

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ (ECZ) ANABİLİM DALI

RESVERATROLÜN KANSER TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz.Hülya KARAHASANOĞLU

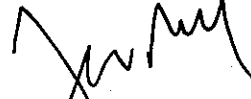
Tez danışmanı
Prof.Dr. Fatma AKAR

ANKARA
Ağustos 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02 / 08/ 2013



Prof. Dr. Fatma AKAR
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nilüfer TURAN
Gazi Üniversitesi



Prof. Dr. Nuray ARI
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	ii
Şekiller ve Grafikler	iv
Tablolar	v
Kısaltmalar	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser, Temel Kavramlar	3
2.2. Dünyada ve Türkiye’de Kanser İnsidansı	5
2.3. Konvansiyonel Kanser Terapisi	7
2.3.1. Kemoterapi	7
2.3.2. Radyoterapi	8
2.3.3. İmmünoterapi	9
2.3.4 Kişiyeye Özel Tedavi	11
2.4. Kanserin Önlenmesinde Fitokimyasalların rolü	12
2.5. Polifenoller, Genel Bilgiler	14
2.6. Resveratrol	15
2.6.1 Genel Özellikleri	15
2.6.2. İnsanlarda Resveratrolün Farmakokinetiği	17
2.6.2.1 Resveratrolün Emilimi	17
2.6.2.2 Resveratrolün Dağılımı ve Dokuda Birikmesi	19
2.6.2.3 Resveratrolün Metabolizması ve Biyoyararlanımı	20
2.6.2.4 Resveratrolün Atılımı	21
2.6.2.5 Resveratrolün Güvenirliği ve Toksisitesi	22
2.6.3 Resveratrolün Biyolojik Etkileri ve Etki Mekanizmaları	24
2.6.3.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	25
2.6.3.2 Metabolik Sendromda Etkisi	32
2.6.3.3 Uzun ömürlülük, nörodejeneratif hastalıklarda etkisi	35
2.6.3.4 Resveratrolün diğer etkileri	38

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	41
3.1. İstatistiksel analiz	42
4. BULGULAR	43
4.1 Resveratrol ile yapılan in vitro kanser çalışmaları	43
4.2 Resveratrol ile yapılan hayvan kanser çalışmaları	48
4.3 Resveratrol ile yapılan insan kanser çalışmaları	56
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ	81
7. ÖZET	82
8. SUMMARY	84
9. KAYNAKLAR	86
10. EKLER	112
11. ÖZGEÇMİŞ	114

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Türkiye’de Kanser İnsidansları	5
Şekil 2. Erkeklerde Kanser Türleri ve İnsidansı	6
Şekil 3. Kadınlarda Kanser Türleri ve İnsidansı	6
Şekil 4. Trans – resveratrol	16
Şekil 5. Resveratrolün etkili olduğu durumlar	25
Şekil 6. Resveratrolün antikanserojenik ve apopitotik etki mekanizması ile ilgili olası yollar	47
Şekil 7. UVB maruziyetine karşı resveratrolün antikanserojen etki mekanizması.....	48
Şekil 8. Resveratrolün <i>in vivo</i> kanser deneylerinde % inhibisyon etkisi....	63
Şekil 9. Resveratrolün <i>in vivo</i> kanser deneylerinde % inhibisyon etkisi....	68

TABLÖLAR

Tablo 1. Resveratrol kaynakları ve standart porsiyonlarda resveratrolün miktarı	17
Tablo 2. Resveratrol ile yapılan in vitro kanser çalışma sonuçları	60
Tablo 3. Resveratrol ile yapılan hayvan kanser çalışma sonuçları	64
Tablo 4. Resveratrol ile yapılan insan kanser çalışma sonuçları	69

KISALTMALAR

AMP	Adenozin monofosfat
Akt	Protein kinaz B
AMPK	5'-AMP-aktifleşmiş protein kinaz
ALT	Alanin aminotransferaz
COX	Siklooksijenaz
CYP	Sitokrom
DNA	Deoksiribonükleik asit
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ERK	Ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz
HUVEC	İnsan umbilikal veni endoteliyal hücresi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
İL-10	İnterlökin 10
IL-6	İnterlökin 6
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
ICAM-1	Hücre içi adezyon molekülü
IGFBP-3	İnsülin benzeri Büyüme faktörü bağlayan protein-3
LPS	Lipopolisakarid
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
mRNA	Messenger ribonükleik asit
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
MAPK	Mitojen aktive eden protein kinaz
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NF-κB	Nukler Faktör kappa B
PPARα	Peroksim proliferator-aktive reseptör alfa

RNS	Reaktif nitrojen türleri
SIRT-1	Sirtuin
SOD	Superoksit dismutaz
TNF-α	Tumör nekrozis faktör alfa
TNF	Tumör nekrozis faktör
TBARS	Tibarbiturik asid reaktiv substans
VEGF	Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekül-1

1. GİRİŞ

Kanser insanların ilk çağlardan beri mücadele ettiği günümüzde ise, hızla artış eğilimi gösteren ölümcül bir hastalıktır. Bu artışta değiştirilemez genetik faktörlerin yanında değiştirilebilir çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Çevresel faktörler arasında sayılan meslek, yaşam biçimi yanında beslenme kuşkusuz bu faktörlerin en başında geldiği ileri sürülmektedir.

Dünyada kanser en sık ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir. Kanserden korunma ve erken teşhis bu hastalığın yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle önem kazanmıştır. Kanserden korunma ve erken teşhis amacıyla Dünya Sağlık Örgütü Kanser Kontrol Programına, "Birincil Korunma" ve "İkincil Korunma" programlarını almıştır. Değiştirilmesi mümkün risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya bu risk faktörlerinin organizmada oluşturabileceği hasarların onarılması ile kanserin önlenmesi birincil korunma olarak tanımlanmaktadır. Kanserinin ortaya çıkması üç başlık altında incelenebilir. Bunlar; genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlerdir. Bu üç faktörün birarada olması DNA hasarına neden olmakta; mutasyona uğramış hücrelerin çoğalması ile kansere yol açmaktadır. Birincil korunmada önemli bir yaklaşım olan kemoprevensiyon bilim dünyasının yüksek oranda ilgisini çekmiş ve araştırma konusu olmuştur.

Kemoprevensiyon, günümüzde kanseri önlemek ve kanser oluşum basamaklarını erken dönemde baskılamak için spesifik ajanların kullanılması olarak tanımlanır. Günümüzde özellikle yüksek riskli popülasyonda çeşitli kanserlerin önlenmesi amacıyla birçok ajan kullanılmakta ve bu konuda çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Kemoprevansiyon amaçlı en çok kullanılanlar serbest oksijen radikallerini

oluşturarak veya temizleyerek etki gösteren polifenolik bileşikler olarak söylenebilir. Hücre proliferasyonunu inhibe ederek antikanserojenik etki gösteren polifenoller, kemoprevensiyon amaçlı kullanımları konusunda çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Resveratrol en çok çalışılan polifenolik bileşiklerden birisidir.

Bitkilerde stres faktörlerine cevap olarak sentezlenen resveratrol, fitoaleksinin yapısında bir bileşiktir. Sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle, günümüzde gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır. Yüksek oranda *Polygonum cuspidatum* isimli bitkinin köklerinde, üzüm, yer fıstığı ve ananasta bulunan resveratrolün; anti-kanserojenik, anti-inflamatuvar ve parsiyel östrojenik (agonist/antagonist) etkileri olduğu gösterilmiştir. Resveratrol antioksidan etkisini, serbest oksijen radikalleri ortamdaki uzaklaştırarak göstermektedir. Oksidatif stresin neden olduğu endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Resveratrolün oksidatif stresi azaltarak antioksidan kapasite ve nitrik oksit sentezini artırarak kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde olumlu etkileri olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, resveratrol ile yaşam süresinin uzadığı; metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda yararlı olabileceği bildirilmiştir. Resveratrol ile yapılan *in vitro*, *in vivo* ve insan çalışmaları kanser oluşumunun önlenmesi, gelişiminin engellenmesi ve tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir.

Bu tezde hücre kültürü, hayvan ve insanlar üzerinde resveratrolün en çok denendiği kanser türlerinden kolon, meme ve prostat ve diğer kanser türleri üzerindeki koruyucu veya tedavi edici etkisi ile olası mekanizmalar anlatılmıştır. Ayrıca bu kanser türlerinde denenilen dozlarının oluşturduğu tümör büyüklüğündeki % inhibisyon ya da apoptozisdeki yüzde artış bar grafiklerle karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser, Temel Kavramlar

Basit bir ifadeyle kontrolsüz hücre çoğalması olarak tanımlanabilen kanser; kanser hücresinin apoptozisten kaçabilme, dış uyaranlara gerek duymaksızın bölünebilme, çoğalmayı baskılayan sinyallere duyarsız kalabilme ve anjiyogenezi uyarma gibi biyolojik özelliklere sahiptir. Kanser hücrelerinin invaze olabilmesi ve metastaz yapıcı özelliği bu hastalığı ölümcül hale getirmektedir ¹.

Yavaş gelişen ve ortaya çıktıkları yerde kalan, organizmaya zarar vermeyen, fakat yerleştiği yere göre zararlı olabilen tümörlere benign (selim, iyi huylu), tümörler denir. Bunun aksine hızla çoğalan vücut içinde durmadan yayılarak erken tedavi edilmediği takdirde ölüme neden olabilen tümörlere ise, malign (habis, kötü huylu) tümörler denir. Kanser kelimesi tüm malign tümörler için kullanılan bir tanımdır. Kanser kelimesinin, Latince *Cancrum* (yengeç) kelimesinden türediği fikri de yaygındır ².

Kanser, MÖ 2000'li yıllarda Hindistan'da yazılmış belgelerde ve MÖ 1500'li yıllardan günümüze gelen Mısır papürüslerinde adı geçen bir hastalıktır. MÖ IV yüzyılda Hipokratın tümörleri davranışlarına göre ikiye ayırdığı da bilinmektedir. Virchow'un 19. yüzyılda hücresel patoloji kavramını ortaya atarak ve modern patolojinin olanaklarını kullanarak tümörleri sınıflandırdığı bilinmektedir ².

Başlangıçta “normal” olan bir hücrenin içinde bulunduğu organizmanın ölümüne neden olabilecek olumsuz özellikleri nasıl kazandığı, bir başka deyişle “onkogeneze” ya da “karsinogeneze” olarak adlandırılan bu süreçte hangi mekanizmaların rol oynadığı ancak yakın

zamanda ve kısmen anlaşılabilmektedir. Buna göre onkogenez, genetik değişiklikler; yani mutasyonlar üzerinden gelişen bir süreçtir ³. Normal şartlarda, hücre çoğalması ve farklılaşması üzerinde etkili olan genlere proto-onkogenler denilmektedir. Bu genlerin ekspresyonu normal büyüme süresince sıkı kontrol altındadır. Proto-onkogenlerin yapısında değişikliğe neden olan mutasyonların gelişmesi durumunda ise bu genler onkogene dönüşürler ve kanserin karakteristiği olan aşırı hücre çoğalmasına neden olurlar.

Onkogenlerin aktive olması ve tümör süpresör genlerin inaktive olması hücrenin kontrolsüz çoğalma özelliği, kontakt inhibisyonun kaybolması ise, hücrenin invazyon ve metastaz yapma özelliği kazanmasına yol açar ⁴.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, genetik faktörlere dış faktörlerin etki etmesi sonucu karsinojenik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Dış faktörler şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Fiziksel kanserojenler (örn. ultraviyole ve iyonize edici radyasyon);
- Kimyasal kanserojenler (örn. sigara dumanında bulunan bileşenler, asbest, aflatoksinler, arsenik); ve
- Biyolojik kanserojenler (örn. Helikobacter Pylori ya da HPV virüs enfeksiyonu)

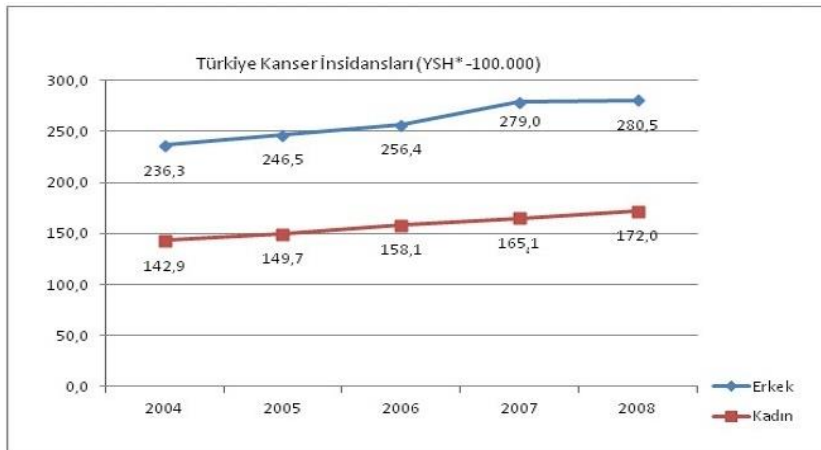
Bunun yanı sıra, yaşlanma kanser gelişimindeki faktörlerin başında yer almaktadır. Yaş ve kanser insidansı arasındaki bu lineer ilişki, yaşlanmaya eşlik eden hücre hasarı onarım mekanizmasının bozulmasıyla açıklanabilir ⁵.

2.2. Dünyada ve Türkiye’de Kanser İnsidansı

Kanser, sürekli artış eğilimi gösteren sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü’nün raporuna göre, bu artışın sonucu olarak 2020 yılında bir yılda 15 milyon yeni kanser vakası beklenmektedir ⁶.

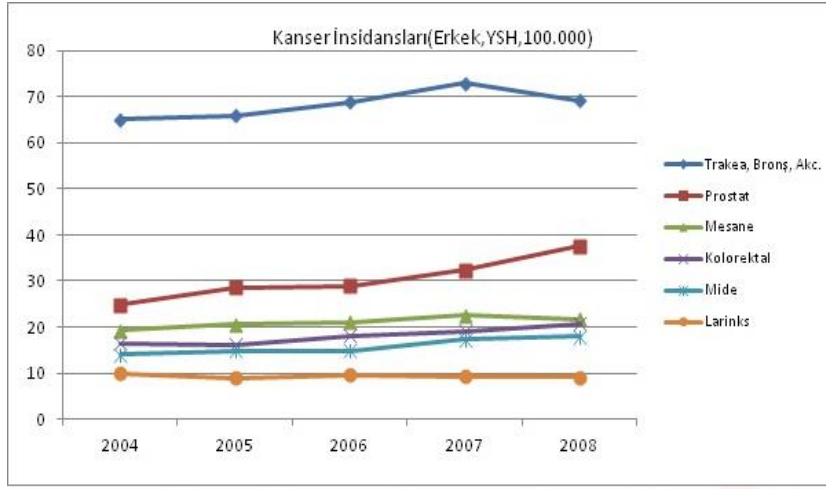
Aynı rapora göre dünyada, ölüm sebebi olarak kanser ilk sıradadır.2008 yılında tüm ölümlerin %13’ünü kapsayan 7,6 milyon ölüm vakası kaydedilmiştir. En öldürücü kanser türleri sırasıyla akciğer, mide, karaciğer ve meme kanseridir. Kanser sebepleri olarak yüksek vücut kitle endeksi, düşük meyve ve sebze tüketimi, düşük fiziksel aktivite, sigara ve alkol kullanımı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Sigara kullanımı en önemli kanser risk faktörüdür.Düşük ve orta gelirli ülkelerde kanser HBV/HCV ve HPV gibi viral enfeksiyonlara bağlıdır ⁵.

Sağlık Bakanlığı’nın Kanser Daire Başkanlığı’nın verilerine göre Türkiye’de de kanser insidansı artış eğilimi göstermektedir (Şekil 1).

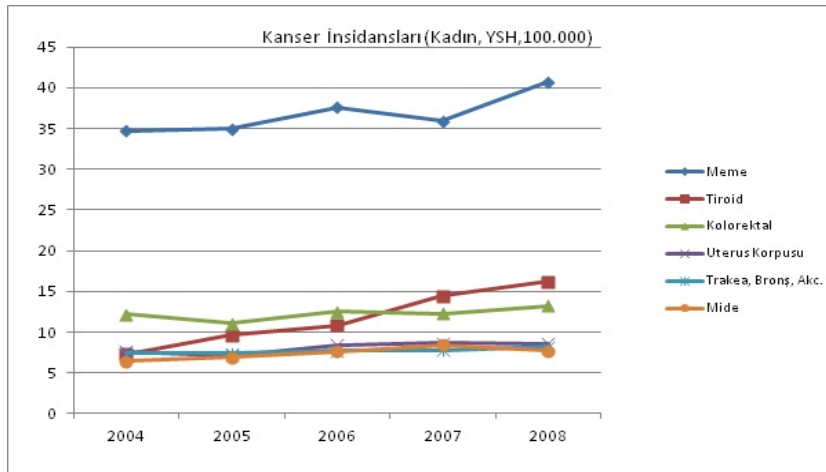


Şekil 1. Türkiye’de Kanseri İnsidansları⁷

Kanser türlerinin dağılımı cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. (Şekil 2 ve 3) Erkeklerde akciğer, prostat ve mesane kanseri en yaygın iken, kadınlarda meme tiroid ve kolorektal kanser türleri baskındır ⁷.



Şekil 2. Erkeklerde Kanser Türleri ve İnsidansı ⁷



Şekil 3. Kadınlarda Kanser Türleri ve İnsidansı ⁷

2.3. Konvansiyonel Kanser Terapisi

Konvansiyonel kanser terapisi kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi, olarak sınıflandırılmaktadır. Son zamanlarda, standart tedavilerin yanı sıra, bu tedavilerin başarısını artırmak amacıyla geliştiren yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bunlar immünoterapi ve kişiye özel tedavidir. Tamamlayıcı ve alternatif tıp, konvansiyonel tedaviler dışında ki uygulamalar için kullanılan bir kavramdır. Tüm dünyada konvansiyonel tıbbın önerileri dışında kalan tedaviler gittikçe daha fazla araştırılmaktadır.

2.3.1. Kemoterapi

Kemoterapi, kan dolaşımı üzerinden etki eden sistemik bir terapidir. Antineoplastik ilaçlar sitotoksik etkileri nedeniyle malign hücrelerin çoğalmasını önler ve onların ölümüne yol açar. Antineoplastik ilaçların terapötik indeksleri, antimikrobiyal ilaçlara göre daha düşüktür ve yan etkileri fazladır. Dolayısıyla, kanser kemoterapisinin planlanması tümörün türü, hastalığın evresi, hastanın genel durumu gibi faktörleri dikkate alınarak bir medikal onkolog tarafından yapılmalıdır ⁸.

Antineoplastik kemoterapinin ana ilkesi, hastanın sağlıklı hücrelerine zarar vermeden, tümörün büyümesini ve çoğalmasını durdurmak ya da yok etmektir. Ancak, antineoplastik ilaçların çoğu selektif olmadığından, kanser hücrelerinin yanı sıra sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. En çok etkilenen hücreler, barsak epiteli, kıl follikülleri, kemik iliği kök hücreleri gibi proliferatif indeksi yüksek hücrelerdir ⁸.

Antineoplastiklerin çok sayıda yan etkisi vardır. En önemlilerden: miyelotoksisite (nötropeni, nötropenik ateş, trombositopeni,

anemi), immünosupresyon, hızlı çoğalan dokularda görülen toksisite (ülser, stomatit, enterit, alopesi), karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etkilerdir. En yaygın görülen yan etkisi, farklı şiddete bulantı ve kusmadır. Kullanılan ilaç türüne, dozuna ve veriliş şekline göre, hafif bir bulantıdan, dehidratasyona kadar gidebilmektedir ⁸.

Antineoplastik ilaçlar genellikle tolere edilebilen maksimum dozlarda, yan etki profilleri farklı olan ilaçların kombinasyonu halinde birkaç günlük kürler halinde uygulanmaktadır. Kemik iliği baskılanmasının ortadan kalkması için kürler arasında genellikle 3-6 hafta dinlenme dönemi bırakılır ⁸.

Kemoterapide ilaç seçimi, tümör türünün özgül ilaçlara verdiği yanıtlara ve klinik deneyimlere dayanarak yapılmaktadır. İlaç seçimi tümörle ilgili faktörler, özellikle çoğalma hızı, ilacın farmakolojisi ve farmakokinetiği, ilaca direnç, hasta ile ilgili faktörler ve ilacın yan etkileri dikkate alınarak yapılmaktadır.

2.3.2. Radyoterapi

Işın tedavisi olarak adlandırılan radyoterapi, yüksek enerjili parçacıkların hücre üzerinde yarattığı etkiden yararlanılarak yapılan bir tedavi biçimidir. Radyoterapinin genel amacı, tanımlanmış tümör hacmine, tümörü çevreleyen sağlıklı dokulara en az zarar verecek şekilde, yüksek doğrulukta ölçülmüş radyasyon dozunu vermek ve bu şekilde kanser hücrelerinin çoğalmalarını durdurmaaktır. Radyoterapi esnasında, uygulanan bölgeye X, gama ışınları veya hızlandırılmış subatomik partiküller ile belirli oranda bir enerji verilmektedir. Hedef; oluşturulacak iyonizasyonlarla kanser hücrelerinin genetik materyallerini, DNA'sını bozarak, bölünmelerini engellemek ve mitotik hücre ölümüne ya da

apoptozise yol açmaktır. Bu şekilde radyasyon ya doğrudan DNA zincirlerini kırarak hücreyi hasara uğratar, ya da ortamdaki suyu iyonize ederek sitotoksik hidroksil ve peroksit oluşturup dolaylı hasara neden olmaktadır ⁹.

Radyoterapi, diğer kanser tedavilerinin etkinliğini artırmak, hastalığa bağlı ağrı ya da diğer semptomları gidermek amacıyla ve profilaktik olarak yapılır. Cerrahi girişimlerde olduğu gibi radyoterapi lokal bir tedavi şeklidir ve sadece uygulanan bölgedeki hücreleri etkiler. Radyoterapi cilt, beyin, meme, prostat, mesane ve rahim kanseri tedavilerinde etkin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca lenf ve kan kanseri tedavisinde de kullanılır. Tedavi süresince % 50 oranında kanser hastaları radyoterapi almaktadır ¹⁰.

2.3.3. İmmünoterapi

İmmünoterapi ya da aşı tedavisi, vücutta kansere karşı immun mekanizmaların güçlendirilmesi demektir. İmmünoterapi 2005 yılında yayınlanan farmakoloji kitaplarında ‘minör bir tedavi yaklaşımı’ olarak tanımlanırken günümüzde kanser tedavisinde giderek daha fazla yer almaktadır⁸. Son zamanlarda, farklı kanser türlerinde test edilen immünoterapi çok olumlu cevaplara versede klinik sonuçlar sıklıkla hayal kırıklığına uğratmaktadır. Ancak, moleküler metotların gelişimi ve karsinojenik mekanizmaların daha detaylı araştırılması yeni immünoterapi yaklaşımlara yol açmıştır. Faz III klinik denemelerde immünoterapinin metastatik melanom ve prostat kanser hastalarının yaşam süresini uzatabildiği gösterilmiştir ¹¹.

İmmünoterapi aktif, pasif ve adoptif immünoterapi olarak sınıflandırılabilir. Aktif immünoterapide hastalar tümörün antijenleriyle

aşlanarak immün cevaplar artırılmaktadır. Tümör antijenleri saflaştırılmış olarak, spesifik antijenlerin seçilmiş peptid fragmanları ile ya da viral taşıyıcılar yoluyla uygulanabilir. Proteinlerle ya da peptidlerle birlikte adjuvan maddeler de verilir. Geniş çaplı bir çalışmada antijen olarak prostata özgü proteinler ve adjuvan olarak dendritik hücreler kullanılmıştır ve hastaların ölüm riski % 22 oranında azalmıştır ¹².

