioksidanların enzim aktivitesini artırmakta (katalaz, süperoksit dismutaz ve hemooksijenaz-1), inflamatuvar belirteçler (CRP, NF, iNOS ve COX-2) ile metastatik ve anjiyogenik gen ürünlerinin aktivitesini baskılamakta (MPs, VEGF, ICAM-1, katepsin D) ve hücre siklusunda görevli genler (PTEN, Rb, siklinler ve CDKs) üzerine düzenleyici etki göstermektedir (Chun & Surh, 2004).

Resveratrolün Antioksidan Özellikleri: Antioksidan etkisi nedeniyle öne çıkan, doğal polifenol bir madde olan resveratrolün, lipid peroksidasyonun ve buna bağlı olarak oluşacak hücre ölümlerinin önüne geçtiği bilinmektedir (Vine, 2006; Wang et al., 2002). Son yıllar da resveratrolün nitrik oksit (NO) sentezini uyardığı ve iNOS ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır ve bununla birlikte nitrik oksit'e benzer şekilde antitrombositer, antiinflamatuvar ve vazodilatatör etkileri de olduğu gösterilmiştir (NADERALI et al., 2000; Ray et al., 1999). Resveratrol plazma nitrik oksit düzeyi doz bağımlı olarak arttırmış ve hücre hasarının göstergesi olan laktat dehidrogenaz aktivitesini ise doz bağımlı olarak azalmıştır (Hung et al., 2000). Bazı çalışmalar da beyinde lokal iskemi sonrası resveratrolün, oluşan infarkt alanı küçülttüğü gözlemlenmiştir. Resveratrol bu etkileri antitrombosit, antioksidan ve damar gevşetici özelliklerinin aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Huang et al., 2001). Bunların yanı sıra trombin uyarısıyla oluşan süperoksit radikallerini ve diğer reaktif oksijen çeşitlerinin oluşumunu azaltmıştır (Olas et al., 2001). Resveratrol maddesinin, serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu DNA hasarının üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Ayrıca resveratrolün güçlü hidroksil radikalleri üzerine onarıcı etkisi ile DNA kırılmalarının azaldığını ortaya koyan çalışmalar olmakla birlikte hidroksil radikal gruplarının onarıcı etkisinin anlamlı olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (Murcia & Martinez-Tome, 2001).

Resveratrolün Kanser Üzerine Etkisi: Birçok araştırma da resveratrolün kanser üzerine etkisi çalışılmıştır. Bu maddenin, kanserin aşamalarında engelleyici ve durdurucu özelliği olduğu

belirtmiştir (Fulda & Debatin, 2004; Ignatowicz & Baer-Dubowska, 2001; Moriartry et al., 2001). Resveratrolün çok iyi bir şekilde hücre yok etme özelliğine sahip olduğu ve tümör baskılayıcı genden(p53) bağımsız, kanser hücrelerini öldürdüğü bildirilmiştir (Narayanan et al., 2002). Zarar gören hücrelerin, kanserli hücre olma olasılığı sağlıklı hücelere göre daha yüksektir. Oysa ki, radyasyon ve kemoterapi, kanser hücrelerinin parçalanıp ölmesine neden olmakta ve böylece bu hücreler vücut içerisine yayılarak komşu hücrelerde inflamasyona neden olmaktadır. Resveratrol, beyaz kan hücrelerini uyararak, kanserli hücrelerin ölümünden sonra, arta kalan parçalanmış hücre kalıntılarını yok etmektedir ve bu olaya apoptozis denilmektedir (Alles et al., 1991). Miktar olarak 100 µg/mL resveratrolün, araşidonik asit üzerine etki ederek prostaglandin sentezini gerçekleştiren ve tümör oluşumunu ve gelişimini uyaran bir enzim olan siklooksijenaz-1 (COX-1) enziminin %98 oranında tümör ilerleme aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Fontecave et al., 1998). Jang ve ark. 18 hafta boyunca, tümör hücresi oluşmuş farelere 2 kez 1, 5, 10 veya 25 µM resveratrol bileşiği verildiğinde, tümör sayısının kontrol grubuna göre sırasıyla; %50, %63 ve %88 oranında azaldığını belirtmiştir (Jang et al., 1997). Carbo ve ark. ise kanserli farelerde resveratrolün, lezyonun ilerlemesini engellediği ve deride oluşan tümörü azalttığını saptamışlardır (Carbó et al., 1999).

Resveratrol, *Helicobacter pylori*'un gelişimini durdurmaktadır ve sebep olduğu mide ülseri, gastrit ve kanser oluşumunu, ayrıca meme kanseri hücrelerinin büyümesini engellediği bildirilmiştir (Mahady et al., 2003). Prostat kanserinde androjenleri bloke ettiği, kemik kanserinde de ise hücrelerinin metastazını bloke ettiği bildirilmektedir (Frankel et al., 1993).

Resveratrolün Kalp Sağlığı Üzerine Etkisi: Resveratrol bileşiğinin, kalp ve damar hastalıkları riskini azalttığı bilinmektedir (Zhang et al., 2004). Kalp hastalıkları ile ilgili zararın ve iskemik vasküler hastalıkların primer sebebi damar tıkanmasıdır. Kısacası aterosklerozun oluşum prosesi, atardamar duvarının normal hücre elementleri ve kan (lipoproteinler, trombositler, plazmatik proteinler, büyüme faktörleri, lenfositler) arasındaki normal kabul edilen yapının bozulması sonucu oluşur. Damardaki ateroskleroz oluşumunu, anti-aterojenik beslenme ile önüne geçilebilir. Resveratrolde zengin üzüm; flavonoidler, polifenoller ve E vitamini gibi anti-aterojenik bileşikler yapılarında bulunduran besinlerin başlarında yer almaktadır. (Das & Das, 2007). Resveratrole ilişkin en önemli noktalardan biri de çok düşük konsantrasyonda apoptotik hücre ölümünü inhibe ederek miyokardiyal iskemik reperfüzyon yaralanması ve ventriküler aritmi gibi çeşitli hastalıklara karşı koruyucu olmasıdır. Resveratrol yüksek dozda kullanıldığında ise apoptotik hücre ölümünü kolaylaştırıcı etki göstermektedir (Bertelli et al., 1999).

Resveratrolün İnflamasyon Üzerine Etkisi: İnflamasyon; enfeksiyon ve zarar verici yabancı yapılara karşı dokunun kendini savunmak için gösterdiği tepki olup, dokuda oluşan kızarıklık, ağrı, şişlik ve bazen eksüdasyonla belirgin olan durum olarak tanımlanabilir. Yapılan çalışmalar da inflamasyonun, arterlerin iç yüzeyine lipid depolanmasını sağlayıcı etken olduğu belirtilmektedir. Lipid bileşikler, arterlerin tıkanmasına ve hatta kalp krizine veya bunun tetiklenmesine neden olabilir. Birçok laboratuvar çalışmasında resveratrolün, bazı inflamatuvar enzimlerin aktivitesini önleyici etkisinin olduğu belirtilmiştir.

Resveratrolün Trombosit Kümeleşmesine Etkisi: Trombositler, kanın pıhtılaşmasını sağlayan hücre parçalarıdır. Kan pıhtılaşması, damarlar da oluşan kan akımını azaltarak dokuların beslenmesini azaltmaktadır. Birçok in vitro koşullarda yapılan çalışmalar da resveratrolün, trombosit agregasyonunu engellediği vurgulanmıştır (Olas et al., 2002).