Pasif immünoterapide, ex vivo (organizma dışında) üretilen efektör moleküller (antikorlar) ya da efektör hücreler (sitotoksik lenfositler) hastaya uygulanmaktadır. Monoklonal antikorlar büyüme faktörlerini ya da kanser hücresindeki büyüme faktör reseptörlerini bloke ederek etkilerini gösterirler. Ya da doğrudan apoptozu uyarırlar. Buna ek olarak, antikorlar immün sistemin bazı bileşenlerini aktive ederek makrofajlar ve NK hücreleri yoluyla antikor bağımlı hücre aracılıklı sitotoksisiteye neden olmaktadır ¹². Dolayısıyla, son on yıldır, monoklonal antikorlar lenfoma ve bazı solid tümörlerin tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Örnek olarak, metastatik meme kanserinde başarıyla kullanılan ilaç trastuzumab (Herceptin) bu gruba aittir ¹³.

Adoptif immünoterapide hastaya tümörisid etkinliği arttırılmış immün sistem hücreleri verilmektedir. DNA rekombinant teknolojisi ile üretilen interferon alfa, interlekin-2, TNF- α ya da LAK hücre süspansiyonları birkaç farklı kanser türünün tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmaktadır ⁸. Örneğin, adoptif T hücre tedavisinde, hastaya tümör antijenlerine yüksek afinite gösteren çok sayıdaki T hücresi verilir. Bu hücrelerin kaynağı ya tümörün mikro çevresinde doğal bulunan hücreler ya da genetik mühendisliği ile üretilen hücrelerdir ¹⁴.

2.3.4. Kişiyeye Özel Tedavi

‘Kişiyeye özel tedavi’ yaklaşımı, aynı hastalık tanısı konulmuş hastaların, aynı tedavi yöntemine farklı şekillerde yanıt verdiği gözlemine dayanmaktadır. Bir ilaç bir hastada etkili sonuçlara yol açarken aynı ilaç başka hastada etkisiz olup ciddi yan etkilere neden olabilir. İlaç kullanımına bağlı olarak bireyler arasındaki bu etki değişkenliği çok sebeplidir. Diyet, çevre, fizyolojik etkiler, cinsiyet, yaş ve sağlık durumu olası etkenler arasında yer almaktadır. Fakat bireyler arasında ki genetik farklılıklar, ilaç etkisi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ¹⁵.

‘Hepsi için uygun’ (*One size fits all*) yaklaşımıyla bireyler arasındaki genetik farklılıklar dikkate alınmadan yapılan tedavilerde etkin yanıt alınamamakta veya ilacın biyotransformasyon yolağındaki değişiklikler ilacın dokularda birikmesine ya da toksik metabolitlerin oluşumu ile hastanın ölümüne neden olabilecek ciddi yan etkilere ortaya çıkarmaktadır¹⁶.

Hastaların ilaçlara verdikleri yanıtta görülen çeşitliliğın genetik temellerini ortaya çıkarmak için genom dizinleme ve yapılan genetik testler sonucu elde edilen verilerin yorumlanmasında kullanılan biyoinformatik teknolojiler geliştirilmiştir. İlaç yanıtının öngörülmesinde, farmakogenetik prediktif testlerin sayısı her geçen gün hızla artmaktadır. Özellikle yüksek maliyetli kanser tedavilerinde bu tür yaklaşımlar çok önemlidir. Bu şekilde tedaviden hangi hastanın daha fazla yararlanacağı öngörülebilir, faydası olmayacak tedavilerden kaçınılabilir ve böylece maliyet etkinlik sağlanabilir ¹⁷.

Örneğin, trastuzumab (Herceptin) HER2/neu büyüme faktörü reseptörüne karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. Ancak, trastuzumab HER2/neu geninin amplifiye olduğu hastalarda etkili olmaktadır. Meme kanseri hastalarında HER2/neu antikor analizleri yapılarak ilaca yanıt verecek hastalar belirlenmektedir ¹⁸. Malign melanom hastaların % 60'ında BRAF mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon MAPK yolunu aktive ederek hücre proliferasyonuna yol açmakta; apoptozisi engellemektedir ¹⁹. 2011 yılından itibaren sadece BRAF pozitif malign melanom hastalarında kullanılan spesifik BRAF inhibitörü, vemurafenibin (Zelboraf) etkinliği standart kemoterapi ajanlara göre çok daha yüksektir ²⁰.

2.4. Kanserın Önlenmesinde Fitokimyasalların rolü

Beslenmenin sağlık üzerine uzun vadeli etkileri vardır. Beslenme, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser başta olmak üzere birçok kronik hastalığın gelişmesinin ve progresyonunun altında yatan hayat tarzı faktörlerindendir. Beslenmenin sağlık üzerine etkileri sadece birey ile sınırlanamaz, sonraki kuşaklara da aktarılabilir ²¹.

Birçok çalışmanın sonuçlarına göre, beslenme kanserin oluşmasını, progresyonunu, metastaz yapma özelliğini ve mortalitesini etkilemektedir. Ayrıca, artan kanıtlara göre kansere yakalanma riski büyük ölçüde genetik faktörler yerine beslenme gibi çevresel faktörlere bağılıdır. Kanserın önlenmesinde ve tedavisinde bazı bitkisel preparatların kullanılması giderek artmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, 'kemoprevansiyon' terimi önem kazanmaktadır ²².

Kemoprevansiyon, karsinogenezis sürecini önlenmek, ertelenmek ya da yavaşlatmak amacıyla doğal ya da sentetik ajanların kullanılması olarak tanımlanabilir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilere göre, potansiyel preventif 400 ajan bulunmaktadır. Bunlardan 40 kadarı klinik değerlendirme sürecindedir. Kemoprevansiyon; primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 gruba ayrılabilir. Primer kemoprevansiyon yüksek riskli sağlıklı bireylerde korunmayı sağlarken sekonder kemoprevansiyon prekanseröz lezyonları olan bireylerde, tersiyer kemoprevansiyon ise kanser hastalarında ikincil kanserden korunmayı sağlar. İnsanlar, beslenme alışkanlıklarını değiştirmek yerine hazır müstahzarlar kullanmayı tercih ettiklerinden, primer kemoprevansiyonun en basit şekli, piyasada bulunan farklı suplemanlardır²³.

Fitokimyasallar, antioksidan gibi önemli biyolojik aktiviteye sahip, bitkilerde bulunan kimyasal bileşiklerdir. Fitokimyasallar, hücre içi sinyal yolları, onkogen yollar, hücre dışı inflamasyon, oksidasyon ve kalıtsal genetik mutasyonlar gibi hücrenin kritik homeostatik mekanizmalarını düzenleyen süreçlerde etkili olabilmektedirler. Diğer saptanan etki mekanizmaları ise, DNA tamir genlerinin ve hücre siklusunu kontrol eden genlerin modülasyonunun, apoptozun uyarılmasının, angiogenezin engellenmesi ve tümör hücresinin invazyonunun ve yayılmasının düzenlenmesidir²⁴. Ayrıca, bu bileşikler insan epigenomu üzerinde etki göstererek kanser tedavisinde ve önlenmesinde etkili olabilir. Epigenetik değişiklikler, DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan gen fonksiyonundaki değişikliklerdir. Artan kanıtlara göre, çeşitli fitokimyasalların kanser hücrelerinde epigenetik hedefleri vardır ve bu besinlerin tüketilmesi anormal gen aktivitesini düzelterek kanserogenezi önleyebilir²⁵.

En çok çalışılan ve insan sağlığı üzerinde faydalı olan fitokimyasalların bazıları: polifenol grubundan epigalatlar (yeşil çayda bulunan EGCG), kurkumin (zerdeçal), kersetin ve resveratrol, izoflavon grubundan genistein (soya fasulyesi), izotiyosiyanat grubundan (brokoli ve lahana), karotenoid grubundan likopendir^{22, 23, 25}. Ancak, kemoprevansiyon amacıyla fitokimyasallarla yapılmış birçok çalışmaya rağmen günümüzde sağlıklı kişilerde kanser önlenme endikasyonuulla kullanılabilecek herhangi bir ilaç henüz yoktur. Bu ilaçların yaygınlaşması için daha çok sayıda klinik denemelere ihtiyaç vardır.

2.5. Polifenoller, Genel Bilgiler

Polifenoller, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan antioksidan etkili bileşikler olup insan diyetinin önemli bir parçasıdır. Kimyasal yapılarına göre çeşitli grupları vardır, ancak ortak özellikleri moleküllerinde birden fazla fenol grubu taşımalarıdır. Bir tahmine göre, farklı besinsel polifenol sayısı 8000'i geçmektedir. En önemli gruplar: flavonoidler, stilbenler, fenolik asitler, benzokinonlar, asetofenonlar ve ligninler²⁶. Polifenolik bileşiklerin, özellikle flavonoidlerin antioksidan özellikleri farklı mekanizmalarıyla açıklanabilmektedir. Bu bileşikler, metal şelasyonu yaparak ve NADPH ve ksantin oksidaz gibi enzimleri inhibe ederek serbest radikallerin oluşumunu engellemekte ve ya doğrudan serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırmaktadırlar ²⁷.

Antioksidan, antienflamatuar ve vazodilatatör etkilerinden dolayı, diyetle polifenolik bileşiklerin tüketilmesi sağlık için yararlıdır. Özellikle kanser, kardiyovasküler, diyabet, osteoporoz ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde önemli yer aldıkları bilinmektedir. Polifenollerin sağlık üzerine etkileri tüketilen miktarına ve biyoyararlanıma göre değişmektedir. Bazı çalışmalarda, bu bileşenlerin bakteri, mantar ya da

protozoaların büyümesini ya da çoğalmasını engelledikleri gösterilmiştir. Ayrıca, polifenollerin bağırsak florasını artırma özelliğinden dolayı, probiyotik olarak da kullanılmaktadırlar ²⁸.

Polifenolik bileşikler arasında en çok çalışılan fitokimyasallar, yeşil çayda bulunan epigalatlar, zerdeçalda bulunan kurkumin ve üzümde bulunan resveratrol'dür. Örnek olarak yeşil çaydaki aktif maddelerin %50'sini oluşturan epigalokatekin-3-galat (EGCG), uzun zamandır antikanserojen ajan olarak araştırılmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada EGCG tüketimiyle, oral, meme, prostat, mide, yumurtalık, özofagus, cilt, kolon, pankreas ve baş ve boyun kanserlerin inhibisyonu arasındaki pozitif ilişkisi saptanmıştır ²⁹.

2.6. Resveratrol

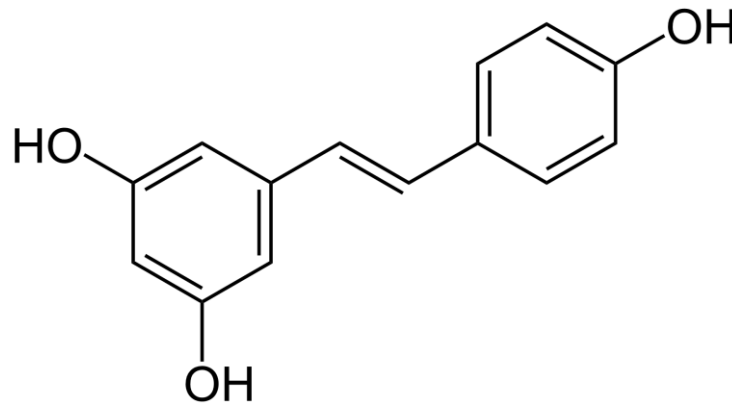
2.6.1. Genel Özellikleri

Resveratrol (trans 3, 5, 4'-trihidroksitilben), en fazla kırmızı üzümün kabuğunda ve çekirdeklerinde bulunan bitki kaynaklı polifenolik bir bileşiktir. Aynı zamanda, fitoaleksinin yapısında bir bileşik olan resveratrol, bitkilerde patojen enfeksiyon bölgesinde, sentezlenen antimikrobiyal ajandır. Resveratrol, bitkilerde stilben-sentaz enzimi tarafından sentezlenmektedir. *Botrytis cinerae* patojeni, iklim değişiklikleri, ozon, ağır metaller ve UV radyasyona maruz kalma gibi stres faktörlerinde resveratrol sentezini artırmaktadır³⁰.

Resveratrol ilk kez Japonya'da 1940 yılında akçöpleme bitkisinden (*Veratrum grandiflorum*) izole edilmiştir. Eski zamanlardan beri, bu madde *Polygonum cuspidatum* bitkisinin ekstresi şeklinde Ayurveda

alternatif tıbbında ve geleneksel Çin tıbbında kullanılmıştır. Doksanlarda ‘Fransız paradoksu’nu, kırmızı şarabın aktif maddesinin resveratrol olmasıyla açıklayan hipotezler ortaya çıkmıştır. Son yıllarda resveratrol, kemoprevantif ve antineoplastik etkinliğinden dolayı bilim dünyasında çok ilgi çekmektedir ³¹.

Resveratrolün iki farklı izoformu vardır: cis ve trans. Trans izomeri daha stabil ve biyolojik aktif formudur (Şekil 4).



Şekil 4. Trans – resveratrol³²

Üzüm, çam ağacı ve baklagiller başta olmak üzere, resveratrol 72 farklı bitki tarafından üretilmektedir. Bunun yanı sıra, yer fıstığında, soya fasulyesinde ve narda da yüksek düzeyde bulunabilir. En çok üzümde bulunduğundan, kırmızı şarap ve üzüm suyu resveratrolün önemli kaynaklarındandır³². Beyaz üzüm üretiminde üzüm kabukları fermente olmadığından, beyaz şarapta resveratrolün düzeyi düşüktür. Kırmızı şarapta resveratrolün miktarı, iklim koşulları, üzümün cinsi, toprağın içeriği gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Türkiye’deki şaraplarda resveratrol miktarı 0,18-0,24 ml/L olup diğer Akdeniz ülkelerine

göre düşük bulunmuştur³³. Aşağıdaki tabloda farklı besinlerde resveratrolün miktarı gösterilmiştir (Tablo 1)

Tablo 1. Resveratrol kaynakları ve standart porsiyonlarda resveratrolün miktarı ³¹

Besin kaynağı	Ortalama miktar	Standart porsiyondaki miktar
Kırmızı şarap	0.1-14.3 mg/L	150 ml kadeh: 0.015-2.15mg
Pinot Noir üzümü	10.5 mg/L	150 ml kadeh: 1.57 mg
Beyaz şarap	<0.1- 1.2 mg/L	150 ml kadeh: 0.015-0.18mg
Riesling üzümü	1.2 mg/L	150 ml kadeh: 0.32 mg
Kırmızı üzüm suyu	0.5 ml/L	250 ml bardak: 1.25 mg
Beyaz üzüm suyu	0.05 mg/L	250 ml bardak: 0.125 mg
Kuru üzüm	0,64 mg/100g	250 g: 1.6 mg
Çilek (donmuş)	0.375 mg/ 100g	150g: 0.5625 mg
Yaban mersini (donmuş)	1.9 mg/ 100g	125 g: 2.41 mg
Çiğ yer fıstığı	0.15 mg/100g	250g: 0.37 mg
Kavrulmuş yer fıstığı	0.006 mg/100g	250 mg: 0.015 mg
Kakao	0.185/ 100g	1 yemek kaşığı: 0.019 mg
Bitter çikolata	0.124 mg/100 g	50g: 0.068 mg
Sütlü çikolata	0.001 mg/ 100g	50g: 0.0005 mg

Son zamanlarda, resveratrolün en önemli kaynağı Çin ve Japonya’da ilaç olarak kullanılan yabani bitki olan *Polygonum cuspidatum*’dur. Bu bitkiden elde edilen resveratrol, piyasada gıda takviyesi olarak satılmaktadır ³². Suplemanlardaki resveratrolün dozu 100-500 mg arasında değişmektedir.

2.6.2. İnsanlarda Resveratrolün Farmakokinetiği

2.6.2.1. Resveratrolün Emilimi

İnsanlarda resveratrolün Emilimi çok hızlı olup basit transepitel difüzyonla gerçekleşmektedir³¹. Resveratrolün Emilimi radyoaktif işaretli resveratrolün ve tüm metabolitlerinin idrarda tespit edilen miktarına göre en az %75 olarak belirlenmiştir. Özellikle bu maddenin lipofilik yapısı göz önünde bulundurulursa, bu oran bir besinsel polifenol için çok yüksektir. Bu yüksek emilim oranı, insandaki intestinal absorpsiyon için iyi bir model olan insan kolon adenokarsinoma Caco-II hücrelerinde de kanıtlanmıştır. Transepitel difüzyonun yanı sıra, muhtemelen sadece resveratrolün metabolitlerinin emilimde aktif transport mekanizması da saptanabilir³⁴.

Walle ve ark. tarafından gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, IV ve oral olarak verilen resveratrolün farmakokinetik profili çıkarılmıştır. Oral olarak verilen 25 mg resveratrolün %70'i bağırsaklardan hızlı bir şekilde absorbe edilmiş ve bir saat sonra en yüksek konsantrasyona ulaşmıştır. Aynı çalışmada resveratrolün plazma yarılanma ömrü 9.2 ± 0.6 h olarak belirlenmiştir. Ancak, plazmada değişmemiş resveratrol eser miktarda saptandığından bu maddenin biyoyararlanımının çok düşük olduğu öne sürülmüştür³⁵.

Başka bir çalışmada, yiyeceklerin trans-resveratrolün Emilimine etkileri incelenmiştir. 24 sağlıklı bireye 8 saat açlıktan ya da standart yüksek yağlı yemekten sonra tek doz olarak 400 mg resveratrol verilmiştir. Sonuç olarak, yiyecekler resveratrolün Emilimini anlamlı derecede erteledikleri ancak absorbe edilen miktarı üzerine etki etmedikleri saptanmıştır³⁶. Benzer şekilde, günde iki kez 2000 mg resveratrol verilen bir çalışmada, normal kahvaltı, yüksek yağlı kahvaltı, alkol ve kersetinin resveratrol Emilimine etkisi incelenmiştir. Resveratrolün yüksek dozu sağlıklı bireyler tarafından iyi tolere edilse de yaygın olarak diyare görülmüştür. Resveratrolün farmakokinetik profiline kersetin ve

alkolün etkisi yok iken yüksek yağlı kahvaltı emilimini anlamlı derecede azaltmıştır ³⁷.

Yüksek dozların kullanıldığı önceki çalışmaların aksine, kırmızı şarap olarak alınan daha düşük resveratrol dozunun emilimi açlık, hafif ve yağlı yemek gibi üç farklı besinsel yaklaşım ile incelenmiştir. Bu çalışmada resveratrol biyoyararlanımı tüm gruplarda eşit olarak bulunmuştur ³⁸.

2.6.2.2. Resveratrolün Dağılımı ve Dokuda Birikmesi

Resveratrol % 50-98 oranında non-kovalent bağlarla albümine, LDL'e ve hemoglobine bağlandığı *in vitro* olarak gösterilmiştir (39,40). İnsanlarda ise, resveratrolün % 50 oranında plazma proteinlerine bağlandığı saptanmıştır ⁴¹.

Farklı deneysel hayvan modellerinde resveratrolün farklı dokularda birikmesi araştırılmıştır. Sıçanlarda, böbrekte ve karaciğerde farelerde ise bağırsakta yüksek düzeyde saptanmıştır ³⁴. Buna uyumlu olarak, insan kolon kanseri Caco-II hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, resveratrol 40 kat daha yüksek düzeyde bulunmuştur ⁴². Bunun yanı sıra, biyomühendislik ürünü olan oral doku modelinde, artmış resveratrol alımı ve kolaylaştırılmış transport tespit edildiğinden resveratrolün oral kanser tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür ⁴³.

Ameliyat geçirecek kolon kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi 8 gün boyunca 500 mg ve 1 g dozunda resveratrol uygulaması yapılmıştır. Ameliyat sonrası, çıkarılan kanserli dokularda resveratrol miktarı plazmaya göre daha yüksek bulunmuştur.

Ayrıca, vücudun sağ tarafındaki örneklerde, resveratrol miktarı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, sağ taraftaki kolonun içeriği sıvı iken sol tarafta katılaşmaktadır. Resveratrol gibi küçük moleküler ağırlıklı maddelerin geçirgenliği ve emilimi için sıvı ortam daha uygundur ⁴⁴.

2.6.2.3. Resveratrolün Metabolizması ve Biyoyararlanımı

Resveratrol oral olarak alındıktan sonra, karaciğer ve bağırsak epitel hücrelerinde hızla glukuronid ve sülfat konjugatlarına dönüşerek metabolize olmaktadır. Ancak dolaşımda değişmemiş resveratrol miktarı %1'den daha az iken, konjugatları yirmi kat daha fazladır ³⁴. *In vitro* ve rodentlerde yapılan çalışmalarda, resveratrolün en önemli metabolize yolu glukuronidasyon olarak saptanmış, insan çalışmalarında, plazmada resveratrolün en önemli metabolitinin sülfat olduğu öne sürülmüştür ^{32,35,44}.

Sülfat konjugasyonu, resveratrolün biyoyararlanımı için sınırlayıcı bir faktördür. Bir çalışmada, Caco-II insan kolon kanser hücrelerinde resveratrolün baskın metaboliti olarak mono-sülfat tespit edilmiştir, ancak bu metabolitin oluşumu, artan resveratrol dozuyla engellenmiştir ⁴⁵. Murias ve ark. çalışmasında, resveratrol uygulandıktan sonra iki farklı meme kanser hücrelerinde yüksek düzeyde 3-O-sülfat metaboliti saptanmıştır. Sülfotransferaz 1A1 yoluyla oluşan bu metabolitin antikanserojen aktivitesi, resveratrole göre daha düşük bulunmuştur ⁴⁶.

Bazı çalışmalarda, resveratrolün farklı metabolitlerinin biyolojik etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Herath ve ark. yaptığı çalışmada resveratrolün metabolitlerinin kanser hücreleri üzerinde hiçbir etkinliği yokken antioksidan etkinlikleri ise resveratrol'den daha düşük olduğu ileri sürülmektedir⁴⁷. Ancak, Hoshino ve ark.

alışmasında, resveratrolün sentezlenen 5 farklı sülfat-metabolitinden iki tanesinin anlamlı antioksidan (serbest radikal-scavenger), antenflamatuar (COX-1 ve COX-2 inhibisyonu, iNOS ekspresyonunda azalma) ve antikanser etkinlik gösterdiği saptanmıřtır⁴⁸. Resveratrolün hızlı metabolizmasını yavaşlatıp terapötik etkinliğini arttırmak amacıyla lipozomlar, polimerik nanopartiküller, mikrosferler, siklodekstrinler gibi çeşitli ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirilmiştir ⁴⁹.

Almeida ve ark. alışmasında, resveratrolün sabahları alınması ile biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir. Bu durum, sirkadiyen ritminin resveratrolün metabolizmasında yer alan enzimlere ve enterohepatik dolaşımına etkileriyle aıklanabilir⁵⁰. Tekrarlanan dozlar verildiğinde, plazmadaki değişmemiş resveratrol miktarı artmaktadır. Tek doz olarak verilen 5000 mg resveratrol dozundan sonra plazmadaki Cmax 2.4 µM iken aynı dozun 29 gün kronik uygulanmasından sonra Cmax 4,24 µM'e kadar artmıştır. İlginç olarak, bu artış daha düşük dozlarda görülmemiştir. Ayrıca, tekrarlanan dozlarda hepatik klerenste azalma saptanmıştır. Bu durum resveratrolün metabolizmasının doyurabilir olmasıyla ya da biyoyararlanımının değişken olmasıyla açıklanabilir ⁵¹.