Resveratrolün Kolesterol Üzerine Etkisi: Çalışmalar resveratrolün, total kolesterolü ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerde bulunan kolesterolü (LDL-C) düşürmekte az da olsa sorumlu olduğu ve ateroskleroz oluşum mekanizmasından sorumlu tutulan LDL oksidasyonunu önlediğini göstermektedir (Jäger & Nguyen-Duong, 1999). Arichi ve ark. ile Kimura ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, resveratrolün karaciğerde yağ birikimini önlediğini belirlemişlerdir (Arichi

et al., 1982; Kimura et al., 1983). Resveratrol ayrıca triaçilgliserol düzeyini düşürmekte ve karaciğeri lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır (Jang et al., 1997).

Alzheimer Hastalığı Üzerine Resveratrolün Etkisi: Alzheimer; kognitif fonksiyonların bozulmasıyla karakterize, kompleks ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın prognozu; hücre içi nörofibriler yumakları ve ekstraselüler amiloid beta ($A\beta$) peptidlerinin varlığı, sinaptik yetmezlik ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla karakterizedir. Son zamanlarda ki çalışmalar, alzheimer hastalığının üzerinde resveratrolün iyileştirici etkisinin olduğu gösterilmiştir (Marambaud et al., 2005). Resveratrolün alzheimer hastalığı üzerine belirlenen etkisi ise proteazları aktive ederek ve sonrasında $A\beta$ 'nin hücre içi yıkılımını uyarması ile göstermektedir yani koruyucu etkisini $A\beta$ üretimini inhibe ederek değil de hücre içi yıkımı artırarak sağlamaktadır.. (Savaskan et al., 2003).

Resveratrolün Cilt Üzerine Etkisi: Resveratrol artık kozmetik ve dermatoloji de giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kozmetoloji ve dermatolojideki popüleritesi, öncelikle cilt bariyerine nüfuz etme ve yaşlanma karşıtı aktivite ile kanıtlanmış yeteneği ile ilişkilidir. Resveratrol içeren formülasyonların, fibroblastların proliferasyonunu uyarabildiği ve kolajen III konsantrasyonundaki artışa katkıda bulunabildiği gösterilmiştir. Resveratrol, östrojen protein reseptörleri (hem $ER\alpha$ hem de $ER\beta$) için bir afiniteye sahiptir, böylece kolajen tip I ve II üretiminin uyarılmasına katkıda bulunur. Ayrıca, resveratrol antioksidan özelliklere de sahiptir, bu nedenle AP-1 ve NF- κ B faktörlerinin ekspresyonunu azaltarak serbest radikallerin ve UV radyasyonunun cilt üzerindeki etkileriyle ilişkili oksidatif hasara karşı hücreleri koruyabilir ve foto yaşlanma sürecini yavaşlatır. Bu tür çalışmalar resveratrolün cilt bakım özellikleri ve dermal biyoyararlanımı, metabolizması ve dermal uygulama güvenliği hakkındaki literatürü gözden geçirmektedir. (Ratz-Lyko & Arct, 2019).

Resveratrolün Sağlık Üzerine Olumlu Etkileri: Tüm yazılanlara ek olarak resveratrol; E vitamininden 50, C vitamininden ise 20 kat daha etkili antioksidan özellik gösterdiği için immün sistemi güçlendirdiği bilinmektedir. Antiallerjiktir özellik gösterdiği de bilinmektedir. Damar genişlemesine yardımcı olarak kan akışının kolaylaştırmayı sağlayan nitrik oksit sentezini artırmaktadır. (Hung et al., 2002).

Hidroperoksidaz ve siklooksigenaz mekanizmasını engellediği bilinmektedir. İltihap oluşumunu engellemeye yardımcı olmaktadır (Moriarty et al., 2001). Amiloidozisi yani vücutta anormal protein birikimini engellemektedir. Serebral iskemi oluşması halinde nörolojik hasarı önlediği bilinmektedir. Kronik akciğer hastalığına karşı koruyuculuğu bilinmektedir. Resveratrolün üzerine yapılan bir diğer dikkat çekici çalışmalar ise yaşam süresini artırıcı etkisinin olduğu yönündedir. Çalışmalar, resveratrol kullanım miktarına bağlı olarak, mayalarda, meyve sineklerinde, iplik kurtlarında, bazı balık türlerinde ve obez farelerde yaşam süresini sırasıyla; %70, %29, %24, %50 ve %31'e varan oranlarda artırdığı belirtilmiştir. (Bass et al., 2007; Gruber et al., 2007).