2.6.2.4. Resveratrolün Atılımı

Resveratrol atılımını sağlayan en önemli organ böbrektir. Tek dozdan sonra, idrarla atılan resveratrol miktarı dozun % 0.04'n altındadır. Resveratrolün idrarda ölçülen metabolit düzeyleri arasında bireysel değişiklikler görülmektedir. Genel olarak, idrarda en sık görülen resveratrol metaboliti, resveratrol-3-sülfat, en yüksek düzeyde bulunur. Bunun yanı sıra, resveratrol feçesle de atılmaktadır. Atılım hızı dozdan sonraki ilk 4 saatte en yüksek olup bu süre içerisinde resveratrol dozunun % 77'si atılmaktadır ^{31,52}.

2.6.2.5. Resveratrolün Güvenirliği ve Toksisitesi

Farklı çalışmalarda, resveratrolün çeşitli dozları ve doz sayısı (tek doz ya da kronik kullanım) kullanılarak sağlıklı bireylerin resveratrole tolerabiliteleri incelenmiştir. Genel olarak, uygulanan dozlar insanlar tarafından iyi tolere edilmiştir. En yaygın olarak bildiren yan etkileri mide bulantısı, baş ağrısı ve daha yüksek dozlarda, hafif ve orta şiddetli diyare (53). Örneğin, Porte ve ark. alışmasında, bir hafta boyunca günde iki kez uygulanan 2000 mg resveratrol dozundan sonra, 8 kişiden 6'sında diyare grlmştir. Bunun yanı sıra, deneklerde istatistiksel olarak anlamlı serum bilirubin ve potasyum artışı saptanmıştır ³⁷. Boocock ve ark. alışmasında, 40 sağlıklı bireye artan dozlarda resveratrol verilmiştir (0.5, 1.0, 2.5 ve 5.0 g). Deneklerin % 57.5'i minimal düzeyde yan etkiler bildirmişlerdir. 2 hastada, muhtemelen resveratrole bağlı artmış bilirubin ve ALT enzimin düzeyi saptanmıştır ⁵².

Brown ve ark. alışmasında 29 gün resveratrolün artan dozları (0.5, 1.0, 2.5 ve 5.0 g) verilmiştir. 44 katılımcıdan 28'i diyare, mide ağrısı ve şişkinlik gibi farklı yan etkileri bildirmiştir. Gastrointestinal yan etkiler, deneyin ikinci-dördüncü gününde başlamıştır ve deneyin bitiminden 2 gün sonra bitmiştir. Çalışma boyunca hiçbir katılımcıda kilo verme ya da fiziksel performansta düşüş görülmemiştir ⁵¹.

Son zamanda yapılan çalışmalarda, resveratrolün CYP 450 enzim sistemi ve eş zamanlı kullanılan ilaçlarla olası etkileşimleri ele alınmaktadır. Chow ve ark. araştırmasında, 42 sağlıklı gönüllü 28 gün boyunca 1g resveratrol almıştır. Deneyin başında, her bireyin CYP sisteminin ve metabolizmasının faz II enzim profili incelenmiştir. Deneyin sonunda elde edilen verilere göre, resveratrol kullanımı, CYP3A4, 2D6 ve 2C9'u inhibe ederken CYP1A2 enzimini stimüle etmektedir ⁵⁴. Bu sonuca

göre, 1g olarak alınan resveratrol, CYP sisteminin enzimleriyle etkileşerek eş zamanlı kullanılan ilaçların etkinliğini değiştirebilir, yan etkilerini arttırabilir. Dünyanda reçetesiz olarak satılan resveratrol ambalajlarında bu doz önerilmektedir (2 x 500 mg).

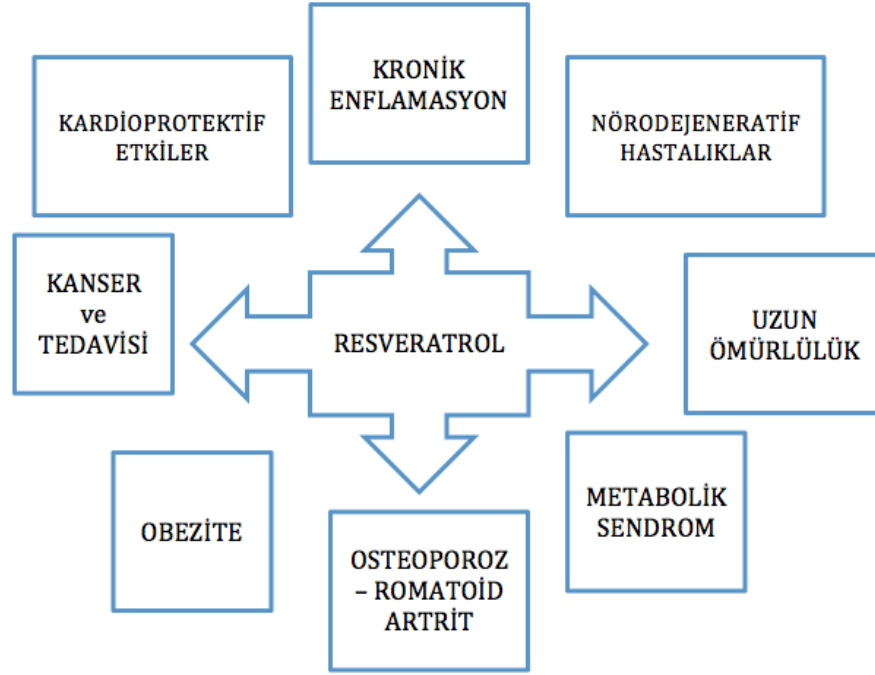
Örnek olarak, 2012 yılında sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, resveratrolün, antiepileptik ilaç olan karbamazepinle etkileşmesi incelenmiştir. Resveratrolün kaynağı olarak, standardize edilmiş *Polygonum cuspidatum* bitkisinin ekstresi kullanılmıştır. Dar terapötik indeksi olan karbamazepin bir pro-drug ilaç örneğidir. Karbamazepin-10 CYP3A4 enzimin etkisiyle aktif metaboliti olan 11-epokisde dönüşmektedir. Çalışmada sıçanlara eş zamanlı karbamazepin ve resveratrol uygulanmasıyla, önceki çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak, aktif metabolite dönüşme hızında azalma saptanmıştır. Ancak, EAA parametresiyle değerlendirildiğinde hem karbamazepinin hem de metabolitinin oral biyoyaralanımları artmıştır ⁵⁵. Sonuç olarak, greyfurt suyu ile bildiren etkileşimlerin aynı mantığıyla, resveratrolün ya da resveratrol ile zengin suplemanların CYP3A4 enzim substratı olan ilaçlarla kullanımı sakıncalı olabilir.

Resveratrolün toksisite ile ilgili çalışmaların çoğu deney hayvanları üzerinde yapılmıştır. Crowell ve ark. dört hafta boyunca sıçanlara 0.3, 1 ve 3 g/kg/gün resveratrol vermişlerdir. Bu dozlar, 70 kg'lık bir insana göre hesaplayacak olursak, 21, 70 ve 210 g/gün'dür. En yüksek dozu alan 40 sıçandan ikisi ölmüştür. Yan etkilerin çoğu yüksek dozlarda görülmüştür ve en yaygın olanı nefrotoksitesisi olarak saptanmıştır. En düşük dozu alan sıçanlarda hiçbir yan etki görülmemiş ve histolojik olarak incelenen karaciğerlerinde hiçbir değişim saptanmamıştır ⁵⁶. Williams ve ark. birkaç farklı *in vivo* ve *in vitro* metot kullanarak yüksek saflık dereceli resveratrolün (Resvida) güvenilirliğini ve toksisitesini test etmişlerdir.

Yapılan testler arasında, göz iritasyonu, cilt hassasiyeti, subkronik ve reproduktif toksisite ve genotoksisite yer almıştır. Cilt ve göz üzerine olumsuz etki göstermeyen resveratrol, kromozomal aberasyon testinde klastojenik aktivite göstermiş, genotoksisite ve mutasyon testlerinde ise olumlu sonuçları vermiştir. 28 günlük yapılan çalışmada 50, 150 ve 500 mg/kg/gün resveratrol alan sıçanlarda hiçbir yan etki görülmemiştir. Benzer bir şekilde, 90 günlük bir çalışmada, en yüksek test edilen resveratrol dozu 700 mg/kg/gün'de toksik etkiler göstermemiştir. Aynı çalışmada, 750 mg/kg/gün resveratrol dozunun embriyofetal toksisite açısından güvenilir olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre, resveratrol iyi tolere edilen toksik olmayan bir maddedir ⁵⁷.

2.6.3. Resveratrolün Biyolojik Etkileri, ve Etki Mekanizmaları

Dünya çapında obezite ve metabolik bozukluklar çağımızın pandemisi olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyona bağlı olduğu kabul edilen bu patolojik durumlar için halen çözüm aranmaktadır. Resveratrolün antioksidan kapasiteyi artırması, antiemflamatuar ve insülin sinyalizasyon düzenleyici etkisi ile kanser, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar üzerinde tedavi değeri olduğu söylenir ³¹. Yapılan çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* çalışma sonuçlarına göre, resveratrolün insan sağlığı üzerinde yararlı etkiler göstermesi beklenir. Resveratrolün etki mekanizması, farklı hücrelerde ve farklı patolojik durumlarında değişiklik göstermektedir. Şekil 2.'de resveratrolün etkili olduğu farklı durumlar özetlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 5 . Resveratrolün etkili olduğu durumlar³¹

2.6.3.1. Kardiyovasküler Sistem üzerine etkileri

Antioksidan aktiviteleri: Serbest radikaller, esas olarak reaktif oksijen türleri, (ROS) ve reaktif nitrojen türleri, (RNS) oluşmaktadır. Vücudumuzda normal metabolik süreçler sırasında oluşabildiği gibi, farklı dış etkenlerin etkisiyle, değişik kimyasallara maruziyet ile ve çeşitli patolojik durumlarda oluşabilmektedirler. Serbest radikaller, lipid, protein ve nükleik asitler gibi hücrenin temel bileşenlerinde kimyasal modifikasyona yol açabilmektedir. Özellikle hücre membranında bulunan doymamış yağ asitleri serbest radikallerin oksidatif saldırılarına karşı çok duyarlıdır. Bu yüzden, serbest radikallerin kanser, ateroskleroz, artrit, amiloidoz, psikiyatrik bozukluklar, senil demans ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir ⁵⁸.

Polifenolik bileşiklerden özellikle resveratrol ve kersetinin, serbest radikalleri temizleyerek metal iyonlarını bağlayarak ve enzim ekspresyonunu düzenleyerek hipertansiyon tedavisinde ve önlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, polifenolik bileşikler endotelial nitrik sentetazı (eNOS) aktive ederek, glutatyon düzeyini arttırarak, NADPH ve ksantin oksidazı inhibe ederek patolojik durumlarda yararlı olabilirler. Bu işlevleri ile polifenolik bileşikler vasküler tonusu düşürebilmekte mitogenezi önleyebilmekte ve trombosit adezyonu ve agregasyonu inhibe edebilmektedir ⁵⁹.

Ungvari ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, resveratrolün vasküler oksidatif stres direncini arttırdığı saptanmıştır. Bu etkisi resveratrolün serbest radikallerden H_2O_2 'i bağlayarak, oksidatif stres tarafından uyarılan epitel hücre apoptozunu engellenmesine bağlı olarak gösterdiği kabul edilmiştir. Bunun yanı sıra, resveratrolün UV ile uyarılmış DNA hasarını glutatyon peroksidaz, katalaz ve oksijenaz-1 ekspresyonunu arttırarak oluşturduğu gösterilmiştir. Bu bulgular resveratrolün kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkileri antiapoptotik ve antioksidan aktivitesine bağlı olduğunu göstermektedir ⁶⁰.

İnsan monositlerinde yapılan bir araştırmada resveratrolün, PIK3 fosfatidil inozitol-3-kinaz ve Akt fosforilasyonu inhibe ederek formil metionil leusil fenilalamin tarafından uyarılan ROS üretimini azaltmaktadır⁶¹. Wistar sıçanlarda, resveratrolün kardiyoprotektif etkilerinin değerlendirildiği çalışmada; iskemi reperfüzyona maruz kalan hayvanlarda resveratrolün doz bağımlı olarak, serebral infarkt hacmini azalttığı gösterilmiştir. Resveratrolün bu etkisinin, malodialdehit, TNF- α , IL-6, miyeloperoksidaz ve ICAM-I gibi oksidatif stres ve inflamasyon göstergelerinde anlamlı düşüş yapması ile ilgili olduğu saptanmıştır. Superoksit dizmutaz, katalaz ve IL-10 gibi oksidatif ve antienflamatuar

göstergelerinde artış gözlenmiştir. Böylece, resveratrol oksidatif stres ve antienflamatuar mekanizmaların aracılığıyla anlamlı bir kardiyoprotektif etkinlik göstermiştir ⁶². Benzer bir çalışmada, resveratrolün oksidatif stres ile uyarılan vasküler hiperplazi üzerindeki etkiler incelenmiştir. Resveratrol verilen sıçanlarda balon hasarı sonrası ortaya çıkan neointima/media kalınlığındaki artış, serum prostaglandin düzeylerine düşüşe paralel olarak gerilediği saptanmıştır. Ayrıca, hücre kültürü çalışmasında proliferasyon ve migrasyondaki düşüşün, resveratrolün ROS, NADPH oksidaz, ERK1/2 fosforilasyonu ve NF-κB transkripsyonu düşürmesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, resveratrol ERK1/2, NF-κB yolunu bloke ederek oksidatif stres ve enflamasyonu azaltmış ve balon hasarı sonrası neointimal hiperplaziyi küçültmüştür ⁶³.

Resveratrol, konsantrasyona bağlı olarak, antioksidan özellik gösterdiği gibi özellikle bakır iyonları varlığında prooksidan ajan gibide davranabilir. Bir çalışmada resveratrolün intraselüler süperoksit üretimini artırarak prooksidan etkinlik gösterdiğide bulunmuştur (64). Bununla ilgili olarak resveratrol sentetik analoglarının, Cu²⁺ iyonları varlığında, DNA hasarına neden olduklarıda saptanmıştır ⁶⁵.

Nitrik oksit ile aracılı etkileri: Kardiyovasküler sistem de önemli rol oynadığı bilinen nitrik oksitin, yapısında çiftlenmemiş elektron içerdiğinden serbest radikal olarak da kabul edilebilir. Nitrik oksit düşük dozları vazodilatasyon oluşturduğu için kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde yararlı iken reaktif özelliklerinden dolayı yüksek dozlarda nitrik oksit olumsuz etkiler göstermektedir. Nitrik oksit, vasküler düz kasları gevşeterek kan akımını artırmakta ve antiagregan etkileriyle trombojenik ve aterojenik süreçlerini inhibe etmektedir. Endotel hücrelerindeki nitrik oksit üretimi endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından gerçekleştirilmektedir. Farklı hayvan modellerinde, resveratrolün

farmakolojik dozlarında endotelial nitrik oksit düzeylerini ve nitrik oksit biyoyararlanımını arttırdığı saptanmıştır. Dolayısıyla, resveratrolün kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri nitrik oksit oluşumunun artırıcı etkisiyle açıklanabilir⁶⁶.

In vitro çalışmalarda resveratrolün damar ya da endotel hücreleri üzerine uygulanması ile 1 saat içinde nitrik oksit üretiminin arttığı saptanmıştır ⁶⁶. Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, izole sıçan aortası üzerinde yaptıkları araştırmada 30 µM resveratrol fenilefrinin vazokonstriktör cevabını önemli ölçüde inhibe ettiğini saptanmıştır (67). Benzer bir araştırmada, 70 µM resveratrolün, noradrenalin ile prekontrakte olan izole insan safen veni ve internal meme arterinde gevşetici olduğu saptanmıştır ⁶⁸. Orallo ve ark. artan dozlarda resveratrol (1-30 µM) sıçan aorta halkalarında KCl'e ve fenilefrinin oluşturduğu kasılma cevaplarını nitrik oksit aracılı olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir⁶⁹. Bu çalışmalar, resveratrolün izole damar preparatlarında nitrik oksit üretimini artırarak vasokonstriktör aktiviteyi düşürdüğünü ve doğrudan kendisinin de vazodilatör etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Östrojen benzeri bileşiklerin eNOS promoter aktivitesini artırarak endotel hücrelerinde nitrik oksit etkinliğini yükselttiği bilinmektedir. Wallerath ve ark. resveratrolün östrojen reseptör agonisti olarak eNOS ekspresyonu üzerine olan etkilerini incelemiştir. Resveratrol ile 2 dakikalık inkübasyonundan sonra, HUVEC ve EA.hy926 hücrelerde nitrik oksit üretiminin arttığı saptanmıştır. Aynı hücrelerde 24 ve 72 saatlik inkübasyonundan sonra, eNOS mRNA ekspresyonunun doz ve zamana bağlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca Resveratrol ile uzun süreli inkübasyondan sonra, eNOS protein ekspresyonu ve eNOS-kaynaklı nitrik oksit üretiminin de arttığı saptanmıştır. Resveratrolün bu etkisinin, spesifik östrojen reseptörü antagonistlerinden etkilenmediği saptanmıştır. Bu

bulgular resveratrolün östrojen reseptörleriyle etkileşmediği şeklinde yorumlanmıştır⁷⁰.

Takahashi ve ark. endotel hücrelerde resveratrolün nitrik oksit üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Düşük konsantrasyonda resveratrol (<20 µM) etki göstermezken daha yüksek konsantrasyonlarda (>50 µM) nitrik oksit üretimini arttırdığı görülmüştür. Tersine, düşük dozda resveratrol ile yapılan preinkübasyon, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-bağımlı nitrik oksit üretimi anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir. Resveratrol ile uyarılan nitrik oksit üretiminin, hücre dışı Ca^{2+} un tüketilmesiyle tamamen ortadan kalktığı bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, resveratrolün endotelyal hücrelerde nitrik oksit üretimini Ca^{2+} bağımlı bir mekanizma üzerinden artırdığı ortaya çıkmıştır⁷¹. Ancak, bu tür çalışmalarda yüksek resveratrol konsantrasyonunda hücre canlılığının azalması ve hücre hasarının değerlendirilmemesi bir eksiklik olarak kabul edilebilir. Resveratrolün kanser hücre kültürü çalışmalarında kullanılan yüksek doz resveratrolün bu tür tahrip edici etkisinin dikkate alınması gerekmektedir^{66,71}.

Belirli miktarda şarap tüketen toplumlarda koroner kalp hastalıklarının daha az görülmesi Fransız paradoksu olarak tanımlanmaktadır. Bu paradokstan sorumlu maddenin resveratrol olduğu öne sürülmektedir. Bir çalışmada rutin şarap tüketiminin modeli olarak HUVEC hücrelerde nanomolar düzeyinde uzun vadeli resveratrolün etkinliği araştırılmıştır. HUVEC hücrelerde beş gün boyunca tekrarlanan 50 nM resveratrol uygulanması yapılmış endotelyal NOS ve nitrik oksit miktarında doz ve zamana bağlı artış kaydedilmiştir. Bununla birlikte, resveratrol uygulanmasından sonra ortamda eNOS fosforilasyonu ve indüklenebilir NOS saptanmamıştır. Ortama östrojen reseptör antagonisti, PPARα inhibitörü ya da sirtuin-1 inhibitörü eklenmesi, resveratrol

tarafından uyarılmış eNOS mRNA ekspresyonunu değiştirmezken PPAR α inhibitörü ve estrojen reseptör antagonistinin kombinasyonu eNOS mRNA ekspresyonunu anlamlı derecede azaltmıştır. Resveratrolün nanomolar düzeye ulaşması eNOS'un uyarılmasına neden olabilir. Bu çalışmanın sonuçları, düzenli olarak düşük miktarda kırmızı şarab tüketiminin kardiyovasküler hastalıklarda yararlı olabileceğini göstermiştir ⁷².

Aterosklerozda ki etkisi: Resveratrol çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz patojenezinde etki gösterebilir. Resveratrol, hücre adezyon moleküllerinin, matriks metaloproteinazların monosit koloni stimüle edici ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu azaltmakta; trombosit agregasyonunu ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedir. Total kolesterol ve trigliserit seviyesini azaltırken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini arttırmaktadır ⁷³.

In vitro yapılan çalışmalarda resveratrol damardaki hücre proliferasyonunu inhibe ederek endotel hücre şeklini değiştirmiştir ³². Resveratrol aterojenezin başlangıcında görülen lipit peroksidasyonu ve LDL oksidasyonu üzerinde etkili olabilir. Rosha ve ark. çalışmasında, yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlara içme suyu ile birlikte resveratrol verilmiş; resveratrolün sıçanlarda lipit profilini düzelttiği, glikoz seviyesini azalttığı, süperoksit dizmutaz enziminin etkinliğini artırarak hepatik oksidatif stres ve ox-LDL düzeyini azalttığı saptanmıştır. Ancak, normal diyet ile beslenen grupta resveratrolün hepatik lipit peroksidasyonunu arttırdığı ve indirgenmiş-glutatiyon antioksidan koruma sistemini zayıflattığı saptanmıştır ⁷⁴.

Koroner arter hastalıkların risk faktörlerinden olan hiperkolesterolemide de resveratrolün düzenleyici rolü vardır. Berrougui ve ark. çalışmasında resveratrolün antioksidan aktivitesi ve kolesterol

atılımını hızlandırma özelliği incelenmiştir. Lipit peroksidasyon hızı açısından incelendiğinde resveratrolün bakır ve radyasyon tarafından uyarılmış LDL ve HDL oksidasyonunu ve hücredeki serbest radikal düzeyini anlamlı ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Kolesterolün dengelenmesinde ise, resveratrol apoA1-aracılı kolesterol atılımını hızlandırırken J774 makrofajlara kolesterolün alınımını azaltmıştır. Tüm bu bulgular, resveratrolün aterojenezin önlenmesinde ve ateroskleroz tedavisinde önemli yer alabileceğini göstermektedir ⁷⁵.

Resveratrolün antiaterojenik etkileri farklı hayvan modellerinde ve farklı diyet protokolleri uygulanarak halen araştırılmaktadır. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada, 56 gün boyunca %1 kolesterol ağırlıklı yemle beslenen tavşanlarda, aterosklerotik lezyonlar kontrol grubuna göre daha az görülmüş, intima/medial kalınlığında düşüş saptanmış ve aterojenezde etkili olan vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) seviyesinde azalma gözlenmiştir ⁷⁶. Başka bir çalışmada, resveratrolün atorvastatinin antiaterojenik etkilerine olası sinerjistik etkinliği değerlendirilmiştir. 12 hafta süren bu çalışmada, resveratrolün ve atorvastatinin anlamlı antiaterojenik etkinliği saptanırken bu iki maddenin sinerjistik aktivitesi gözlenmemiştir ⁷⁷.

Klinik çalışmalar: *In vitro* ve hayvan modellerinde çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, resveratrolün kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkinliğini inceleyen klinik çalışma sayısı hala çok düşüktür. Bu çalışmaların bazılarında, saf resveratrol yerine polifenol karışımı içeren üzüm ekstreleri ya da üzüm toz karışımı kullanılmıştır ^{78,79}.

Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, 4 hafta boyunca üzüm polifenol karışımı resveratrol (7 mmol/kg) uygulaması yapılmış; plazmada oksidatif stres parametrelerinden trigliserid, LDL kolesterol, apolipoprotein B/E ve TNF α düzeylerini, idrarda ise izoprostan

düzeylerini anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır ⁷⁸. Diğer bir çalışmada, statinlerle kardiyovasküler hastalıkları önlenmek için yapılan tedavi sırasında hastalara 8 mg resveratrol içeren üzüm suplemanları verilmiş ve etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, resveratrol aterojenik faktörlerin düzeyini azaltmıştır. Bununla birlikte primer kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde altın standart olarak kabul edilen statinlere göre daha iyi kardiyoprotektif etkinlik gösterdiği saptanmıştır ⁷⁹.

Bir çalışmada, obez ve hipertansif hastalara resveratrolün üç farklı dozu (30, 90 ve 270 mg) verilmiştir. Bu çalışmada resveratrolün kardiyovasküler hastalık ve endotelial fonksiyon bozukluğu göstergesi olan, brakiyal arter akım ilişkili dilatasyona etkileri araştırılmıştır. Bulgulara göre, akut resveratrol tüketimi ile plazmada resveratrol düzeyinin arttığı buna bağlı olarak da brakiyal arter akım ilişkili dilatasyonun doz bağımlı olarak arttığı saptanmıştır ⁸⁰.

2.6.3.2. Metabolik Sendromda Etkisi

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir ⁸¹.

Yapılan çalışmalarda resveratrolün yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların vücut yağ oranını, visceral yağ indeksini, karaciğer kitle indeksini ve kilo alımını azalttığı görülmüş; bunun yanında lipid parametrelerini, hiperglisemi ve hiperinsülinemi düzelttiği görülmüştür. ⁸². Zucker obez sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada resveratrolün trigliserid, total kolesterol, serbest yağ asitleri, insülin ve leptin plazma düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca resveratrol uygulanan bu obez

sıçanların karaciğerlerinde artmış 5'-AMP-aktifleşmiş protein kinaz (AMPK) ve asetil-CoA-karboksilaz (ACC) enzimlerin fosforilasyonlarının artmasına bağlı olarak hepatik lipid içeriği de anlamlı düzeyde azalmıştır. Bunun yanı sıra, resveratrol adiponektin düzeyini arttırarak ve viseral yağ dokusunda TNF α üretimini azaltarak antienflamatuar etki göstermiştir. Kronik resveratrol uygulanması obez Zucker sıçanların yağ dokusunda eNOS ekspresyonunu arttırarak bu hayvanlarda görülen artmış sistolik kan basıncını anlamlı düzeyde düzeltmiştir ⁸³.

AMPK enzimin fosforilasyonu yanında, metabolik sendrom patojenezinde rol oynayan NAD⁺-bağımlı protein deasetilaz, sirtuin-1 (SIRT-1) enzimi resveratrolün başka bir hedef molekülüdür. SIRT-1, diğer rollerin arasında, mitokondriyal biyojenezde kofaktörü olan peroksizom proliferatör gama-koaktivatör-1 α (PGC-1 α)'nın deasetilasyonu ve aktivasyonundan sorumludur. Lagouge ve ark. çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda resveratrolün yararlı etkileri SIRT-1'i aktive ederek gösterdiği ileri sürülmüştür. Bu deneyde resveratrol fareleri diyete bağlı obezite ve insülin direncinin etkilerinden korumuştur⁸⁴. Resveratrolün aktivasyonunda SIRT-1'in rolü sonraki çalışmalarla desteklenmiştir. Feige ve ark. SIRT-1'in sentetik aktivatörlerin resveratrol ile benzer etki oluşturduklarını göstermişlerdir ⁸⁵. Lee ve ark. çalışmasında ise, RIN hücrelerinde ve izole pankreas adacıklarda SIRT-1'in aşırı ekspresyonu ya da resveratrol tarafından SIRT-1 aktivasyonu, sitokin tarafından uyarılmış sitotoksiteyi etkili bir şekilde engellediği gösterilmiştir ⁸⁶.

Chen ve ark. çalışmasında, streptozotosin ile oluşturulan diyabetli sıçanlarda resveratrolün etkileri ele alınmıştır. Temel bileşen analizi ve metabolomik yaklaşımı (elektrosprey iyonizasyon kütle spektrofotometrisi) kullanarak kontrol ve deney grupları arasındaki farklar saptanmıştır. Diyabetli sıçanlardaki plazma ve idrar karnitin düzeyleri daha

yüksekken onun metabolitleri asetil karnitin ve butiril karnitin daha düşük bulunmuştur. Resveratrol tedavisi diyabetli sıçanlardaki bozulmuş karnitin metabolizmasını, diyabetik ketoasidozu ve kas protein degradasyonunu düzeltmiştir. Olumlu resveratrol etkilerine paralel olarak hepatik aktif AMP-kinaz ve SIRT-1 ekspresyonu, hepatik ve kas mitokondriyal biyojenezinde artış; kas NF-κB aktivitesinde düşüş gözlenmiştir ⁸⁷.

Başka bir çalışmada, resveratrolün etkisi Diyabetes mellitus tedavisinde yaygın kullanılan metformin ile kıyaslanmıştır. Sekiz hafta boyunca % 65 fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlara 10 mg/kg resveratrol ya da 300 mg/kg metformin verilmiştir. Uygulanan iki grupta da metabolik parametreler düzelmiş; ancak insülin duyarlılığındaki anlamlı artış sadece resveratrol grubunda gözlenmiştir. Ek olarak, metformin lipid peroksidasyonunun ölçüsü olan artmış TBARS düzeylerini ya da azalmış SOD aktivitesini normalleştiremezken resveratrol tüm oksidatif stres parametrelerinin düzelmesinde daha etkili olmuştur. Tüm bu bulgulara göre, resveratrolün insülin duyarlılığı, metabolik sendromu ve hepatik oksidatif stresin iyileşmesinde metforminden daha etkili olduğu saptanmıştır ⁸⁸.

Robich ve ark. çalışmasında, 11 hafta boyunca yüksek kolesterolü diyet ile beslenen domuzlarda metabolik sendrom ve kronik miyokardiyal iskemi modelinde 100 mg/kg resveratrolün etkileri araştırılmıştır. Resveratrol alan grubun vücut kitle indeksleri, serum kolesterol ve C-reaktif protein düzeyleri daha düşük bulunmuştur, glikoz toleransi ve endotelial fonksiyonunda iyileşme saptanmıştır. Metabolik parametrelerin immüno blotting incelenmesi sonucunda resveratrol alan grupta insülin-reseptör substrat-1, glikoz transportler 1 ve 4 ve fosfo-AMPK artmışken PPARγ ve retinol-bağlayıcı protein 4 daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, resveratrolün risk faktörleri üzerinde olumlu

etkileri ile kronik metabolik hastalık etkenlerini azaltıp kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir 89.

2.6.3.3. Uzun ömürlülük, nörodejeneratif hastalıklarda etkisi

Resveratrolün yaşam süresinin uzanmasına ve sağlıklı yaşlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. Meyve sineği, farklı nematod türleri, *Saccharomyces cerevisie* gibi mayalar ve *Nothobranchius furzeri* kısa ömürlü balık gibi organizmalar üzerinde yapılan çalışmalarda resveratrolün yaşam süresini etkili bir şekilde uzattığı gösterilmiştir. Bu organizmalarda, ömür uzaması kalori restriksiyonunun etkilerini taklit eden Sir2 deasetilaz enzimine bağlıdır ve resveratrol etkileri Sir-2 ile etkileşerek göstermektedir. Resveratrol, uzun ömür üzerinde etkili olabilecek bir takım değişiklikler meydana getirmektedir. Bunlar, insülin duyarlılığının artması, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin azalması, AMP-aktifleşmiş protein kinaz ve PGC-1 α aktivitesinin artması, mitokondri sayısının artması ve motor fonksiyonlarının gelişmesidir ^{32, 90}.

Uzun ömürlülük üzerine resveratrolün etki mekanizması, kalori restriksiyonu (CR) taklit etme özelliğiyle açıklanabilir. Başka bir deyişle, resveratrol kalori restriksiyonunun mimetiğidir. Bu mekanizmanın tüm detayları hala bilinmezse de resveratrolün uygulanması CR’de görülen transkripsiyon cevabına benzer bir tablo meydana getirmektedir. Örneğin, Barger ve ark. çalışmasında, orta yaşlı (14 aylık) farelere 16 ay boyunca düşük doz resveratrol (4.9 mg/kg) ya da kalori restriksiyon diyeti uygulanmıştır. Bu iki rejimdeki hayvanlar arasında kalp, iskelet kası ve beyindeki transkripsiyonal profiller açısından büyük benzerlikler saptanmıştır. Resveratrol ve CR diyeti, kardiyak ve iskelet kas yaşlanmasıyla ilgili gen ekspresyonlarını inhibe ederek yaşlanmaya bağlı

kalp bozukluklarını önlenmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan resveratrolün dozu insanlarda da uygulanabilir ⁹¹.

Benzer başka bir çalışmada, farelere 12 aydan itibaren resveratrol verilmiştir ve standart diyet ile beslenen kontrol grubuyla ömürleri karşılaştırılmıştır. Resveratrol grubunda yaşam süresi açısından anlamlı bir artış gözlenmemesine rağmen azalmış albüminüri, vasküler endotelde azalmış enflamasyon ve apoptoz, artmış aort esnekliği, daha iyi motor koordinasyonu, azalmış katarakt oluşumu ve korunmuş mineral kemik yoğunluğu gibi yaşlanma parametrelerinde iyileşme saptanmıştır ⁹².

Antioksidan ve antienflamatuar özelliklerinden dolayı resveratrol nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yer alabilir. Örneğin, 45 gün resveratrol uygulanan transgenik farelerde resveratrolün amiloid plakalar üzerindeki etkisi ele alınmıştır. Çalışmada kullanılan resveratrol dozu 70 kg'lık bir insan için 1,68 g resveratrol olarak hesaplanmıştır. Deney hayvanlarının beyinlerinde ne resveratrol ne de onun konjüge metabolitleri tespit edilmemesine rağmen kontrol grubuna göre plak oluşumunun anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. En büyük azalma mediyal kortekste (% 48), striatumda (% 89) ve hipotalamusta (% 90) görülmüştür. Bu değişimlerin, SIRT-1 sistem aktivasyonu ile ilişkili olmadığı beyinlerde tespit edilen artmış sistein ve azalmış glutatyon içeriği ile bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, resveratrol Alzheimer hastalığının önlenmesinde etkili olabilir ⁹³.

Enflamatuar parametrelerinin, Parkinson, Alzheimer ya da multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların patojenezinde önemli rol aldıkları bilinmektedir. Bir çalışmada, primer fare astrositlerde lipopolisakarid (LPS) tarafından uyarılmış enflamatuar moleküllerin üretimine resveratrolün baskılama etkisi incelenmiştir. Resveratrol, LPS-

uyarılmış nitrik oksit, TNF α , IL-1 β ve IL-6 üretimini inhibe edip doğal bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan kemokin monosit kemotaktik protein-1'in oluşumunu (MCP-1) engellemiştir. Adoptif bağışıklık için önemli T hücrelerin fenotipini değiştiren IL-12p40 ve IL-23'ün üretimi de resveratrolün etkisiyle azalmıştır. Son olarak, çeşitli kronik enflamatuar hastalıklarda rol oynayan C-reaktif proteinin astrositlerdeki üretimini inhibe etmiştir. Genel olarak bakıldığında, resveratrol enflamatuar süreçlerle başlayan ve süren nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili bir bileşik olabilir ⁹⁴.

Nöroenflamasyonun göstergesi olan mikrogliyal proliferasyonun inhibisyonu nörolojik bozuklukların tedavisinde önemli bir hedeftir. 2013 yılında yayınlanmış bir çalışmada, resveratrolün sıçan primer kortikal gliya hücre kültüründe LDL-uyarılmış kortikal nörotoksitesine etkileri değerlendirilmiştir. Resveratrol mikrogliyal aktivasyonu ve ardından gelen proenflamatuar ve sitotoksik faktörlerin oluşumunu anlamlı düzeyde inhibe etmiştir. Bu çalışmaya göre, mikrogliya hücreleri resveratrol aracılıklı nöroproteksiyonundan sorumludur ⁹⁵.

Rodentlerde 3-nitropropionik asit ile oluşturan Huntington hastalığı benzeri semptom tablosu üzerinde resveratrolün etkisi incelenmiştir. 3-nitropropionik asidin intraperitoneal uygulanması anlamlı kilo kaybına, motor fonksiyonu bozulmasına ve hafıza kaybına neden olmaktadır. Sekiz günlük resveratrol tedavisi (5 ve 10 mg/kg, oral olarak), hayvanlarda görülen motor ve kognitif bozuklukları anlamlı düzeyde düzeltmiştir. Resveratrolün etkisi onun antioksidan ve antiinflammatuar özelliklerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür ⁹⁶.

Resveratrolün kognitif performans üzerindeki etkileriyle ilgili bulgular çelişkilidir. Streptozotosinin intraserebroventriküler uygulanmasıyla

sıçanlarda Alzheimer tipi sporadik bunama modeli meydana gelmektedir. Bu modelde, serbest radikal üretiminin kognitif bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Streptozotosinin verildikten sonra sıçanlara 21 gün boyunca 10 ve 20 mg/kg dozunda resveratrol verilmiştir. Kognitif parametreleri, pasif kaçınmalı testlerle, yükseltilmiş artı labirent ve kapalı alan aktivite testlerle, oksidatif stres parametreleri ise glutation ve malondialdehit olarak değerlendirilmiştir. Resveratrol etkili bir şekilde Streptozotosinin tarafından uyarılmış kognitif bozulmasını inhibe ettiğinden Alzheimer hastalığında potansiyel terapötik olarak kullanılabilir ⁹⁷. Ancak, resveratrolün aynı dozlar ve uygulama süresi, skopolamin ile uyarılmış kognitif bozulmasının tedavisinde aynı etki göstermemiştir. Yükseltilmiş artı labirent ve Morris su labirent testlerinde kontrol ve resveratrol grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ⁹⁸.

2.6.3.4. Resveratrolün diğer etkileri

Resveratrolün antienflamatuar ve antinosiseptif etkileri vardır. Sıçan karagenin pençe ödemi testinde resveratrolün antienflamatuar etkinliği COX-1 enzimin inhibisyonuna bağlı prostaglandin sentezinin engellenmesiyle açıklanmaktadır ⁹⁹. Başka bir çalışmada, aynı hayvan modelinde 2 mg/kg resveratrolün pençe ödemi azaltmadığı ancak lokal doku hasarına bağlı hiperaljeziyi geri döndürdüğü saptanmıştır. Bu resveratrolün etkisi, COX-2 enzimin inhibisyonu ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesiyle ilgili olabileceği öne sürülmüştür ¹⁰⁰. Szewczuk ve ark.¹⁰¹, resveratrolün sadece COX-1 enzimi üzerine etkili olduğunu vurgularken Subramaniam ve ark. çalışmasının sonuçlarına göre insan meme kanseri 184B5/HER hücrelerde 5µM resveratrol COX-1 düzeyini değiştirmeden COX-2 enziminin gen transkripsiyonunu inhibe ederek PGE2 sentezini engellemiştir ¹⁰².

Resveratrolün artrit tedavisindeki rolü hala araştırılmaktadır. Bu maddenin *in vitro* olarak kondrosit proliferasyonunu ve proteoglikan sentezini artırdığından ve IL-1, reaktif oksijen türlerini, p53-uyarılmış apoptoz, lökotrien B4, prostaglandin E2 sentezini ve matriks metaloproteinleri baskıladığından kondroprotektif olduğu vurgulanmaktadır ¹⁰³. Tavşan artrit modelinde intra artiküler resveratrol uygulanması kıkırdak kaybını azaltmıştır ¹⁰⁴. Sirtuin-1 ve Bcl2 faktörleri aktive ederek, resveratrol fibroblast apoptozu arttırmasına rağmen kondrositlerin hayatta kalma sürelerini uzatmıştır ¹⁰⁵. Bu sonuçlara göre, resveratrol intravertebral disk bozukluğunu, osteoartrite bağlı enflamasyon ve romatoid artrite bağlı pannus oluşumunu önleyebilir; dolayısıyla hem osteoartrit hem de romatoid artrit tedavisinde kullanılabilir ¹⁰⁶.

Son zamanlarda, resveratrolün antiadipojenik ve osteojenik etkileri dikkat çekmektedir. Resveratrolün kalori restriksiyonunu taklit etmesinden dolayı, bu maddenin lipit metabolizması üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür. Mezenkimal stem hücreleri hem adipositlerin hem de osteoblastlerin prekürsörüdür. Yaş ilerledikçe, bu hücrelerin adipositlere dönüştürülmesi baskın olup yaşlılarda sık görülen kemik fraktürü eğilimine yol açmaktadır. Resveratrol, adipositlerdeki ve osteoblastlardaki birkaç farklı hedef molekülle etkileşerek adiposit boyutu ve sayısını azaltıp osteojenezi arttırmaktadır. Murin ve insan adipositlerde, genistein ve kersetinle kombinasyon olarak verilen resveratrol adipojenezi azaltmıştır. Yeni bir çalışmada, resveratrol başta olmak üzere fitokimyasalların D vitamini kombinasyonunun postmenopozal sıçan modelinde kilo alımı ve kemik kaybını önlediği saptanmıştır ¹⁰⁷. Bu durumda, resveratrol ve kombinasyonları hem obezite hem de osteoporoz tedavisinde yararlı olabilir ¹⁰⁸.

Farklı çalışmalarda resveratrolün hepatoprotektif etkileri değerlendirilmiştir. Streptozotosin diyabet modelinde artmış AST, ALT ve bilirubin, vücut ağırlığı/karaciğer ağırlığı oranının bozulması, malondialdehit artışı, glutatyon, glutatyon-S-redüktaz, kinon reduktaz, katalaz ve superoksit dizmutaz seviyelerinde düşüş gibi parametrelerle kendini gösteren hepatik hasarına 10 mg/kg dozunda 15 günlük resveratrolün uygulanmasının etkileri incelenmiştir. Resveratrol tedavisi tüm diyabet ilişkili bozulmuş parametreleri ve karaciğer histolojisini anlamlı düzeyde düzeltmiştir. Resveratrolün bu etkileri serum glikoz seviyesini ve oksidatif stresi azaltarak ve serum lipid profilini düzelterek gösterdiği düşünülmektedir¹⁰⁹. Benzer bir şekilde, karbon tetra klörür-hepatotoksitesi modellerinde resveratrol etkili olmuştur ^{110,111}. Yeni bir çalışmada, resveratrolün düşük biyoyararlanımı arttırmak amacıyla nanopartikül taşıyıcı sistem tasarlanmıştır ve bu yeni sistemin etkinliği CCl₄ uyarılmış hepatotoksite modelinde test edilmiştir. Sonuçlara göre, yeni sistem oral alınan resveratrole göre hepatositlerin ölümünü azaltarak karaciğer fonksiyonel parametreleri daha yüksek düzeyde korumuştur. Bu çalışmada resveratrolün hepatoprotektif etkileri, oksidatif stres redüksiyonu (ROS ve lipid peroksidasyon parametrelerde azalma), enflamatuar sitokinlerin (TNF α ve IL-1 β) ve protein ekspresyonunun (COX-2, iNOS, sitozolik PLA₂ ve kaspaz-3) azalmasıyla açıklanabilir ¹¹¹.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez kapsamında resveratrolün invitro hücre kültürü, invivo deney hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda antiproliferatif ve antitümör etkinliğini inceleyen araştırmalar MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ve ISI Web of Science (<http://apps.isiknowledge.com/>) bilimsel indekslerinden çıkartılmıştır.

İnvitro çalışmalarda insan kolon, prostat, meme ve melanoma kanser hücreleri üzerindeki apopitotik etkisi değerlendirilmiştir.

İnvivo hayvan çalışmalarında ise, kolon, prostat, meme ve melanoma .kanser türleri üzerindeki yapılan araştırmalar kullanılmıştır.

İnsan çalışamalarında ise sınırlı sayıda klinik araştırma olduğu için literatürde bulunan resveratrol ile ilgili bütün veriler teze dahil edilmiştir.

Bu yöntemle 13 invitro hücre kültür, 20 invivo hayvan, ve insanlar üzerinde yapılan 8 klinik çalışma sonuçları bu tez kapsamında sunulmuştur.

Aynı zamanda bazı araştırmalarda, resveratrolün metabolitlerinden resveratrol–3-O-sülfat, resveratrol-3-O-glukuronid, resveratrol 3-O-D-glukuronid ve resveratrol 4-O-D-glukuronid metabolitlerinin de antikanserojen etki potansiyeli bu kapsamda kısmen değerlendirilmiştir.

Yukarda adı geçen iki indekste resveratrol; kanser; antiproliferatif, etki; antitümör etki; mitogenesis; apopitozis; kemoprevensiyon; karsinogenesis terimleri kullanılarak literatür taramaları gerçekleştirilmiştir. Literatür taramaları 2013 yılı 16 Temmuz gününe kadar yayınlanmış araştırmalar dahi kullanılmıştır.

3.1 İstatiksel analiz

İnvivo hayvan deneylerinde uygulanan resveratrol dozuna bağlı olarak ortaya çıkan tümör büyüklüğündeki inhibisyon, % fark olarak bar grafiklerle ifade edilmiştir.

İnvitro deneylerde uygulanan resveratrol dozuna bağlı olarak ortaya çıkan apopitozisdeki artış % fark olarak bar grafiklerle ifade edilmiştir.

İnsan çalışmalarında deney sayısının azlığından dolayı böyle bir değerlendirme yapılamamış toplu sonuçlar (Tablo 4) verilmiştir

4. BULGULAR

4.1. Resveratrol ile yapılan in vitro kanser çalışmaları

HT-29 ve RKO insan kolon kanser hücreleri üzerinde yapılan bir araştırmada, hücre kültür ortamına 10, 25 ve 60 μ M dozlarında resveratrol uygulanmıştır. 37 ° C de 24 saat inkübasyon sonrasında, bu iki hücre tipinde de proliferasyonun inhibe olduğu saptanmıştır. Yüksek doz resveratrol (60 μ M) uygulamasının periferik kan mononükleer hücrelerinden İL-6 ve İL-10 salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan kolon kanser hücrelerinde yapılan çalışma bulguları, resveratrolün antikanserojen etkilerinde sitokinlerin önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.¹¹²

Kolon kanser hücreleri Caco-II, HCT-116, ve CCL-228 üzerinde yapılan bir çalışmada, resveratrol ve metabolitlerinden resveratrol 3-O-D-glukuronid ve resveratrol 4-O-D- glukuronid 1-100 μ M dozları uygulanmıştır. Araştırmada CCL-228 ve Caco-2 hücrelerinde proliferasyonun, resveratrol 3-O-D-sülfat dışında, anlamlı derecede inhibe olduğu saptanmıştır. Resveratrol ve metabolitlerinin hücre büyümesi üzerindeki inhibitör etkisinin IC50 konsantrasyonun 10–31 μ M düzeyinde olduğu saptanmıştır. Resveratrol ve metabolitlerinin hücre büyümesi üzerindeki inhibitör etkisinin AMP-aktive protein kinaz artışı ve siklin D1 etkinliği düşüşü ile ilgili olduğu saptanmıştır¹¹³.