Genel manada kabul edilen bir teoriye göre; canlı organizmaların vücudunda bulunan ve Sirtuin2 olarak bilinen enzimi aktive ettiğine ve bu enzimin de hücrelerin kendisini onarması üzerine yapıcı etkiye sahip olması nedeni ile resveratrolün yaşam süresini artırıcı etki sağladığına inanılmaktadır (Baur et al., 2006).

3. SONUÇ

Resveratrol maddesi üzerine yapılan klinik ve hayvan çalışmaları, resveratrolün sağlığı iyileştirebileceği, metabolik sendrom gibi kronik hastalıkları önleyebileceğini ve/veya tedavi edebileceğini düşündürmektedir. Genel popülasyonun yaşam tarzı değişikliklerini kabul edip uygulamaya geçmesinin zor olduğu göz önüne alındığında, resveratrol daha fazla klinik ve deneysel çalışma yoluyla keşfedilmeye değer, olumlu etkilerinin tespiti yapılmış kıymetli doğal bir maddedir. Üzüm meyvesinde ve gövdesinde strese sebep olan faktörlere karşı koruyucu bir bileşik olan resveratrolün, insan vücudunu da hastalıklara karşı koruduğu, çoğu tıp ve eczacılık literatüründe vurgulanmaktadır. Resveratrolün başta kanser olmak üzere koroner kalp hastalıkları, Alzheimer

hastalığı gibi pek çok hastalığı iyileştirici etkisi birçok araştırmayla belirlenmiştir. Özellikle günümüzde doğal beslenme ile ilgili destekleyici bileşikler tüketilerek resveratrolün potansiyel faydalarından yararlanılabilir. Doğal yiyecekler; başta üzüm, yer fıstığı, antep fıstığı ve yabanmersini gibi yiyecekleri kapsarken, beslenmeyle ilgili takviye bileşikler; *Polygonum cuspidatum*, üzüm kabuğu ve üzüm çekirdeğinden ekstrakte edilen hapları bulunmaktadır. Bununla birlikte, metabolik sendromun etkili tedavisi insanlarda hayvan çalışmalarına göre daha az ikna edici olmuştur. Bireyler arasında resveratrole karşı biyoyararlanım ve fizyolojik tepkilerdeki farklılıkları açıklayan genetik faktörleri anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAK

1. Bostanghadiri, N., Pormohammad, A., Chirani, A. S., Pouriran, R., Erfanimanesh, S., & Hashemi, A. (2017). Comprehensive review on the antimicrobial potency of the plant polyphenol Resveratrol. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 1588-1595.
2. Bresciani, L., Calani, L., Bocchi, L., Delucchi, F., Savi, M., Ray, S., Brighenti, F., Stilli, D., & Del Rio, D. (2014). Bioaccumulation of resveratrol metabolites in myocardial tissue is dose-time dependent and related to cardiac hemodynamics in diabetic rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(4), 408-415.
3. Chaplin, A., Carpené, C., & Mercader, J. (2018). Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111651>
4. Fabjanowicz, M., Płotka-Wasyłka, J., & Namieśnik, J. (2018). Detection, identification and determination of resveratrol in wine. Problems and challenges. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 103, 21-33.
5. Gambini, J., Inglés, M., Olaso, G., Lopez-Grueso, R., Bonet-Costa, V., Gimeno-Mallench, L., Mas-Bargues, C., Abdelaziz, K., Gomez-Cabrera, M., & Vina, J. (2015). Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
6. Goldberg, D. M., Ng, E., Yan, J., Karumanchiri, A., Soleas, G., & Diamandis, E. (1996). Regional differences in resveratrol isomer concentrations of wines from various cultivars. *Journal of Wine Research*, 7(1), 13-24.
7. Hou, C. Y., Tain, Y. L., Yu, H. R., & Huang, L. T. (2019). The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030535>
8. Liu, J.-C., Chen, J.-J., Chan, P., Cheng, C.-F., & Cheng, T.-H. (2003). Inhibition of cyclic strain-induced endothelin-1 gene expression by resveratrol. *Hypertension*, 42(6), 1198-1205.
9. Mizutani, K., Ikeda, K., Kawai, Y., & Yamori, Y. (2001). Protective effect of resveratrol on oxidative damage in male and female stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 28(1-2), 55-59.
10. Walle, T. (2011). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 1215(1), 9-15.
11. Zbikowska, H., & Olas, B. (2000). Antioxidants with carcinostatic activity (resveratrol, vitamin E and selenium) in modulation of blood platelet adhesion. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 51(3).
12. Zgoda-Pols, J. R., Freyer, A. J., Killmer, L. B., & Porter, J. R. (2002). Antimicrobial Resveratrol Tetramers from the Stem Bark of *Vatica o blongifolia* ssp. *o blongifolia*. *Journal of Natural Products*, 65(11), 1554-1559.
13. Alles, A., Alley, K., Barrett, J., Buttyan, R., Columbano, A., Cope, F., Copelan, E., Duke, R., Farel, P., & Gershenson, L. (1991). Apoptosis: a general comment. *The FASEB journal*, 5(8), 2127-2128.
14. Arichi, H., Kimura, Y., Okuda, H., Baba, K., Kozawa, M., & Arichi, S. (1982). Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. on lipid metabolism. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 30(5), 1766-1770.
15. Bass, T. M., Weinkove, D., Houthoofd, K., Gems, D., & Partridge, L. (2007). Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mechanisms of ageing and development*, 128(10), 546-552.
16. Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., & Lewis, K. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337-342.
17. Bertelli, A., Ferrara, F., Diana, G., Fulgenzi, A., Corsi, M., Ponti, W., Ferrero, M., & Bertelli, A. (1999). Resveratrol, a natural stilbene in grapes and wine, enhances intraphagocytosis in human promonocytes: a co-factor in antiinflammatory and anticancer chemopreventive activity. *International journal of tissue reactions*, 21(4), 93-104.
18. Carbó, N., Costelli, P., Baccino, F. M., López-Soriano, F. J., & Argilés, J. M. (1999). Resveratrol, a natural product present in wine, decreases tumour growth in a rat tumour model. *Biochemical and biophysical research communications*, 254(3), 739-743.
19. Chun, K.-S., & Surh, Y.-J. (2004). Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 expression: potential molecular targets for chemoprevention. *Biochemical pharmacology*, 68(6), 1089-1100.
20. Das, S., & Das, D. K. (2007). Resveratrol: a therapeutic promise for cardiovascular diseases. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery (Discontinued)*, 2(2), 133-138.