Resveratrol ve kersetin karışımı (60 μ g/ml) ile HT-29 kolon kanser hücreleri üzerinde yapılan bir araştırmada, hücre tahribatının göstergesi olan ROS oluşumunun 2,5 kat azaldığı ve antioksidan etkinliğin yaklaşık 3 kat arttığı saptanmıştır. Ayrıca, kaspaz-3 yıkımının 2 kat arttığı bulunmuştur. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha fazla ROS

oluşturduğu ve böylece hücre DNA'sının parçalanmasını hızlandırdığı bilinmektedir. Resveratrol ve kersetin karışımının ROS azaltıcı etkisi ile DNA tahribatını azaltarak normal hücrelerde korunma sağladığı saptanmıştır. Resveratrol ve kersetin karışımının 5 µg/ml dozlarında ROS oluşumunu artırarak kanser hücrelerinin ölümünü hızlandırdığı, fakat yüksek dozlarında (20-60 µg/ml) ise, serbest oksijen radikalini inhibe ederek normal hücreleri koruduğu ortaya çıkmıştır. ¹¹⁴.

Resveratrol ve metabolitlerinden resveratrol-3-O-sülfat, resveratrol-3-O-glukuronid, ve resveratrol-4-O-glukuronid (10, 20µM) tek başına ve kombine olarak kullanıldığında; SW480 insan kolon karsinoma hücrelerinde DNA tahribini ve apoptotik prosesi indükleyerek proliferasyonu inhibe ettiği saptanmıştır. DNA tahribi ve apoptotik prosesi ile resveratrol ve metabolitlerinin kolon kanser hücrelerinde antikanserojen ilaçlara duyarlılığı artırarak sinerjistik etki gösterebileceği ileri sürülmüştür ¹¹⁵.

MCF-7 meme kanser hücrelerinin resveratrol ile 25 -100 µM dozda 24 ve 72 saatlik inkübasyonu sonrasında, apoptozis indeksinin yaklaşık % 50 oranında arttığı saptanmıştır. Inkübasyon süresindeki artışa bağlı olarak bu etkinliğin kısmen arttığı saptanmış. Resveratrol proapoptotik proteinlerden Bax ve Fas-associated death domain (FADD) artırarak apoptotik indeksin artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgu, resveratrolün meme kanserinde yararlı olabileceğine işaret etmektedir ¹¹⁶.

İnsan meme kanser hücrelerinden MCF-7 ve MDA-MB-231 kullanılarak yapılan bir araştırmada, 10, 25 ve 50 µM dozlarda resveratrol inkübasyonunun, tümör süpresör etkinliği bilinen ring finger protein 20 (RNF20)'yi doz bağımlı olarak artırdığı saptanmıştır. RNF20 geninin çıkarılması ise, resveratrolün etkisinin ortadan kalkmasına neden

olmuştur. Bu mekanizma, resveratrolün en agresif kanser hücrelerinden MCF-7 ve MDA-MB-231 üzerinde yeni antikanserojen etki mekanizması olarak tanımlanmıştır. ¹¹⁷.

Meme kanser hücrelerinden MCF-7 kültür ortamına 1, 5, 15, 50 veya 100 μ M resveratrol ile 24 saatlik inkübasyondan sonra, glukoz metabolizmasının azalmasına bağlı olarak glukoz ve ATP tüketiminin azalmasıyla kanser hücrelerinin yaşam süresinin kısaldığı bildirilmiştir. Resveratrolün bu etkisinin, glukolitik metabolizmada rol oynayan ATP' nin glukoz 6-fosfata dönüşümden sorumlu bu enzim fruktoz-6-fosfat inhibisyonu ile ilgili olduğu bildirilmiştir¹¹⁸.

Medulloblastoma (MB) çocuklarda yaygın olarak görülen öldürücü bir beyin tümör türüdür. Beyin tümörü yapan hücrelerden D283-Med, DAOY ve MEB-Med8a kültür ortamına 10-100 μ M dozlarda resveratrol uygulaması yapıldığında; hücrelerin metabolik aktivitesinin resveratrolün dozuna bağlı olarak azaldığı saptanmıştır. Resveratrolün IC50 değerinin 30 μ M olduğu saptanmıştır. Resveratrol MB hücrelerinde bir metiltransferaz inhibitörü olan 5-aza-dC ile birlikte kullanıldığında ise , klonik hücre yaşam süresini önemli ölçüde baskılamaktadır. ¹¹⁹.

LNCaP insan prostat kanser hücrelerinde sülförodamin B assay kullanılarak resveratrolün (1-25 μ M) hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi test edilmiştir. Hücre kültür ortamına sentetik androjen ve östrojenik bileşikler eklenerek steroid hormonlarının hücre proliferasyonu araştırılmıştır. Prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunun resveratrol ile doz bağımlı olarak azaldığı, androjenik bileşik ile indüklenen proliferasyonun da resveratrol ile baskılandığı saptanmıştır. Resveratrolün proliferasyonu inhibe edici etkisinin östrojen varlığında değişmeden sürdüğü saptanmıştır. Resveratrol ile IGF-1 mRNA'nın doz bağımlı olarak

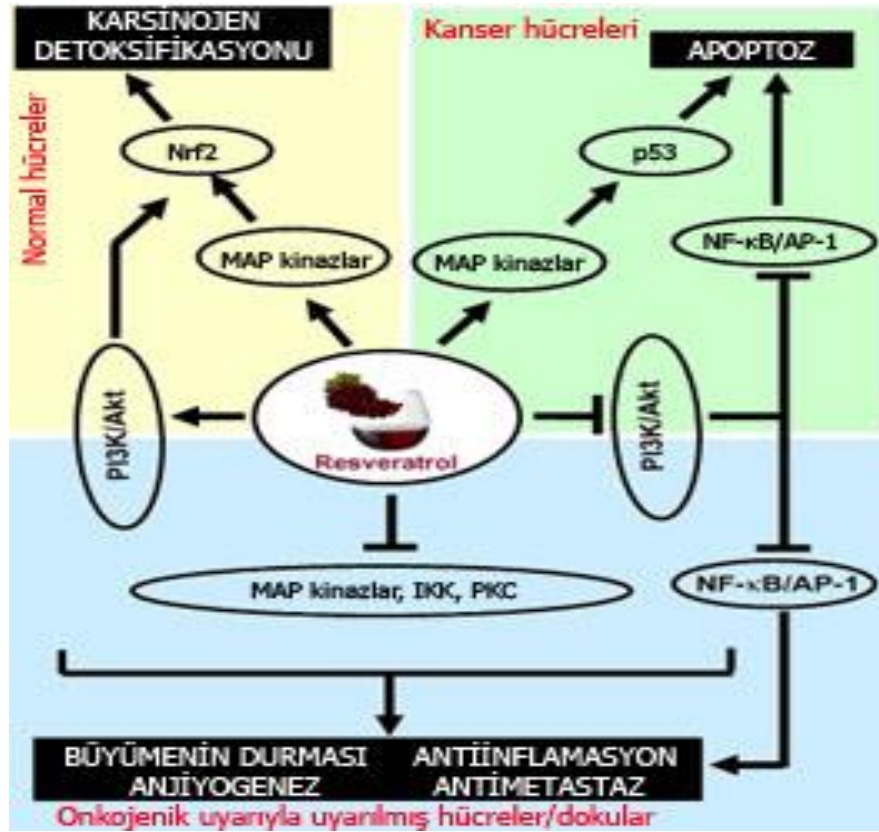
azaldığı saptanmıştır. Resveratrolün antiproliferatif etkisinde, androjen cevaplı gen ekspresyonu azalmasının da rol oynadığı bildirilmiştir ¹²⁰.

PC-3M-MM2 hücrelerinde apoptozis aracılı hücre ölümü flow cytometry ve TUNEL assay kullanılarak ölçülmüştür. Hücre viabilitesinin 5-100 μ M dozlarında resveratrol ile doz bağımlı olarak azaldığı saptanmıştır. Apoptotik hücre ölümünün resveratrol ile arttığı ve TUNEL pozitif hücre sayısının da yükseldiği saptanmıştır. Resveratrolün kanser hücrelerinde Akt fosforilasyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği ve çeşitli prostat tümör dokularında rastlanan mikro RNA ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır ¹²¹.

MCF-7 meme kanser hücrelerinde doksorubusin (5 μ M) ile viabilite testinde, resveratrol (200-250 μ M) ile etkinin % 100 oranında arttığı saptanmıştır. Resveratrol ve doksorubusin viabiliteyi azaltıcı etkisinin heat shock proteinlerden HSP27 ekspresyonunun azalması ile ilgili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, resveratrol tedavisinin kaspaz-9 ekspresyonunu azalttığı da bulunmuştur. Resveratrol 250 μ M dozu ile MCF-7 meme kanser hücrelerinde apoptozisi tek başına % 30 oranında artırdığı bulunmuştur. ¹²².

Dük melanoma hücreleri DM443 ve DM738 (3×10^4 ve 2×10^4) kültür ortamında resveratrol (25-100 μ M) ve/veya temozolomid (25-150 μ M) varlığında inkübe edilmiştir. Hücre viabilitesi formazan boya oluşumu (kolorimetrik assay) ile test edilmiştir. Bu çalışmada, resveratrolün temozolomidin oluşturduğu sitotoksik etkiyi anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır. Resveratrolün sitotoksik etkiyi siklin B ve D1 ekspresyonunu azaltarak oluşturduğu bildirilmiştir ¹²³.

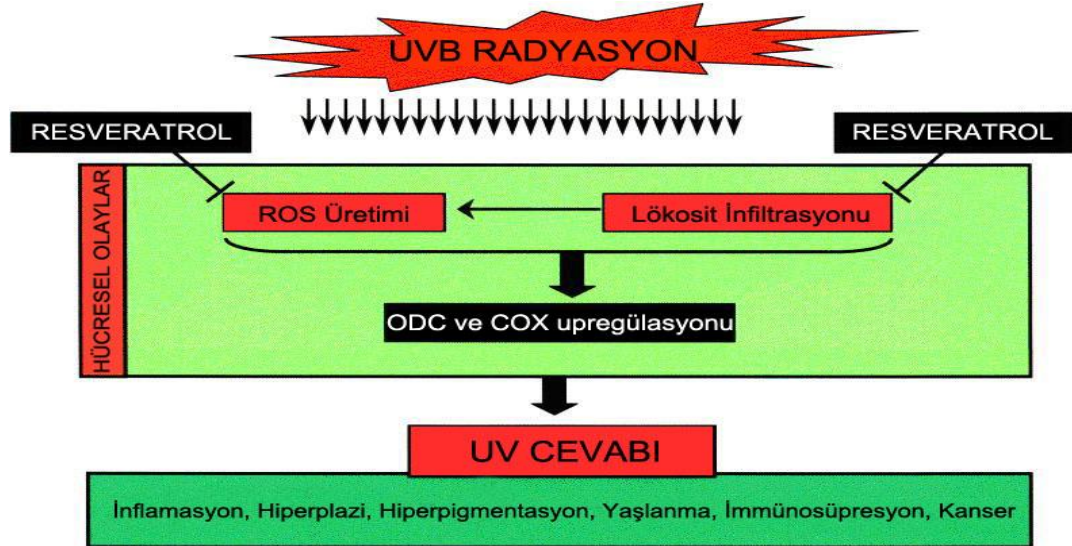
NF- κ B ile transfekte edilmiş, murine K1735 melanoma hücreleri lipopolisakkarid (5 μ g/ml) ve resveratrol (16 μ g/ml) ile inkübe edilmiştir. Resveratrol tedavisinin NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek, lusiferaz aktivitesi ve hücre migrasyonunu baskıladığı saptanmıştır. Bu bulgular, resveratrolün lipopolisakkarid inkübasyonu sonucu oluşan epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümünü önlediğini ve melanoma oluşumunu baskıladığını göstermektedir ¹²⁴.



Şekil 6. Resveratrolün antikanserojenik ve apopitotik etki mekanizması ile ilgili olası yollar ¹⁵⁴ (Kaynaktaki şekil üzerinde düzenleme yapılmış ve Türkçe'ye çevrilmiştir.)

4.2. Resveratrol ile yapılan hayvan kanser çalışmaları

Dişi tüysüz fare türlerinden SKH-1 üzerinde yapılan bir araştırmada, farelere 28 hafta boyunca UVB ışınlaması (180 mJ/cm²) yapılmıştır. Işın uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan tümör oluşumu üzerine resveratrolün etkisini incelemek için topik olarak $\mu\text{M}/0,2$ ml içinde 25 veya 50 dozları uygulanmıştır. Deri üzerinde yapılan histolojik incelemede, UVB uygulamasının skuamöz hücre, karsinoma ve aktinik keratoz oluşumuna neden olduğu saptanmıştır. UVB maruziyeti sonucu ortaya çıkan deri tahribatına bağlı tümör oluşumunu, resveratrolün anlamlı olarak inhibe ettiği saptanmıştır. Bu bulgular, güneş ışığına maruziyet sonucu ortaya çıkan deri kanserinin önlenmesinde resveratrol içeren pomatların veya benzeri kozmetik ürünlerin koruyucu etkisi olabileceğini göstermektedir ¹²⁵.



Şekil 7. UVB maruziyetine karşı resveratrolün antikanserojen etki mekanizması ¹⁵⁵
(kaynaktaki şekil Türkçe'ye çevrilmiştir)

Atimik 6 haftalık, dişi farelere östrojen reseptörleri silinmiş MDA-MB-435s (5×10^6) hücreler deri altı yolundan verilmiştir ki hafta sonra bir grup fareye 16,5 mg/kg i.p olarak hafta da 3 kez resveratrol tek başına ya da iyi bilinen antikanserjen bileşik olan paklitaksel (10 mg/kg i.p) ile birlikte uygulanmıştır. Histolojik incelemede, hayvanlarda tümör büyüklüğünün resveratrol uygulaması ile arttığı, paklitaksel ile birlikte uygulandığında ise, paklitakselin koruyucu etkisini azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlar, resveratrolün tek başına antikanserojen etki gösterdiğini ileri süren çalışmalara ters düşmektedir. Bu yüzden çeşitli kanser türlerinde resveratrol ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir ¹²⁶.

Atimik 5-6 haftalık dişi fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, östrojen reseptörleri silinmiş GFP-MDA-MB-231 veya metastatik GFP-MDA-MB-435 (1×10^6) hücreler farelerin sağ meme dokusu içine enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 1 hafta sonra, 0,5, 5 veya 50 mg/kg dozlarında yem içinde resveratrol, haftada 5 gün uygulanmıştır. Uygulamanın 44. ve 103. günlerinde tümör oluşumuna bakılmıştır. Resveratrol uygulanan hayvanların meme tümör dokusunda Rac aktivasyonu ile Akt ve Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) inhibisyonu olduğu saptanmıştır. Resveratrolün düşük dozlarında (0,5 mg/kg) meme dokusunda kanser hücrelerinin gelişimini hızlandırdığı, fakat yüksek dozlarında ise, kısmi inhibisyon sağladığı saptanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, farklı kanser türlerinde kanser hücrelerinin resveratrol dozlarındaki değişimden farklı oranda etkilendiğini göstermektedir ¹²⁷.

Balb/c (*nu/nu*) dişi farelerde, insan deri skuamöz karsinoma A431 ksenograft modelinde 10–40 µg resveratrol etkisi test edilmiştir. Yüksek ve orta doz resveratrol uygulamasının CTX pozitif farelere benzer ölçüde hücre büyümesini inhibe ettiği saptanmıştır. Resveratrolün

apoptotik etkinliğinin survivin ekspresyonunun azalması ve p53 ekspresyonu artışı ile ilgili olduğu bildirilmiştir ¹²⁸.

Pulmoner metastaz oluşturmak için erkek C3H/HeN farelere kuyruk veninden 5 mg/ml lipopolisakkarit (LPS) ile birlikte K1735 (10^{-5}) hücreleri verilmiştir. Bir grup fareye ise, aynı miktarda LPS ile birlikte resveratrol (16 μ g/ml) verilmiş ve hayvanlar 20 gün sonra sakrifiye edilerek akciğerlerinde histolojik inceleme yapılmıştır. Resveratrol, farelerde LPS enjeksiyonu ile oluşturulan epitel hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşümünü baskılamıştır. Resveratrol melanoma oluşumunda etkili olan inflamatuvar faktörlerden NF- κ B aktivitesini inhibe ederek ve akciğer ağırlığındaki artışı engelleyerek yaşam süresini yaklaşık iki kat artırmıştır. ¹²⁹.

Erkek 6 haftalık BALB/c atimik (*nu/nu*) farelere, insan malign plevral mezotelioma hücreleri MSTO-211H ($1 \times 10^7/0.1$ ml) subkutan olarak enjekte edildiğinde, tümör büyüklüğünün 20 gün sonra 100–200 mm³ hacmine ulaştığı saptanmıştır. Tümör geliştirilen hayvanlara resveratrol (20 mg/kg/gün; i.p) 4 hafta boyunca uygulanmıştır. 28 günlük resveratrol tedavisinden sonra, tümör gelişiminin belirgin olarak azaldığı, apoptotik hücre ölümünü yaklaşık 3 kat artırdığı saptanmıştır. Resveratrolün apoptozis indükleyici etkisinin, memeli hücrelerinde bir transkripsiyon faktörü olan spesifik protein ekspresyonunun inhibisyonu aracılıyla gerçekleştiği saptanmıřtır¹³⁰.

İnsanlarda gastrointestinal sistemde gelişen kanser türlerinin benzo(a)pyrene (BaP) maruziyeti ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir. Adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor geni silinmiş 5 haftalık farelere, 60 gün boyunca günde 100 μ g/kg BaP verilerek jejunum ve kolonda tümör oluşumu gerçekleştirilmiştir. Jejunum ve kolonda BaP ile

oluşan polip kolon tümörünün resveratrol (45 µg/kg) ile büyük ölçüde azaldığı saptanmıştır. Adenokarsinoma hücreleri kullanılarak resveratrolün tümör baskılayıcı etki mekanizmasının çalışıldığı *in vitro* araştırmada ise, apoptozisin artırdığı hücre proliferasyonunun azaldığı saptanmıştır ¹³¹.

Çeşitli kanser türlerinin tedavisinde antikanserojen ve antibiyotik özelliği olan doksorubisinin kardiyotoksik yan etkisi tedavi sırasında sıkıntı yaratmaktadır. Resveratrol (10 mg/kg) doksorubisinin tedavi edici etkinliğini artırmak ve olumsuz yan etkilerini azaltmak için 8 haftalık, dişi Swiss albino farelere 15 gün boyunca uygulanmıştır. 21 günlük doksorubisin (20–25 mg) uygulamasının kalp ve kan damarlarında ortaya çıkan histolojik bozuklukları düzelttiği saptanmıştır. Hücre proliferasyonunda yaklaşık 5 kat azalma ve yaşam süresinde % 70’lik bir artış saptanmıştır. Bu bulgular, resveratrolün doksorubisinin tedavi edici etkinliğinde artış ve kardiyotoksik yan etkisinde azalma şeklinde değerlendirilmiştir ¹³².

BALB/c (*nu/nu*) 15-20 g ağırlığında 40 dişi fare üzerinde yapılan araştırmada intravenöz yolla 4T1 hücreleri (2×10^5) lateral kuyruk veninden verilmiştir. 21 gün sonra farelerin akciğerinde metastaz olduğu saptanmıştır. Resveratrol (100, 200 mg/kg) tedavisinin akciğerlerde metastaz oluşumunu, MMP-9 aktivitesini ve ekspresyonu azaltarak inhibe ettiği saptanmıştır ¹³³.

Atimik 4 haftalık erkek fareler üzerinde yapılan araştırmada, PaCa-2 (2×10^6) hücreleri pankreasın subkapsüler bölgesine uygulanmıştır. Bir hafta sonra, resveratrol (40 mg/kg) ve gempitabin (25 mg/kg) haftada 2 kez i.p yolla uygulanmıştır. Pankreatik kanser oluşumu incelenmesinde, resveratrol ve gempitabin kullanıldığında tümör hacmini azatlığı, kombine kulanımda ise, etkinin daha da güçlendiği saptanmıştır. Pankreatik

kanserli doku üzerinde yapılan araştırmada ise survivin, siklin-D1, COX-2, ICAM-1 ve MMP-9 düzeyinin resveratrol ile belirgin ölçüde azaldığı saptanmıştır. Ayrıca inflamatuvar faktörlerden NF-κB ekspresyonundaki artışın resveratrol ile inhibisyonunu pankreas kanserinin supresyonunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir ¹³⁴.

Adiponektin geni silinmiş 40 erkek ve dişi fareye azoksimetan (10 mg/kg) ve %1 lik dekstran sodyum sülfat verilerek kolon da tümör gelişimi incelenmiştir. Ayrıca, araştırmada kullanılan hayvanlar yüksek domuz yağı içeren diyet ile 14 hafta boyunca beslenmiştir. Bir grup fareye ise, domuz yağı diyeti ile birlikte resveratrol (20mg/kg) uygulaması 14 hafta boyunca yapılmıştır. Resveratrol uygulamasının yağlı diyetle bağı kilo artışını önlediğı ve tümör hacmini küçülttüğü görülmüştür. Dişi farelerde böyle bir etki saptanmamıştır. Resveratrolün tümör gelişimini inhibe edici etkisinin interlekin 6 ve insülin düzeyini azaltıcı etkisiyle ilgili olabileceğı ileri sürülmüştür ¹³⁵.

C57B l/6 farelere içme suyu içinde 7 gün boyunca %1'lik dekstran sodyum sülfat ve azoksimetan (10mg/kg i.p) uygulaması ile hayvanlarda kolit oluşturulmuştur. Hayvanların bir kısmına, 70 gün boyunca 58–232 mg resveratrol uygulaması yapılmıştır. Dekstran sodyum verilmesiyle i-NOS, COX–2 ve TNF-alfa düzeyindeki artış ve kolonda inflamasyon oluştuğunu görülmüştür. Resveratrol uygulamasının bu inflamatuvar faktörlerinin oluşumunu anlamlı derecede baskıladığı görülmüştür. Ayrıca resveratrol tedavisinden sonra azoksimetan ve dekstran sodyum sülfat uygulaması ile kolonda ortaya çıkan % 80'lik tümör artışının resveratrol uygulamasından sonra % 20'ye gerilediğı saptanmıştır¹³⁶.

SCID farelere tek doz 7 milyon insan melanoma hücresi enjekte edilerek (s.c) melanoma oluşturulmuştur. Resveratrol 16 gün boyunca 90 mg/kg i.p uygulanmıştır. Temozolomid (100 mg/kg) uygulaması 3. günden başlayarak 5 gün boyunca yapılmıştır. Tümör hücrelerinin verilmesinden 25 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Tek başına yada temozolomid ile birlikte verildiğinde herhangi bir etki oluşmadığı saptanmıştır. Resveratrolün melanoma hücreleri ve temozolomidin sitotoksik etkisini artırmadığı saptanmıştır. *In vitro* hücre kültürü çalışmasında ise, resveratrolün temazolomidin sitotoksik etkisini artırdığı ve bu etkiyi siklin B ve D 1 inhibisyonu sonucu oluşturduğu saptanmıştır ¹³⁷.

Hepatit B virüsü x proteini nakledilerek hepatosellüler karsinoma yapılan farelerde, resveratrol günde 30 mg/kg olarak uygulanmıştır. Hepatit B virüsünün oluşturduğu karaciğer yağlanması ve tahribatının lipojenik genlerden Srebp1-c mRNA artışı ile ilgili olduğu saptanmıştır. Resveratrol tedavisinin, bu lipojenik genlerin ekspresyonundaki artışı anlamlı ölçüde baskıladığı saptanmıştır. Hepatit B virüsü nakli sonucu ortaya çıkan hepatik kanser oluşumunun, resveratrol tedavisinden sonra %80 den %15' e gerilediği bulunmuştur ¹³⁸.