21. Fontecave, M., Lepoivre, M., Elleingand, E., Gerez, C., & Guittet, O. (1998). Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. *FEBS letters*, 421(3), 277-279.
22. Frankel, E., German, J., Kinsella, J., Parks, E., & Kanner, J. (1993). Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet*, 341(8843), 454-457.
23. Fulda, S., & Debatin, K.-M. (2004). Sensitization for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol. *Cancer research*, 64(1), 337-346.
24. Gruber, J., Tang, S. Y., & Halliwell, B. (2007). Evidence for a trade-off between survival and fitness caused by resveratrol treatment of *Caenorhabditis elegans*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1100(1), 530-542.
25. Huang, S. S., Tsai, M. C., Chih, C. L., Hung, L. M., & Tsai, S. K. (2001). Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life sciences*, 69(9), 1057-1065.
26. Hung, L.-M., Chen, J.-K., Huang, S.-S., Lee, R.-S., & Su, M.-J. (2000). Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovascular research*, 47(3), 549-555.
27. Hung, L. M., Su, M. J., Chu, W. K., Chiao, C. W., Chan, W. F., & Chen, J. K. (2002). The protective effect of resveratrols on ischaemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy. *British journal of pharmacology*, 135(7), 1627-1633.
28. Ignatowicz, E., & Baer-Dubowska, W. (2001). Resveratrol, a natural chemopreventive agent against degenerative diseases. *Polish journal of pharmacology*, 53(6), 557-570.
29. Jäger, U., & Nguyen-Duong, H. (1999). Relaxant effect of trans-resveratrol on isolated porcine coronary arteries. *Arzneimittelforschung*, 49(03), 207-211.
30. Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W., Fong, H. H., Farnsworth, N. R., Kinghorn, A. D., & Mehta, R. G. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275(5297), 218-220.
31. Kimura, Y., Ohminami, H., Okuda, H., Baba, K., Kozawa, M., & Arichi, S. (1983). Effects of stilbene components of roots of *Polygonum ssp.* on liver injury in peroxidized oil-fed rats. *Planta medica*, 49(09), 51-54.
32. Mahady, G. B., Pendland, S. L., & Chadwick, L. R. (2003). Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA+ strains of *Helicobacter pylori* in vitro. *The American journal of gastroenterology*, 98(6), 1440.
33. Marambaud, P., Zhao, H., & Davies, P. (2005). Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 37377-37382.
34. Moriarty, J. M., Harmon, R., Weston, L. A., Bessis, R., Breuil, A.-C., Adrian, M., & Jeandet, P. (2001). Resveratrol content of two Californian table grape cultivars. *VITIS-GEILWEILERHOF*, 40(1), 43-44.
35. Murcia, M. A., & Martinez-Tome, M. (2001). Antioxidant activity of resveratrol compared with common food additives. *Journal of food protection*, 64(3), 379-384.
36. NADERALI, E. K., DOYLE, P. J., & WILLIAMS, G. (2000). Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clinical Science*, 98(5), 537-543.
37. Narayanan, B. A., Narayanan, N. K., Stoner, G. D., & Bullock, B. P. (2002). Interactive gene expression pattern in prostate cancer cells exposed to phenolic antioxidants. *Life sciences*, 70(15), 1821-1839.
38. Olas, B., Wachowicz, B., Saluk-Juszczak, J., & Zieliński, T. (2002). Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thrombosis Research*, 107(3-4), 141-145.
39. Olas, B., Wachowicz, B., Szewczuk, J., Saluk-Juszczak, J., & Kaca, W. (2001). The effect of resveratrol on the platelet secretory process induced by endotoxin and thrombin. *Microbios*, 105(410), 7-13.
40. Ratz-Lyko, A., & Arct, J. (2019). Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther*, 21(2), 84-90. <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1469767>
41. Ray, P. S., Maulik, G., Cordis, G. A., Bertelli, A. A., Bertelli, A., & Das, D. K. (1999). The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(1-2), 160-169.
42. Savaskan, E., Olivieri, G., Meier, F., Seifritz, E., Wirz-Justice, A., & Müller-Spahn, F. (2003). Red wine ingredient resveratrol protects from β -amyloid neurotoxicity. *Gerontology*, 49(6), 380-383.
43. Vine, R. (2006). Google scholar. *Journal of the Medical Library Association*, 94 (1), 97.
44. Wang, Q., Xu, J., Rottinghaus, G. E., Simonyi, A., Lubahn, D., Sun, G. Y., & Sun, A. Y. (2002). Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils. *Brain research*, 958(2), 439-447.
45. Zhang, Y., Jayaprakasam, B., Seeram, N. P., Olson, L. K., DeWitt, D., & Nair, M. G. (2004). Insulin secretion and cyclooxygenase enzyme inhibition by cabernet sauvignon grape skin compounds. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(2), 228-233.