Erkek albino 5 haftalık Wistar sıçanlarda yapılan bir araştırmada, 1,2-dimetilhidrazin (20 mg/kg) deri altına 15 kez uygulanarak kolon kanseri oluşturulmuştur. Bir grup hayvana ise, resveratrol (8 mg/kg) uygulaması ağız yolundan yapılmıştır. Resveratrol uygulamasının inflamasyon markerlarından COX-2, ornitin dekarboksilaz, kaspaz-3 ve heat shock proteinlerinin düzeyini ve hücre proliferasyonunu paralel olarak azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular, resveratrolün kemopreventif etkisini karsinogenezisin birçok hedefini etkileyerek ortaya çıkardığını göstermektedir. Bu araştırmada resveratrolün kolonda kanser gelişimini

önleyici etkisini inflamasyonu, hücre proliferasyonunu ve apoptotik faktörleri inhibe ederek ortaya çıkardığı bildirilmiştir ¹³⁹.

Benzer bir araştırmada, erkek Wistar sıçanlara 30 hafta boyunca 1,2-dimetilhidrazin verilerek kolon kanseri oluşturulmuştur. Bir grup hayvana ise, karsinogenik bileşik ile birlikte resveratrol (8 mg/kg) uygulaması yapılmıştır. Resveratrol takviyesinin 1,2-dimetilhidrazinin oluşturduğu lökositlerdeki DNA tahribatını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca, resveratrolün süperoksit dismutaz, katalaz, glutathionereduktaz, glutathion peroksit ve S-transferaz düzeyini artırdığı saptanmıştır. Resveratrolün DNA tahribatından koruyucu etkisinin oksidatif stresin önlenmesi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür ¹⁴⁰.

Melanoma ve prostat kanserini çalışmak için ksenograft farelere DM738 (5×10^9) ya da CWR22 (1×10^5) hücreleri sağ ayak ayası deri altına tek doz enjeksiyon ile uygulanmıştır. Kanserli hücrelerin enjeksiyonundan sonra, deri altına yerleştirilen bir mini pompa aracılığıyla 250 mg/mL resveratrol uygulaması yapılmıştır. Resveratrol uygulamasının melanoma ve prostat gelişimini 10. günden itibaren anlamlı olarak değiştirmedeği saptanmıştır. Fakat hücre kültürü çalışmasında resveratrolün prostat kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Resveratrolün kemopreventif etkisinin siklin D oluşumunun inhibisyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür ¹⁴¹.

Dişi 6 haftalık BALB/C (*nu/nu*) farelere, U87 MG hücreleri 0,1 ml hacminde sağ ayak ayası deri altına ejekte edilmiştir. Temozolomid (10 mg/kg) ve resveratrol (12,5 mg/kg) 12 gün boyunca periton içine uygulanmıştır. Bu araştırmanın *in vitro* bölümünde, resveratrol ile temozolomid uygulandığında otofajinin inhibe olduğu apoptotik hücre ölümünün arttığı saptanmıştır. Çalışmanın *in vivo* bölümünde ise,

temozolomidin oluşturduğu tümör inhibisyonun resveratrol ile % 32 oranında arttığı saptanmıştır. Resveratrolün bu çalışmada kullanılan dozu diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük kalmıştır. *In vitro* deneylerde resveratrol ve temozolomidin extracellular signal-regulated kinase (ERK) ve ROS oluşumunu azaltarak apoptotik hücre ölümüne neden olduğu saptanmıştır. Bu araştırma bulguları, resveratrol temozolomid kombinasyonunun additif etki göstererek beyin tümörlerinde yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır ¹⁴².

Erkek 5 haftalık atimik BALB/c ANC (*nu/nu*), farelere insan LNCaP prostat tümör hücreleri (2×10^6) subkutan enjeksiyonla uygulanmıştır. Tümör hücresi uygulanmış bir grup hayvana 2 hafta sonra, yem içinde 50 mg/kg resveratrol verilmiştir. Paralel yürütülen *in vitro* hücre kültürü çalışmasında, resveratrolün (25 μ M) estrodiol ile tetiklenen LNCaP hücrelerinin büyümesini yaklaşık % 60 oranında azalttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, resveratrolün IGF-1R mRNA sını da %80 oranında azalttığı saptanmıştır. Çalışmanın *in vivo* kısmında, resveratrolün tümör gelişiminin % 35 oranında azalttığı bulunmuştur. Resveratrolün tümör süprese edici etkisinin, androjen ve estrojen aracılı yolların modülasyonu üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca, steroid hormona cevaplı genlerin ekspresyonunun inhibisyonu da önemli bulunmuştur ¹⁴³.

Atimik 4-6 haftalık BALB/c (*nu/nu*) farelere PC-3 hücreleri (2×10^6) 0,1 ml hacim içinde subkutan olarak uygulanmıştır. Resveratrolün (30 mg/kg) PC-3 ksenograft büyümesini ve tümör hücre proliferasyonu inhibe ederek apoptozis artışına neden olduğu bulunmuştur. Resveratrolün tümör süpresör etkisinin Bcl-2 ve siklin D1 ekspresyonunun inhibisyonu aracılığıyla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Resveratrol ayrıca, tümörlü dokuda growth faktörlerden VEGF ve MMP-9'u inhibe ettiği için

dokunun damarlanmasını azaltmış ve böylece, antitümör etkisinin güçlendiği ileri sürülmüştür ¹⁴.

4.3. Resveratrol ile yapılan insan kanser çalışmaları

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan 42 sağlıklı 18 yaş üzeri kadın ve erkeklere 4 hafta boyunca, günde 1 g resveratrol verilerek, sitokrom P450 (CYP) ve faz II enzimleri ölçülmüştür. Resveratrolün CYP 3A4, 2D6, 2C9 ve 3A4 enzimlerini inhibe ettiği, GST ve UGT1A1 düzeyini ise, çok az etkilediği görülmüştür. Bu sonuçlar göstermektedir ki resveratrol karsinogenlerin aktif hale gelmesini ve metabolize olmasını sağlayan bazı enzimleri module etmektedir. Bu etkiyle resveratrolün karsinogenezi önleyebileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, resveratrolün bu enzimleri etkilemesine bağlı olarak, diğer bazı ilaçların metabolizmasını da değiştirmesi beklenebilir. Bu ilaç etkileşimleri açısından dikkate alınması gereken bir durumdur ¹⁴⁵.

İngilterede Nottingham Üniversitesi hastanesinde yapılan bir çalışmada, resveratrol kolorektal adenokarsinomlu, cerrahi operasyona uygun 18 yaş üstü hastalara 0,5 ve 1 g dozlarında 8 gün boyunca 17:00-22:00 saatleri arasında uygulanmıştır. Kan ve doku örneklerinde resveratrol ve metabolitlerinin düzeyi HPLC yöntemi ile saptanmıştır. Resveratrol ve resveratrol-O-glukuronid metabolitlerinin 86-674 nmol/g düzeyinde olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, ağız yolundan günde 2 doz alınan resveratrolün plazma ve kanser dokusunda farmakolojik olarak etkin konsantrasyonlara ulaşabileceğini göstermektedir. Ayrıca, hastaların 8 gün boyunca yüksek doz resveratrol alımını iyi tolere ettikleri saptanmıştır. Aynı zamanda, bu araştırmada resveratrolün bu kadar kısa sürede tümör gelişimini % 5 oranında geriletmediği görülmüştür ¹⁴⁶.

Kaliforniya üniversitesinde yapılan bir pilot çalışmada, 8 hastaya 14 gün boyunca günde bir kez 20-80 mg resveratrol uygulaması yapılmıştır. Bu süre içinde, resveratrolün herhangi bir gastrointestinal yan etki (bulantı kusma konstipasyon ve diyare) neden olmadığı izlenmemiştir. Araştırma sonuçları, resveratrolün kolon kanserinde hedef genlerden biri olan Wnt sinyal yolunu inhibe ederek etkili olabileceğini göstermektedir. Daha önce yapılan *in vitro* çalışmalar ^{24,25}, 10–20 µM konsantrasyonlarda resveratrolün Wnt sinyal yolağını inhibe ettiğini göstermektedir. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, kolon kanserinde resveratrolün Wnt sinyal yolağı üzerinden etkili olabileceği görülmektedir. ¹⁴⁷.

Leicester Üniversitesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada, 18 yaş üstü kolorektal ve hepatik metastazı olan 9 hasta araştırmaya dâhil edilmiştir. Yaşam beklentisi 3 ay üzerinde olan 4. evre hastalarına 14 gün boyunca resveratrolün mikroiyonize formu olan SRT501 uygulaması yapılmıştır. Günde 5 g dozda verildiğinde, hastalar tarafından iyi tolere edildiği izlenmiş ve nonmikroiyonize formu ile resveratrol düzeyinin 3 kat (1942 ± 1422 ng/ml) daha yüksek oranda dokularda bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu uygulama ile hepatik dokulardaki resveratrol miktarının 2287ng/g ulaştığı saptanmıştır. Resveratrolün bu formu ile hepatik dokularda apoptozis göstergesi olarak ölçülen kaspaz-3 düzeyini % 39 oranında artırdığı saptanmıştır. ¹⁴⁸.

Resveratrolün SRT501 mikroiyonize kapsül formu ile yapılmış, faz II çalışmasına yaş ortalaması 66 olan multipl myeloma hastası 24 kişi dâhil edilmiştir. Hastalar 20 gün boyunca 5 g SIRT501 almıştır. Bu uygulama ile hastalarda, hastalığın karakterizasyonu ile ilgili renal bozuklukta % 50 oranında artış olduğu ve 3 hastada kreatinin düzeyinin aşırı yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, SIRT501

tedavisi ile multipl myelomalı hastalarda renal yetmezliğin kötüleştiği ve hastalar tarafından iyi tolere edilemediği anlaşılmıştır ¹⁴⁹.

Sağlıklı gönüllü 10 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, resveratrol günde bir kez 0.5, 1, 2.5 veya 5 g olarak verilerek kişilerin plazma ve idrar örneklerinde resveratrol ve metabolitleri HPLC ve mass spektrosu kullanılarak ölçülmüştür. Resveratrolün, kişilerde herhangi bir yan etki oluşturmaksızın kan ve idrar örneklerinde ölçülebilir düzeyde olduğu saptanmıştır. Resveratrol alımından 1 saat sonra, plazmada pik konsantrasyon olarak 539 $\pm$ 384 ng/mL düzeyleri ölçülmüştür. Resveratrol-3-sülfatın düzeyinde resveratrole göre, 8 katlık bir artış olduğu saptanmıştır. Eğri altında kalan plazma konsantrasyonu (AUC) hesaplandığında resveratrol-3-sülfatın resveratrole göre, 23 kat arttığı saptanmıştır. Resveratrol ve metabolitlerinin idrarla atılımının çok hızlı olduğu, 4 saat içinde % 77 oranında renal ekskresyona uğradığı saptanmıştır. *In vitro* çalışmalarda resveratrolün antikanserojen etkinliğinin 5 μ mol düzeyinde olduğu hesaba katılırsa, resveratrol ve metabolitlerinin oldukça yüksek düzeylerde biyoyararlanıma uğradığı görülmektedir. Fakat, hızlı atılım kan düzeylerinin hızla düşmesine neden olduğu için resveratrol konsantrasyonunu hızla aşağı çekmektedir ¹⁵⁰.

Sağlıklı gönüllü 40 kişi üzerinde yapılan çalışmada 0.5, 1.0, 2.5 ya da 5.0 g resveratrolün 29 gün boyunca verilmesi durumunda; sadece 2,5 ve 5 g dozlarına bağlı hafif gastrointestinal yan etkiler oluşturduğu saptanmıştır. Başlıca metabolitler olarak, resveratrol-3-O-sülfat, resveratrol-4'-O-glukuronid ve resveratrol-3-O-glukuronid plazmada HPLC yöntemi ile saptanmıştır. Resveratrol metabolitlerinin plazma düzeylerinin, eğri altında kalan alan hesaplandığında resveratrolün kendisine göre 20 kat daha yüksek düzeye ulaştığı hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, resveratrol alımının insülin benzeri growth faktör (IGF-1) ve

insülin benzeri growt faktör bağlayan protein-3 (IGFBP-3) düzeylerini belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, yüksek dozda tekrarlanan resveratrol alımının insanlarda mikromolar düzeyde kan konsatrasyonu oluşturabileceğini göstermiştir. Resveratrolün IGF-1 ve IGFBP-3 üzerindeki inhibitör etkisinin kanserde kemopreventif etkinlik açısından önemli olduğu ileri sürülmektedir ¹⁵¹.

Birinci derece yakınında meme kanseri olan yüksek meme kanseri riski taşıyan 39 yetişkin kadına, günde iki kez 5 ya da 50 mg resveratrol 12 hafta boyunca verilmiştir. Kanserle ilgili olduğu saptanan 4 gen; CCND-2, p16, RASSF-1α ve APC üzerinde resveratrolün etkisi incelenmiştir. 12 haftalık tedavi periyodu sonunda, *trans*-resveratrol ve glukuronid metabolitinin 400-600 ng/ml düzeyine; sülfat metabolitinin ise, 20 ng/ml düzeyine ulaştığı saptanmıştır. Bu dozlarda resveratrol uygulamasının, serum PGE₂ düzeyini belirgin olarak değiştirmedeği görülmüştür. Çalışılan bu 4 genden RASSF-1α metilasyonunun resveratrol ve metabolitlerindeki artışa paralel olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bulgular, yüksek meme kanseri riskine sahip kişilerde *trans*-resveratrolün kemopreventif ajan kullanılabileceğini göstermektedir¹⁵²

Tablo 2 : Resveratrol ile yapılan *in vitro* kanser çalışma sonuçları

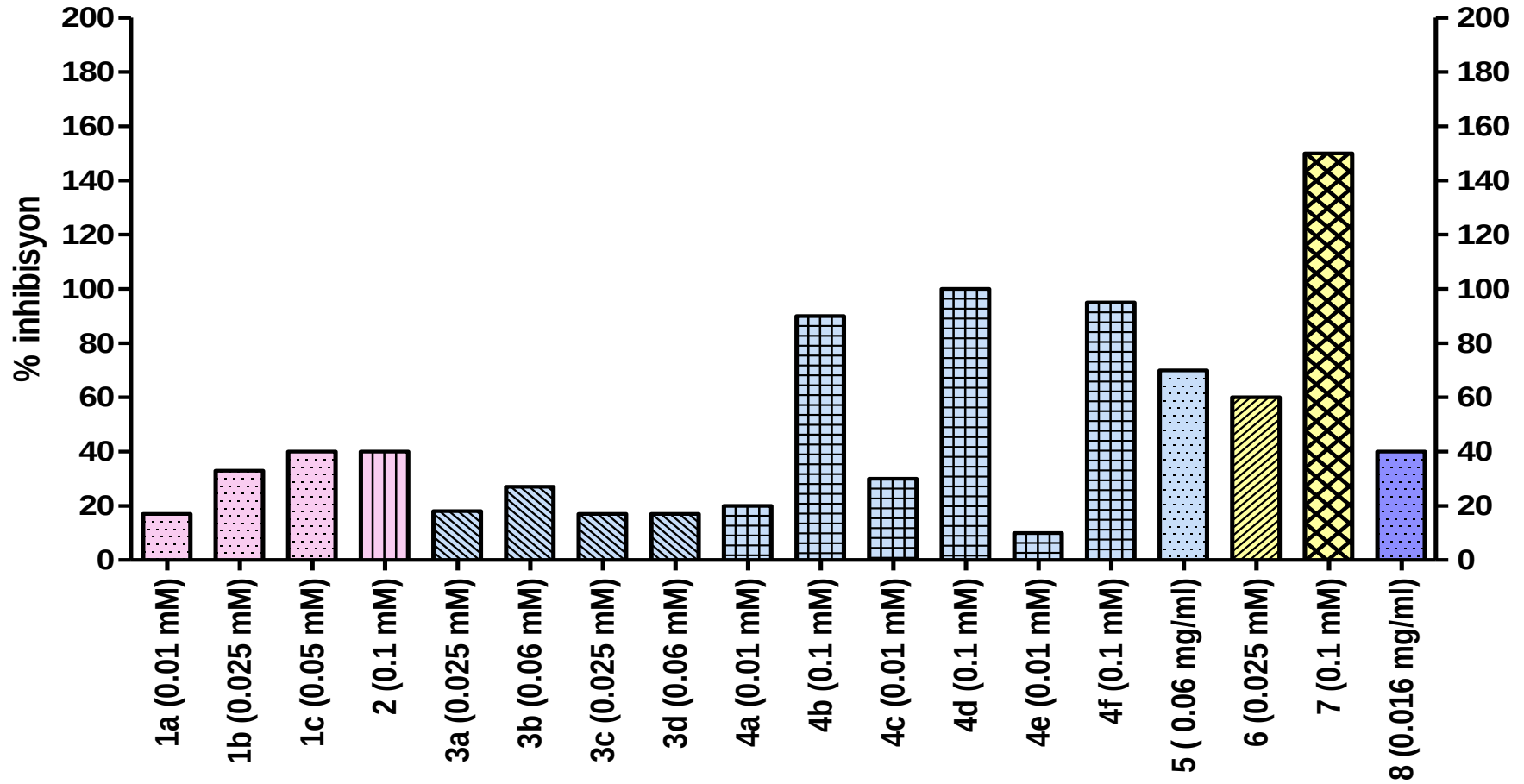
Resveratrol veya metabolitleri	Etki Mekanizması	Hücre Türü	Doz	Süre	Metod	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	Mononükleer Hücrelerinden İL-6 ve İL-10 salınımını inhibisyonu	HT-29 ve RKO-10 insan kolon kanseri hücreleri	10, 60 µM	24 saat	HT-29 ve RKO-10 hücrelerinin mononükleer hücrelerle inkübasyonu	Hücre proliferasyonunun inhibisyonu	(112)
Resveratrol ve resveratrol 3-O-D-glukuronid ve resveratrol 4-O-D-glukuronid metabolitleri	AMP kinaz etkinliğinin artışı siklin D1 aktivitesinde azalması	Caco-2 NR, HCT-116 ve CCL-228 insan kolon kanser hücreleri	1-100 µM	21 gün	Çeşitli kimyasallar ile 2,5 -3 saatlik inkübasyondan sonra neutral red veya MTT yöntemi ile hücre viabilitesinin test edilmesi	Kolon kanser hücresi gelişiminin inhibisyonu	(113)
Resveratrol ve kersetin karışımı	Yüksek dozda ROS'un 2,5 kat; antioksidan etkinliğin 3 kat; kaspaz -3 yıkımının 2 kat artması	HT-29 insan kolon kanser hücresi	60 µM	72 saat	Cell Proliferation Assay	Yüksek dozda antioksidan etkisiyle ROS oluşumunu azaltarak normal hücrelerin korunması Düşük dozda ROS oluşumunun artması ile kanser hücresinin ölümü	(114)
Resveratrol, RSV-3-O-sülfat (R3S), RSV-3-O-glukuronid, ve RSV-4-O-glukuronid)	DNA tahribini ve apoptotik prosesi indükleyerek proliferasyonun inhibisyonu	SW480 ve SW620 insan kolon kanser hücreleri	10 ,20 µM	24, 48, veya 72	Flow cytometry ve kristal violet absorbans ölçümü	Kanser hücrelerinin antikanserojen ilaçlara duyarlılığının artması	(115)
Resveratrol	Apoptozis indeksin artması Proapoptotik proteinlerden Bax ve Fas-associated death domain (FADD) artırarak apoptotik indeksin artmasına	MCF-7 İnsan meme kanser hücresi	25,100 µM	24-72 saat	Streptavidin-biotin-peroxidase staining method.	Apoptozis indeksin artmasına bağlı antikanserojen etki	(116)

Tablo 2 : Resveratrol ile yapılan *in vitro* kanser çalışma sonuçları devamı

Resveratrol veya metabolitleri	Etki Mekanizması	Hücre Türü	Doz	Süre	Metod	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	Ring finger protein 20'nin doz bağımlı olarak artışı	MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri	10, 25, 50 μ M	24, 48 veya 72 saat	Propidium iodid boyaması ile Cell cycle analiz	Tümör süprosör etkinliğin artmasına bağlı antikanserojen etkinlik	(117)
Resveratrol	Glukolitik metabolizmada ATP' nin glukoz 6-fosfata dönüşümde sorumlu olan fruktoz-6-fosfat enziminin inhibisyonu	MCF-7 insan Meme kanser hücresi	1, 5, 15, 50,100 μ M	24 saat	MTT yöntemi ile hücre viabilitesinin test edilmesi	ATP tüketiminin azalmasıyla kanser hücresinin yaşam süresinin kısalması	(118)
5-Aza-2 deoksitidin ve resveratrol	Hücrelerin metabolik aktivitesinin resveratrol ile inhibisyonu	D283-Med ,DAOY, MEB-Med8a medulloblastoma İnsan beyin tümör hücreleri	10-100 μ M	3 gün	Gimsa boyaması ile klonogenik survival	Hücrelerde metabolik aktivite azalmasına bağlı klonogenik hücre ölümünün artması	(119)
Resveratrol	IGF-1 mRNA sının doza bağımlı azalması ile prostat kanser hücre proliferasyonunda azalma Östrojenik ve androjenik bileşiklerin oluşturduğu hücre proliferasyonunu inhibisyonu	LNCaP insan prostat kanser hücresi	1-25 μ M	48 saat	Sülförodamin B assay yöntemi	Hücre proliferasyonun azalması	(120)
Resveratrol	Akt fosforilasyonunu inhibe etme ve mikro RNA ekspresyonunu inhibisyonu	PC-3M-MM2 prostat hücreleri	5-100 μ M		Flow Cytometry ve TUNEL Assay yöntemi	Prostat kanser hücre apoptozisinin artması	(121)

Tablo 2 : Resveratrol ile yapılan *in vitro* kanser çalışma sonuçları devamı

Resveratrol veya metabolitleri	Etki Mekanizması	Hücre Türü	Doz	Süre	Metod	Saptanan etki	Referans
Resveratrol ve doksorubusin (100-250 µM)	Heat shock proteinin (HSP27) ekspresyonunun ve kaspaz-9 ekspresyonunu inhibisyonu	MCF-7 meme kanser hücresi	250 µM	48 saat	Flow Cytometry	Resveratrol ve doksorubusin birlikte kullanımı ile kanserli hücre viabilitesinde %100 azaltma Resveratrolün tek başına MCF-7 meme kanser hücrelerinde apoptozisi artırma	(122)
Resveratrol ve temozolomid (25-150 µM)	Siklin B, D 1 ekspresyonunu azaltma	DM443 ve DM738 melanoma hücreleri	25-100 µM	24,48,72 saat	Kolorimetrik assay	TMZ nin sitotoksik etkisini artırması	(123)
Resveratrol	NF-κB , Lüsiğeraz aktivitesi ve hücre migrasyonunun baskılanması	TRL4, K1735 melanoma hücresi	16 µg/ml	16 saat	Reporter gene assay	Epitelyum hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümünün önlenmesiyle melanoma oluşumunun engellenmesi	(124)



Şekil 8. Resveratrolün *in vitro* kanser deneylerinde inhibitör etkisi (%) 1a, 1b, 1c, 1d. Meme Ca (MDA-MB 231), % tümör büyüme inhibisyonu¹¹⁷. 2. Meme Ca; % hücre viabilite inhibisyonu¹¹⁸. 3a,3b. Kolon Ca (HT-29); % hücre proliferasyon inhibisyonu¹¹⁴. 3c,3d. Kolon Ca (RKO); % hücre proliferasyon inhibisyonu¹¹². 4a,4b. Kolon Ca (CCL-228NR); % hücre proliferasyon inhibisyonu¹¹³. 4c,4d. Kolon Ca (Caco-2NR); % hücre proliferasyon inhibisyonu¹¹³. 4e,4f. Kolon Ca (HCT-116NR); % hücre proliferasyon inhibisyonu¹¹³. 5. Kolon Ca (HT-29); % hücre proliferasyon inhibisyonu (Resveratrol kersetin karışımı)¹¹⁴. 6. Prostat Ca (LNCap); % tümör büyüme inhibisyonu¹²⁰. 7. Prostat Ca (PC-3M-MM2); % hücre viabilite inhibisyonu¹²¹. 8. Melanoma (K1735); % tümör migrasyon inhibisyonu¹²⁴.

Tablo 3 : Resveratrol ile yapılan hayvan kanser çalışma sonuçları

Resveratrol veya metabolitleri	Kanser oluşturma Yöntemi	Etki Mekanizması	Hayvan türü	Süre /Doz	Uygulama yolu	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	28 hafta boyunca UVB ışına maruz kalma haftada 2 kez 30 dakika 28 hafta	Survivin ekspresyonunun inhibisyonu	SKH-1 6 haftalık dişi tüysüz, fareler	Haftada 1 kez 25 veya 50 µM/0.2 ml	topik	Ciltte skuamöz hücre, karsinoma ve aktinik keratoz gibi karjinojenik değişikliklerin önlenmesi	(125)
Resveratrol ve paklitaksel (10mg/kg)	Östrojen reseptörü silinmiş MDA-MB-435s hücrelerinin s.c verilerek	Reaktif oksijen oluşumunun engellenmesi Bcl-2 inaktivasyonu	Atimik 6 haftalık dişi fareler	Haftada 3 kez 16,5 mg/kg	i.p	Tümör büyüklüğünde artış , paklitakselin antiproliferatif etkisinde azalma	(126)
Resveratrol	Metastatik, östrojen reseptörü silinmiş GFP-MDA-MB-231, hücreleri meme dokusuna tek doz verilerek	Rac aktivasyonu, Akt ve MAPK inhibisyonu	Atimik tüysüz 5-6 haftalık dişi fareler	Haftada 5 gün; 0.5, 5, veya 50 mg/kg /gün yem içinde	oral	Düşük dozda (0,5 mg/kg) meme dokusunda kanser hücre gelişimini hızlanması, yüksek dozda kanser hücre gelişiminde kısmen azalma	(127)
Resveratrol	Skuamöz kanser hücresi A431 tek doz s.c verilerek	Survivin ekspresyonunda azalma, p53 ekspresyonunu artma	Balb/c (nu/nu) nude 6-8 haftalık dişi fareler	14 gün; 10-40 µg/g/gün	oral	Hücre proliferasyonunun inhibisyonu	(128)
Resveratrol ve LPS	Pulmoner metastatik K1735 hücreleri ile birlikte lipopolisakkarid uygulaması kuyruk veni infüzyonla verilerek	NF-κB aktivitesinin inhibisyonu	C3H/HeN 6-8 haftalık erkek fareler	16 saat; 16 µg/ml	kuyruk veni infüzyonla	Akciğerdeki tümör kitlesinde azalması yaşam süresinde iki kat artma	(129)

Tablo 3 : Resveratrol ile yapılan hayvan kanser çalışma sonuçlar devamı

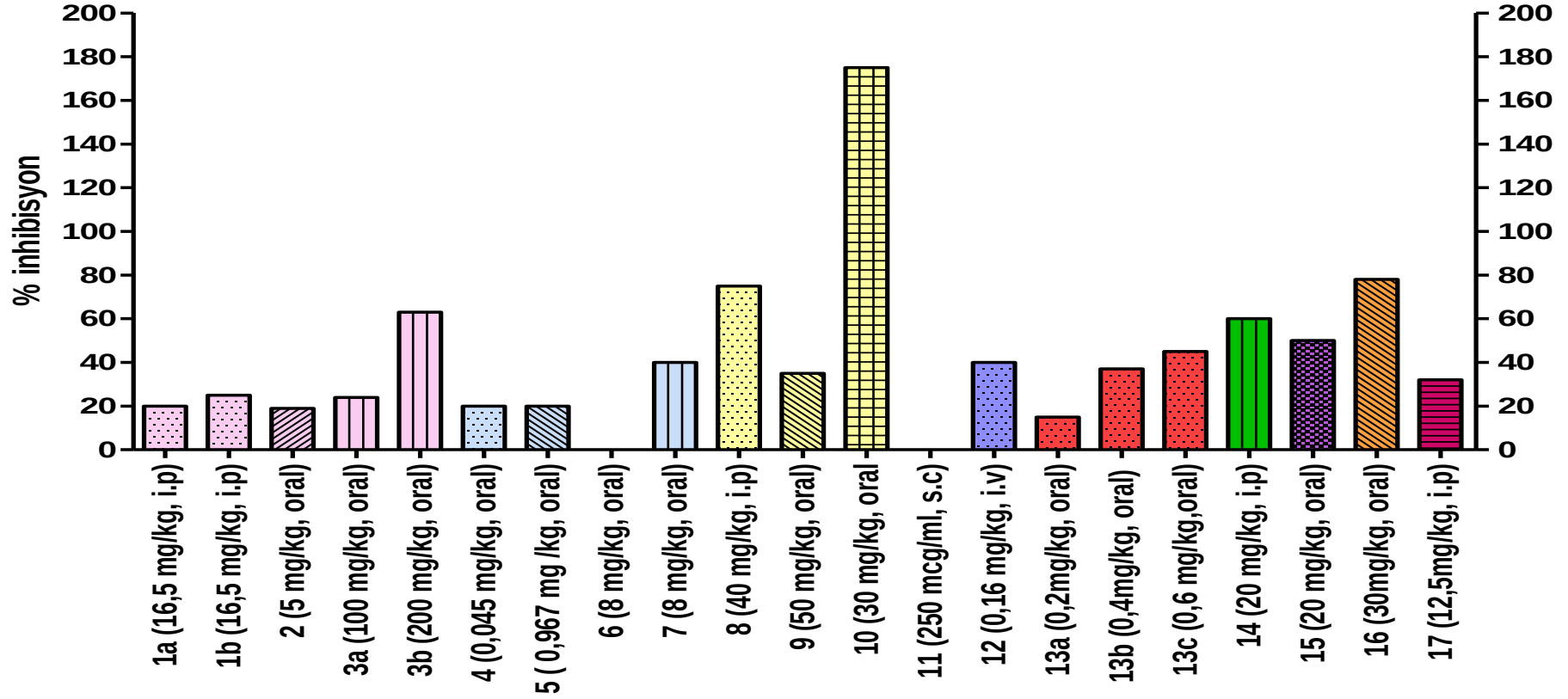
Resveratrol veya metabolitleri	Kanser oluşturma Yöntemi	Etki Mekanizması	Hayvan türü	Süre /Doz	Uygulama yolu	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	Maling MSTO-211H hücreleri tek doz s.c verilerek	Spesificity protein ekspresyonunun inhibisyonu	Atimik BALB/c <i>nu/nu</i> 6 haftalık erkek fareler	4 hafta; 20 mg/kg/gün	i.p	Apoptotik etkinliğin 3 kat artması ve tümör hacminde azalma	(130)
Resveratrol	Benzo(a)pirenle indüklenen polip oluşumu	Tümör süpresör gen ekspresyonunda artış	Apc ^{Min} 5 haftalık erkek fareler	6 ay ; 45 µg/kg/gün	oral	Apoptotik etkinliğin artmasına bağlı hücre proliferasyonda azalma, Jejunum ve kolonda polip oluşumunun inhibisyonu	(131)
Resveratrol	Antikanserojenik bileşik doksorubusunin yan etkilerinin azaltılması i.p verilerek	Miyokard hücrelerindeki histopatolojik değişikliğin azalması	Swiss albino 8 haftalık dişi fareler	15 gün; 10 mg/kg/gün	oral	Hücre profilerasyonun azalması ve yaşam süresinin artması, kardiyotoksik yan etkilerde azalma	(132)
Resveratrol	Meme 4T1 kanser hücreleri tek doz i.v verilerek	MMP-9 aktivitesi ve ekspresyonunun inhibisyonu	BALB/c 5 haftalık dişi fareler	21 gün ; 100- 200 mg/kg/gün	oral	Akciğerlerde metastaz oluşumunun inhibisyonu	(133)
Resveratrol ve gempitabin	PaCa-2 hücresinin pankreasın subkapsüler bölgesine uygulanması	Survivin, Siklin D 1, COX-2, ICAM-1, MMP-9 düzeyinde azalma ve NF-κB ekspresyonunda inhibisyon	Atipik 4 haftalık erkek fareler	Haftada 2 kez 40 mg/kg/gün	i.p	Pankreatik kanser oluşumunun inhibisyonu, resveratrol ve gempitabin ile birlikte tümör hacminde azalma.	(134)

Tablo 3 : Resveratrol ile yapılan hayvan kanser çalışma sonuçlar devamı

Resveratrol veya metabolitleri	Kanser oluşturma Yöntemi	Etki Mekanizması	Hayvan türü	Süre /Doz	Uygulama yolu	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	10 mg/kg azoksimetan i.p ve hemen sonra %1 lik dekstran sodyum sülfat 5 gün içme suyu içinde verilerek	Obesitesinin azalmasına bağlı tümör gelişiminin süprosyonu, İnterlökin 6 ve insülin düzeyinde azalma,	Adiponektin geni silinmiş KO 6 haftalık erkek fareler	14 hafta;20 mg/kg/gün	oral	Erkek fareler de kilo artışının önlenmesi, tümör hacminde küçülme.	(135)
Resveratrol	10 mg/kg azoksimetan i.p tek doz ve 1 hafta sonra %1 lik dekstran sodyum sülfat 7 gün içme içinde suyu verilerek	i-NOS, COX-2 ve TNF-alfa inhibisyonu	C57BL/6 8-12 haftalık erkek ve dişi fareler	70 gün ; 58-232 mg/gün	oral	Tümör hacminin azalması	(136)
Resveratrol	Temozolomide (100mg/kg) ve DM443 insan melanoma hücrelerinin tek doz i.p verilerek	Siklin B ve siklin D 1 inhibisyonu	SCID fareler	16 gün;90 mg/kg/ gün	oral	TMZ nin melanoma hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinde artış olmamıştır.	(137)
Resveratrol	Hepatit B virüsü ile hepatosellüler karsinoma tek doz i.v verilerek	Serbp1-c ve fatty acid synthase mRNA sının azalması	HBx transgenic 4 haftalık erkek fareler	14 gün; 30 mg/kg/gün	oral	Hepatik kanser oluşumunda azalma	(138)
Resveratrol	1,2-dimetilhidrazine 15 kez s.c verilerek	COX-2, ornitin dekarboksilaz, kaspaz-3, ve heat shock proteinlerinin düzeyinde azalma	5 haftalık Wistar erkek sıçanlar	30 hafta; 8 mg/kg/gün	oral	İnflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptotik faktörlerin inhibisyonu sonucu kolon kanserinin önlenmesi	(139)

Tablo 3 : Resveratrol ile yapılan hayvan kanser çalışma sonuçlar devamı

Resveratrol veya metabolitleri	Kanser oluşturma Yöntemi	Etki Mekanizması	Hayvan türü	Süre /Doz	Uygulama yolu	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	1,2-dimetilhidrazin (20mg/kg) 4 kez s.c verilerek	Süperoksit dismutaz, katalaz, glutation reduktaz, glutation peroksit, S-transferaz düzeylerinde	5 haftalık erkek Wistar sıçanlar	30 hafta; 8 mg/kg/gün	oral	Oksidatif stresi önlenmesi sonucu Lökositlerdeki DNA tahribatındaki azalma	(140)
Resveratrol	DM738 ya da CWR22 melanoma hücreleri tek doz s.c verilerek	Siklin D oluşumunda azalma	6-8 haftalık erkek nude fareler	Deri altına mini pompa ile 250 mg/mL	s.c	Melanoma ve prostat hücre proliferasyonunda anlamlı değişiklik yok	(141)
Resveratrol ve	U87 MG İnsan glioblastoma hücreleri ve Temozolomid (10 mg/kg) tek doz i.v verilerek	TMZ ile kullanıldığında ERK ve ROS oluşumunda azalma, apoptotik hücre ölümünün artması	6 haftalık dişi BALB/C (<i>nu/nu</i>) fareler	12 gün ;12,5 mg/kg/gün	i.p	Beyin tümör hücrelerinde olası antikanserojenik etki	(142)
Resveratrol	LNCaP prostat tümör hücreleri tek doz s.c verilerek	Androjen ve estrogen aracılı yolların modülasyonu, steroid hormon cevaplı genlerin ekspresyonunun inhibisyonu	Atimik BALB/c (AnNCr <i>nu/nu</i>) 5haftalık erkek fareler	2 hafta;50 mg/kg/gün	oral	Tümör hücresi proliferasyonunun inhibisyonu	(143)
Resveratrol	PC-3 ksenograf hücreleri tek doz s.c verilerek	Bcl-2 ve siklin D1 ekspresyonunun inhibisyonu, VEGF ve MMP-9 inhibisyonu	Atimik 4-6 haftalık BALB/c (<i>nu/nu</i>) fareler	Haftada 3 kez 3 hafta; 30mg/kg/gün	oral	Tümör hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve dokunun damarlanmasında azalma	(144)



Şekil 9. Resveratrolün *in vivo* kanser deneylerinde % inhibitör etkisi. 1a,1b. Meme Ca, % tümör hacmi inhibisyonu¹²⁶. 2. Meme Ca; % karaciğer metastazı inhibisyonu¹²⁷. 3a,3b. Meme Ca; % pulmoner metastaz inhibisyonu¹³³. 4. Kolon Ca; % tümör büyüklüğü inhibisyonu¹³¹. 5. Kolon Ca; % tümör gelişimi inhibisyonu¹³⁶. 6. Kolon Ca; % hücre proliferasyon inhibisyonu¹³⁹. 7. Kolon Ca; % DNA hasarı inhibisyonu¹⁴⁰. 8. Pankreas Ca; % tümör hacmi inhibisyonu¹³⁹. 9. Prostat Ca; Doz: % hücre proliferasyon inhibisyonu¹²⁷. 10 Prostat Ca; % angienez inhibisyonu¹⁴⁴. 11 Melanom; % tümör gelişimi inhibisyonu¹⁴¹. 12. Melanom; % akciğer metastazı inhibisyonu¹²⁹. 13a,13b,13c. Deri Skuamöz Ca; % hücre proliferasyon inhibisyonu¹²⁸. 14. Plevral Ca; % tümör hacmi inhibisyonu¹³⁰. 15. Kolon Ca; % tümör hacmi inhibisyonu¹³⁵. 16. Hepatosellüler Ca; % tümör gelişimi inhibisyonu¹³⁸. 17. Malign glioma; % tümör gelişimi inhibisyonu¹⁴²

Tablo 4 : Resveratrol ile yapılan insan kanser çalışma sonuçları

Resveratrol veya metabolitleri	Etki Mekanizması	Hasta sayısı	Doz	Süre	Uygulama yolu	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	CYP P450 ve faz II enzim modülasyonu	18 yaş üzeri 42 kadın ve erkek	1g /gün	4 hafta	oral	Karsinogenezine neden olan bileşiklerin metabolizmasının modülasyonu	(145)
Resveratrol	-	Kolorektal adenokarsinoması olan cerrahi operasyona uygun 18 yaş üstü 20 hasta	0,5 ve 1 g günde 2 kez 17:00 - 22:00 saatleri arasında	8 gün	oral	Tümör hücre gelişiminde azalma	(146)
Üzüm tozuna eklenmiş resveratrol	Wnt sinyal yolu inhibisyonu	Kolon kanserli 8 hasta	20-80 mg/gün	14 gün	oral	Kolon mukozasını koruyucu etki	(147)
Resveratrolün iyonize formu SIRT501	kaspaz-3 bağlama %39 artması	Yaşam beklentisi 3 ay üzerinde olan 4. evre 18 yaş üstü kolorektal ve hepatik metastazı olan 9 hasta	5 g/gün	14 gün	oral	Apoptozis indüksiyonu	(148)
Resveratrolün iyonize formu SIRT501	-	Yaş ortalaması 66 olan 24 multipl myeloma hastası	5 g/gün	20 gün	oral	Renal yetmezlikte artış	(149)

Tablo 4 : Resveratrol ile yapılan insan kanser çalışma sonuçları devamı

Resveratrol veya metabolitleri	Etki Mekanizması	Hasta sayısı	Doz	Süre	Uygulama yolu	Saptanan etki	Referans
Resveratrol	-	Sağlıklı 10 kişi	0.5, 1, 2.5, veya 5 g/gün	4 saat	oral	Resveratrol metabolitlerinin resveratrole göre biyoyararlanımının 23 kat daha fazla olması	(150)
Resveratrol	IGF-1 ve IGFBP-3 inhibisyonu	Sağlıklı 40 kişi	0.5, 1.0, 2.5 veya 5.0 g/gün	29 gün	oral	Olası kanser kemopreventif etki	(151)
Resveratrol	RASSF-1 α , modülasyonu	Yüksek meme kanser riski olan 39 yetişkin kadın	5 ,50 mg/gün	12 hafta	oral	Olası meme kanseri kemopreventif etki	(152)

5. TARTIŞMA

In vitro kolon kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, resveratrol 1–100 μ M doz aralığında inkübasyon ortamına eklendiğinde apoptozisi indüklediği, hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Resveratrol *İn vitro* kolon kanser hücrelerinde antikanserojen etkilerini İL-6 ve İL-10 inhibisyonu, hücre büyümesi üzerindeki inhibitör etkisinin AMP-aktive protein kinaz artışı ve siklin D1 etkinliğinin düşüşü, ile gösterilmiştir. Resveratrol ve kersetin karışımı ile yapılan araştırmada yüksek dozda kolon kanser hücreleri üzerinde ROS azaltıcı etkisi ile DNA tahribatını azaltarak normal hücrelerde korunma sağladığı düşük dozda ROS oluşumunu artırarak kanser hücrelerinin ölümünü hızlandırdığı, gösterilmiştir¹¹⁴. Resveratrol ve metabolitlerinin kullanılması sonucu; kolon karsinoma hücresinde DNA tahribatını ve apoptotik prosesi indükleyerek proliferasyonu inhibe ettiği ve resveratrolün antikanserojen ilaçlara duyarlılığı artırarak sinerjistik etki gösterebileceği saptanmıştır^{112,113,114,115}.

In vitro meme kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda resveratrol 10–250 μ M doz aralığında, inkübasyon ortamına eklendiğinde apoptozis indeksini artırdığı ve kanserli hücre yaşam süresini kısalttığı, saptanmıştır. Resveratrolün meme kanser hücrelerinde antikanserojen etkisinin, kaspaz-9 ve heat shock proteinlerden HSP27 ekspresyonunun azalması; tümör süpresör etkinliği bilinen RNF20 artışı ve proapoptotik proteinlerden Bax ve FAAD artışı ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür^{116,117,118,122}.

In vitro prostat kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, resveratrol 1–100 μ M doz aralığında inkübasyon ortamına eklendiğinde hücre proliferasyonunu azalttığı, prostat kanser hücre apoptozisi artırdığı saptanmıştır. Resveratrolün prostat kanser

hücrelerinde antikanserojen etkisinin androjen cevaplı gen ekspresyonunun azalması, Akt fosforilasyonunu inhibe etmesi ve çeşitli prostat tümör dokularında rastlanan mikro RNA ekspresyonunu azaltması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür^{120, 121}.

In vitro Medulloblastoma (MB) kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, resveratrol 10–100 µM doz aralığında inkübasyon ortamına eklendiğinde klonojenik hücre yaşam süresini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Resveratrolün MB kanser hücrelerinde antikanserojen etkisinin, bir metiltransferaz inhibitörü olan 5-aza-dC ile birlikte kullanıldığında metabolik aktivite azalmasına bağlı klonojenik hücre ölümünün artışı ile ilgili olabileceği bildirilmiştir¹¹⁹.

In vitro melanoma hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, resveratrol 25-100 µM doz aralığında inkübasyon ortamına eklendiğinde, resveratrolün temozolomidin oluşturduğu sitotoksik etkiyi anlamlı olarak artırdığı, epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümünü önlediği ve melanoma oluşumunu baskıladığı saptanmıştır. Resveratrolün melanoma hücreleri üzerinde antikanserojen etkisinin, siklin B ve D1 ekspresyonunu azaltarak, NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek, lusiferaz aktivitesi ve hücre migrasyonunu baskılayarak oluşturabileceği bildirilmiştir^{123, 124}.

In vivo deri kanseri üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol 0,2 ml içinde 25 µM veya 50 µM doz aralığında topikal olarak uygulandığında, UVB maruziyeti sonucu ortaya çıkan deri tahribatına bağlı tümör oluşumunu, resveratrolün anlamlı olarak inhibe ettiği saptanmıştır. Resveratrolün deri tahribatı üzerindeki antikanserojen etkisini survivin ekspresyonunu azaltarak gösterdiği bildirilmiştir. Resveratrolün deri kanserinde antikanserojen etkisi resveratrol içeren pomatların veya benzeri kozmetik ürünlerin güneş ışığına maruziyeti

sonucu ortaya çıkan deri kanserinin önlenmesinde koruyucu olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir ¹²⁵.

In vivo meme kanseri üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol (16,5 mg/kg, i.p) uygulandığında resveratrolün tümör büyüklüğünü artırdığı, ancak iyi bilinen antikanserjen bileşik olan paklitaksel (10 mg/kg i.p) ile birlikte uygulandığında ise, paklitakselin koruyucu etkisini azalttığı saptanmıştır. Resveratrolün kanser hücrelerinde reaktif oksijen oluşumunu engellediği ve Bcl-2 inaktive ettiği gösterilmiştir. Bu sonuç resveratrolün tek başına antikanserojen etki gösterdiğini ileri süren çalışmalara ters düşmektedir¹²⁶.

In vivo meme kanseri üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına yem içinde resveratrol 0,5, 5 veya 50 mg/kg doz aralığında uygulandığında, resveratrolün (0,5 mg/kg) düşük dozunda kanser hücrelerinin gelişimini hızlandırdığı, fakat yüksek dozlarında ise, kısmi inhibisyon sağladığı saptanmıştır. Resveratrol uygulanan hayvanların meme tümör dokusunda Rac aktivasyonu ile Akt ve Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) inhibisyonu olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, farklı kanser türlerinde kanser hücrelerinin resveratrol dozlarındaki değişimden farklı şekilde etkilenebileceğini göstermektedir ¹²⁷.

In vivo deri skuamöz karsinoma üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol infüzyonla 10–40 µg doz aralığında uygulandığında, resveratrolün yüksek ve orta dozunda CTX pozitif farelerde hücre büyümesini inhibe ettiği saptanmıştır. Deri skuamöz karsinomada resveratrolün antikanserojen etkisinin survivin ekspresyonunu azaltması ve p53 ekspresyonunu artırması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür ¹²⁸.

In vivo pulmoner metastazı ve pulmoner tümör üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol 100, 200 mg/kg doz aralığında uygulandığında, resveratrolün hayvanlarda akciğer ağırlığını, tümör gelişimini belirgin olarak azalttığı ve metastaz oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır. Akciğer kanserinde resveratrolün antikanserojen etkisi nin epitel hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşümünü engellemesi, inflamatuvar faktörlerden NF- κ B aktivitesini inhibe etmesi, apoptozisi indüklemesi, memeli hücrelerinde transkripsiyon faktörü olan spesifik protein ekspresyonunu inhibe etmesi ve MMP-9 aktivitesini ve ekspresyonu azaltması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda resveratrolün akciğer kanserli hayvanlarda yaşam süresini yaklaşık iki kat artırdığı da saptanmıştır ^{129, 130, 133}.

In vivo kolon kanseri üzerinde yapılan çalışmalarda, deney hayvanlarına resveratrol 45 μ g/kg-232 mg/kg doz aralığında uygulandığında, resveratrolün jejunum ve kolonda tümör hacmini büyük ölçüde azalttığı ve yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda kilo artışını önlediği, kolonda kanser gelişimini önlediği ve DNA tahribatını azalttığı saptanmıştır. Kolon kanserinde resveratrolün, antikanserojen etkisinin interlökin 6 ve insülin düzeyini azaltması ve i-NOS, COX-2 ve TNF-alfa inflamatuvar faktörlerinin oluşumunu anlamlı derecede baskılaması, ornitin dekarboksilaz, kaspaz-3 ve heat shock proteinlerinin düzeyini ve hücre proliferasyonunu paralel olarak azaltması, süperoksit dismutaz, katalaz, glutation reduktaz, glutation peroksit ve S-transferaz düzeyini artırması ilgili olabileceği ileri sürülmüştür ^{131,135,136,139,140}.

Antikanserojen ve antibiyotik özelliği olan doksorubusinin *in vivo* tedavi edici etkinliğini artırmak ve olumsuz yan etkilerini azaltmak için yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol 10 mg/kg dozunda uygulandığında, resveratrolün çeşitli kanser türlerinin tedavisinde

doksorubisinin etkinliğini artırdığı ve kardiyotoksik yan etkisini azalttığı, saptanmıştır. Hücre profilerasyonunda yaklaşık 5 kat azalma ve yaşam süresinde % 70'lik bir artış resveratrolün doksorubisinin tedavi edici etkinliğinde artış ve kardiyotoksik yan etkisinde azalma şeklinde değerlendirilmiştir¹³².

In vivo pankreas kanseri üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol (40 mg/kg) ile birlikte gemsitabin (25 mg/kg) uygulandığında tümör hacmini azatlığı, kombine kullanımda ise, etkinin daha da güçlendiği saptanmıştır. Pankreatik kanserli doku üzerinde resveratrolün antikanserojen etkisinin survivin, siklin-D1, COX-2, ICAM-1 ve MMP-9 düzeyini azaltması, ayrıca inflamatuvar faktörlerden NF-κB inhibe etmesi ile ilgili olabileceği saptanmıştır ¹³⁴.

In vivo melanoma üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol 90 mg/kg dozunda uygulandığında tek başına ya da temozolomid ile birlikte verildiğinde melanoma hücrelerinde herhangi bir etki oluşturmadığı ve temozolomidin sitotoksik etkisini artırmadığı saptanmıştır. *In vitro* hücre kültürü çalışmasında ise, resveratrolün temazolomidin sitotoksik etkisini artırdığı ve bu etkiyi siklin B ve D 1 inhibisyonu sonucu oluşturduğu saptanmıştır. *In vivo* melanoma ve prostat kanseri üzerinde yapılan başka bir çalışmada, deney hayvanlarına, deri altına yerleştirilen bir mini pompa aracılığıyla 250 mg/mL resveratrol uygulandığında melanoma ve prostat gelişimini anlamlı olarak değiştirmedeği saptanmıştır. Fakat hücre kültürü çalışmasında resveratrolün prostat kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Resveratrolün prostat kanser hücrelerinde kemopreventif etkisinin siklin D oluşumunun inhibisyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür ^{137,141}.

In vivo hepatosellüler karsinoma üzerinde yapılan çalışmada, deney hayvanlarına resveratrol 30 mg/kg uygulandığında resveratrolün hepatit B virüsünün oluşturduğu karaciğer yağlanması ve tahribatını gerilettiği saptanmıştır. Hepatosellüler karsinomada resveratrolün lipojenik genlerden Srebp1-c mRNA artışını anlamlı ölçüde baskılaması ile ilgili olabileceği saptanmıştır ¹³⁸.

In vivo beyin tümörü üzerinde yapılan çalışmada deney hayvanlarına temozolomid (10 mg/kg) ile birlikte resveratrol (12,5 mg/kg) uygulandığında temozolomidin oluşturduğu tümör inhibisyonun resveratrol ile arttığı saptanmıştır. Resveratrol temozolomid kombinasyonunun additif etki göstererek beyin tümörlerinde yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır ¹⁴².

In vivo prostat kanseri üzerinde yapılan çalışmada deney hayvanlarına yem içinde 30-50 mg/kg resveratrol uygulandığında resveratrolün tümör gelişimini azalttığı, PC-3 ksenograft büyümesini ve tümör hücre proliferasyonu inhibe ederek apoptozisi artırdığı saptanmıştır. Resveratrolün tümör süprese edici etkisinin, androjen ve estrojen aracılı yolların modülasyonu üzerinden gerçekleştirdiği, Bcl-2 ve siklin D1 ekspresyonu ve steroid hormona cevaplı genlerin ekspresyonunun inhibe etmesi , dokunun damarlanmasını azaltıcı ve antitümör etkisinin tümürlü dokuda growt faktörlerden VEGF ve MMP-9'u inhibe etmesi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir ^{143,144}.

Resveratrolün denendiği insan klinik çalışmada, 1g resveratrol verilerek, sitokrom P450 (CYP) ve faz II enzimleri ölçülmüştür. Resveratrolün CYP 3A4, 2D6, 2C9 ve 3A4 enzimlerini inhibe ettiği, GST ve UGT1A1 düzeyini ise, çok az etkilediği görülmüştür. Resveratrolün karsinogenezi önlemesi karsinojenlerin aktif hale gelmesini ve metabolize

olmasını sağlayan bazı enzimleri module etmesi ile ilgili olabileceği saptanmıştır. Ayrıca, resveratrolün bu enzimleri etkilemesine bağlı olarak, diğer bazı ilaçların metabolizmasını da değiştirmesi beklenebilir. Bu ilaç etkileşimleri açısından dikkate alınması gereken bir durumdur ¹⁴⁵.

İngilterede Nottingham Üniversitesi hastanesinde yapılan bir çalışmada, resveratrol kolorektal adenokarsinomlu, cerrahi operasyona uygun 18 yaş üstü hastalara 0,5 ve 1 g dozlarında 8 gün boyunca 17:00-22:00 saatleri arasında uygulanmıştır. Resveratrolün hastaların plazma ve kanser dokusunda farmakolojik olarak etkin konsantrasyonlara ulaştığı, hastaların yüksek doz resveratrol alımını iyi tolere ettikleri saptanmıştır. Resveratrolün antikanserojen etkisinin bu kadar kısa sürede tümör gelişimini % 5 oranında geriletmesi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür ¹⁴⁶.

Kaliforniya üniversitesinde yapılan bir pilot çalışmada, 8 hastaya 14 gün boyunca günde bir kez 20–80 mg resveratrol uygulaması yapıldığında resveratrolün hastalarda herhangi bir gastrointestinal yan etki (bulantı kusma konstipasyon ve diyare) göstermediği, resveratrolün kolon kanserinde hedef genlerden biri olan Wnt sinyal yolunu inhibe ettiği ileri sürülmüştür. Daha önce yapılan *in vitro* çalışmalarda da (24,25), 10–20 µM konsantrasyonlarda resveratrolün Wnt sinyal yolağını inhibe ettiğini gösterildiğinden kolon kanserinde resveratrolün Wnt sinyal yolağı üzerinden etkili olabileceği düşünülmektedir ¹⁴⁷.

Leicester Üniversitesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada, 18 yaş üstü kolorektal ve hepatik metastazı olan yaşam beklentisi 3 ay üzerinde 4. evre 9 hasta ile yapılan çalışmada, hastalara 14 gün boyunca 5 g resveratrolün mikroiyonize formu verildiğinde, resveratrolün hastalar tarafından iyi tolere edildiği, resveratrolün nonmikroiyonize formu ile dokularda 3 kat daha fazla bulunduğu izlenmiştir. Resveratrolün

antikanserojen etkisinin hepatik dokularda apoptozis göstergesi olarak ölçülen kaspaz-3 düzeyini % 39 oranında artırması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. ¹⁴⁸.

Resveratrolün SRT501 mikroiyonize kapsül formu ile yapılmış, faz II çalışmasına yaş ortalaması 66 olan multipl myeloma hastası 24 kişi dâhil edilmiştir. Hastalar 20 gün boyunca 5 g SIRT501 almıştır. Bu uygulama ile hastalarda, renal bozuklukta % 50 oranında artış olduğu ve 3 hastada kreatinin düzeyinin aşırı yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, SIRT501 tedavisi ile multipl myelomalı hastalarda renal yetmezliğin kötüleştiği ve hastalar tarafından iyi tolere edilemediği anlaşılmıştır ¹⁴⁹.

Sağlıklı gönüllü 10 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, resveratrol günde bir kez 0.5, 1, 2.5, veya 5 g olarak verilerek kişilerin plazma ve idrar örneklerinde resveratrol ölçülmüştür. Resveratrol, kişilerde herhangi bir yan etki oluşturmaksızın, resveratrol alımından 1 saat sonra, plazmada pik konsantrasyonu resveratrol-3-sülfatın düzeyinde resveratrole göre, 8 katlık bir artış olduğu saptanmıştır. Eğri altında kalan plazma konsantrasyonu (AUC) hesaplandığında resveratrol-3-sülfatın resveratrole göre, 23 kat arttığı saptanmıştır. Resveratrol ve metabolitlerinin idrarla atılımının çok hızlı olduğu, 4 saat içinde % 77 oranında renal ekskresyona uğradığı saptanmıştır. *In vitro* çalışmalarda resveratrolün antikanserojen etkinliğinin 5 µmol düzeyinde olduğu hesaba katılırsa, resveratrol ve metabolitlerinin oldukça yüksek düzeylerde biyoyararlanıma uğradığı görülmektedir. Fakat hızlı atılım kan düzeylerinin hızla düşmesine neden olduğu için resveratrol konsantrasyonunu hızla aşağı çekmektedir ¹⁵⁰.

Sağlıklı gönüllü 40 kişi üzerinde yapılan çalışmada 0.5, 1.0, 2.5 ya da 5.0 g resveratrolün 29 gün boyunca verilmesi durumunda; sadece 2,5 ve 5 g dozlarına bağlı hafif gastrointestinal yan etkiler oluşturduğu saptanmıştır. Başlıca metabolitleri olarak, resveratrol-3-O-sülfat, resveratrol-4'-O-glukuronid ve resveratrol-3-O-glukuronid plazma düzeylerinin, eğri altında kalan alan hesaplandığında resveratrolün kendisine göre 20 kat daha yüksek düzeye ulaştığı, aynı çalışmada, resveratrol alımının insülin benzeri growt faktör (IGF-1) ve insülin benzeri growt faktör bağlayan protein-3 (IGFBP-3) düzeylerini belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, yüksek dozda tekrarlanan resveratrol alımının insanlarda mikromolar düzeyde kan konsatrasyonu oluşturabileceğini göstermiştir. Resveratrolün IGF-1 ve IGFBP-3 üzerindeki inhibitör etkisinin kanserde kemopreventif etkinlik açısından önemli olduğu ileri sürülmektedir ¹⁵¹.

Birinci derece yakınında meme kanseri olan yüksek meme kanseri riski taşıyan 39 yetişkin kadına, günde iki kez 5 ya da 50 mg resveratrol 12 hafta boyunca verilmiştir. Kanserle ilgili olduğu saptanan 4 gen; CCND-2, p16, RASSF-1α ve APC üzerinde resveratrolün etkisi incelenmiştir. 12 haftalık tedavi periyodu sonunda, *trans*-resveratrol ve glukuronid metabolitinin 400-600 ng/ml düzeyine; sülfat metabolitinin ise, 20 ng/ml düzeyine ulaştığı saptanmıştır. Bu dozlarda resveratrol uygulamasının, serum PGE₂ düzeyini belirgin olarak değiştirmedeği görülmüştür. Çalışılan bu 4 genden RASSF-1α metilasyonunun resveratrol ve metabolitlerindeki artışa paralel olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bulgular, yüksek meme kanseri riskine sahip kişilerde *trans*-resveratrolün kemopreventif ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir¹⁵².

Bütün bu invitro hücre kültürü ve invivo hayvan çalışmalarında resveratrolün hücre proliferasyonunu, apoptotik %

oranında inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda resveratrolün etkisiz yada çok küçük oranlarda antikanserojen etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde resveratrol ve bazı metabolitlerinin antikanserojen etki potansiyeli olduğu söylenebilir. Bununla birlikte resveratrolün etki süresinin resveratrolün hızlı metabolize olmasından dolayı vucutta kalış süresinin yaklaşık 1 saat gibi kısa olması onun uzun süreli bir cevap oluşturmasının önündeki en büyük engel olarak kabul edilmektedir. Resveratrolün etki süresini uzatmak için değerik farmasötik formülasyon geliştirme (mikrokristalize resveratrol) ve sentetik resveratrol analogları geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca, bazı kanser çalışmalarında resveratrol, etkisi çok iyi bilinen bir antikanserojen bileşik ile birlikte denenmiştir. İnsanlarda yapılan klinik resveratrol çalışmaları henüz çok kısıtlıdır. Resveratrolün denendiği klinik çalışmalarda, genelde çok iyi tolere edildiği, sınırlı sayıda da olsa bazı yan etkiler (bulantı kusma konstipasyon ve diyare) oluştuğu bildirilmiştir. İnsanlarda antikanserojen amaçlı resveratrolün denendiği en yüksek doz 5 g' a kadar ulaşmıştır. Bu bulgular ışığında resveratrol ile ilgili daha pek çok klinik çalışmanın yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

Bazı araştırmalarda resveratrolün düşük ve yüksek dozlarının antikanserojen etkinlik açısından paradoksik aktivite gösterdiği de bildirilmiştir.

6. SONUÇ

Kanser özellikle çevresel faktörlerin etkisiyle yaygın bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Kanser tedavisinde bireylerin yaşam kalitesi oldukça düşmektedir. Günümüzde kanserden korunma büyük önem kazanmıştır. Kanseri önlemede fitokimyasalların büyük bir yeri vardır.

Resveratrolün kanseri önleyici, oluşum basamaklarını geriletici ve erken dönemde baskılayıcı etkisini gösteren çok sayıda araştırma bulunmaktadır.

Araştırmalarda resveratrolün antikanserojen etkisinin; antiinflamatuvar, antimitojenik, parsiyel östrojenik (agonist/antagonist) ve antioksidan etkisi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu tez çalışması kapsamında, resveratrolün kolon, meme, prostat ve bazı diğer kanser türlerinde doz ve süresi büyük değişkenlik göstermekle birlikte ciddi yararlar sağladığı ortaya konulmuştur. İnsan çalışmalarının henüz kısıtlı olmasından dolayı resveratrolün tedavide kullanımı şu aşamada söz konusu değildir. Resveratrolün antikanser ilaç olarak tedaviye girmesinin önündeki en büyük engel organizmada çok hızlı metabolize olmasıdır. Yapılan bazı araştırmalarda, resveratrolün metabolitlerinin de biyolojik aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Resveratrol ve türevlerinin onkolojide kullanılması için bazı formülasyon çalışmaları da yapılmaktadır

7. ÖZET

REVERATROLÜN KANSER TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

Genetik faktörler yanında, çevresel faktörlerin de etkisiyle kanser dünyada artış eğilimi gösteren ölümcül bir hastalıktır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların, çok sayıdaki ciddi yan etkisi yüzünden, bireylerin yaşam kalitesini düşürdüğü bilinmektedir. Günümüzde kanserden korunma hastalığın giderek yaygınlaşması yüzünden büyük önem taşımaktadır. Kanserden korunmada, engellenebilir risk faktörlerinden korunmada veya bu faktörlerin organizmada erken dönemde oluşturabileceği hasarların giderilmesi strateji olarak benimsenmektedir. Kanser ortaya çıkmasında; genetik, çevresel faktörler ile yaşam tarzının önemli olduğu ileri sürülmektedir. Bu etmenler, DNA hasarı ve hücrelerde mutasyona neden olarak kansere yol açmaktadır. Kanseri önlemede önemli bir yaklaşım olarak, kemoprevensiyon amacıyla fitokimyasallar büyük bir ilgi alanı oluşturmuştur.

Sağlık üzerinde bir çok olumlu etkisi bilinen resveratrol, kemoprevensiyon yaklaşımı içinde büyük bir ilgi odağı olmuştur. Bugüne kadar literatürde resveratrolün kanser önleyici, oluşum basamaklarını geriletici ve erken dönemde baskılayıcı etkisini gösteren çok sayıda araştırma bulunmaktadır.

Araştırmalarda resveratrolün antikanserojen etkisinin; antiinflamatuvar, antimitojenik, parsiyel östrojenik (agonist/antagonist) ve antioksidan etkisi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, resveratrolün kardiyovasküler sistem üzerindeki nitrik oksit oluşumunu artırıcı ve serbest oksijen radikallerini azaltıcı etkilerinin genel sağlığın düzelmesine katkı sağladığı bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda,

resveratrolün yaşam süresini uzattığı, metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır. Bu tez çalışması kapsamında, resveratrolün kolon, meme, prostat ve bazı diğer kanser türlerinde doz ve süresi büyük değişkenlik göstermekle birlikte ciddi yararlar sağladığı ortaya konulmuştur. İnsan çalışmalarının henüz kısıtlı olmasından dolayı resveratrolün tedavide kullanımı şu aşamada söz konusu değildir. Resveratrolün antikanser ilaç olarak tedaviye girmesinin önündeki en büyük engel organizmada çok hızlı metabolize olmasıdır. Yapılan bazı araştırmalarda, resveratrolün metabolitlerinin de biyolojik aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Resveratrol ve türevlerinin onkolojide kullanılması için bazı formülasyon çalışmaları da yapılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Resveratrol, kanser, kemoprevansiyon, Apoptozis

8.SUMMARY

THE ROLE AND THE IMPORTANCE OF RESVERATROL AT CANCER TREATMENT

Cancer is a deadly disease which tends to increase in the world with the effect of environmental factors in addition to genetic factors. The drugs which are used in the treatment of cancer show serious side effects and the effect of the drugs to the duration of patients' life time varies. It requires high cost when the cost/effectiveness is evaluated.. Today, the importance of cancer prevention and early diagnosis has risen.. The prevention of cancer is aimed by early diagnosis of risk factors in order to be able to change or eliminate and the constitution of the organism by repairing damages. The formation of cancer is related to genetic factors, environmental factors and lifestyle-related factors. Being together of these three factors causes DNA damage and the proliferation of different cells leads to cancer. Chemoprevention which is an important approach to the prevention of cancer has attracted the attention of the scientific world and has been the subject of research.

Resveratrol which shows so many positive impacts on health and is the member of stilbenes, has taken place in chemoprevention approach and been the subject of numerous studies by preventing cancer and suppressing the early stages of the formation of cancer.

According to the last studies, Resveratrol has mixotrogenic, anti-carcinogenic and anti-inflammatory (agonist / antagonist) effects. Resveratrol shows antioxidant effect by removing oxygen free radicals from media and reduces the risk of cardiovascular disease by preventing oxidative stress-induced impairment of arterial endothelial function. The opinion that resveratrol has positive effects on

prevention of cardiovascular diseases is proved by the reducing effect of resveratrol on oxidative stress and induce of antioxidant capacity and NO synthesis. It is determined by animal studies that resveratrol lengthens life time period and is beneficial at metabolic and neurodegenerative diseases. It is shown that resveratrol prevents the formation, development of cancer and resveratrol has possible beneficial effects on treatment of cancer by in vivo, invitro animal and human studies.

Key words: Resveratrol, cancer, kemoprevention, Apoptosis

9. KAYNAKLAR

1. Weaver RF, Hedrick PW. In: Genes and Cancer. eds. Genetics. 3rd ed. Wm. Dubuque C: Brown Publishers; 1997: 482-503.
2. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8th ed. Neoplasia. Saunders. 2010: 2.7.7.
3. Çefle K. Kanser Genetiği. Klinik Gelişim 2009: 22(3): 50-60.
4. Ringer DP, Schnipper LE. Principles of Cancer Biology. In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T; eds. Clinical Oncology Atlanta: American Cancer Society; 2001:21-35.
5. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>. World Cancer Report. Erişim tarihi: 11.03.2013.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Erişim tarihi: 11.03.2013.
7. <http://kanser.thsk.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>. Erişim tarihi: 11.03.2013.
8. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar. Pelikan Yayıncılık, İstanbul, 2009: 317-343.

9. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.
10. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):193-9.
11. Riether C, Schürch C, Ochsenbein AF. From "magic bullets" to specific cancer immunotherapy. *Swiss Med Wkly.* 2013; doi:10.4414/smw.2013.13734.
12. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:411–22.
13. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* 2000;6:443–6.
14. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:269–81.
15. Baskın Y, Çalıbaşı G. Kanser Hastalarında Farmakogenetik Uygulamaları ve Farmakoekonomi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2011; 68 (3): 152 – 164.

16. Grabinski JL. Pharmacogenomics of Anticancer Agents: Implications for Clinical Pharmacy Practice. *J Pharm Prac*, 2007; 20 (3): 246-51.
17. Huang RS, Ratain MJ. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Anticancer Agents. *Cancer J Clin*, 2009; 59(1): 42-55.
18. Gullo G, Bettio D, Zuradelli M, Masci G, Giordano L, Bareggi C, Tomirotti M, Salvini P, Runza L, La Verde N, Santoro A. Level of HER2/neu amplification in primary tumours and metastases in HER2-positive breast cancer and survival after trastuzumab therapy. *Breast*. 2013 doi: 10.1016/j.breast.2013.01.005.
19. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417: 949-954.
20. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2507-2516.
21. Ribarič S. Diet and ageing. *Oxid Med Cell Longev*. 2012, article ID: 741468.
22. Raffoul JJ, Heydari AR, Hillman GG. DNA Repair and Cancer Therapy: Targeting APE1/Ref-1 Using Dietary Agents. *J Oncol*. 2012;2012:370481. Epub 2012.

23. Thomasset SC, Berry DP, Garcea G, Marczylo T, Steward WP, Gescher AJ. Dietary polyphenolic phytochemicals--promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *Int J Cancer*. 2007;120(3):451-8.
24. Kelley MR, Fishel ML. DNA repair proteins as molecular targets for cancer therapeutics. *Anticancer Agents Med Chem*. 2008;8(4):417-25.
25. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*. 2011;3(4):503-18.
26. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998;56(11):317-33.
27. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2010;2(12):1231-46.
28. Landete JM. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(10):936-48.
29. Mak JC. Potential role of green tea catechins in various disease therapies: progress and promise. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39(3):265-73.
30. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224(3):274-83.

31. Chachay VS, Kirkpatrick CM, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol--pills to replace a healthy diet? *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(1):27-38.
32. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol*. 2012;3:141. doi: 10.3389/fphar.2012.00141.
33. Doğan AE, Türk şaraplarındaki resveratrol miktarının HPLC ile Tayin Edilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı 2005.
34. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1215:9-15
35. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE Jr, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(12):1377-82.
36. Vaz-da-Silva M, Loureiro AI, Falcao A, Nunes T, Rocha JF, Fernandes-Lopes C, Soares E, Wright L, Almeida L, Soares-da-Silva P. Effect of food on the pharmacokinetic profile of trans-resveratrol. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(11):564-70.
37. Porte C, Voduc N, Zhang G, Seguin I, Tardiff D, Singhal N, Cameron DW. Steady-State pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(7):449-54.

38. Vitaglione P, Sforza S, Galaverna G, Ghidini C, Caporaso N, Vescovi PP, Fogliano V, Marchelli R. Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49(5):495-504.
39. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans resveratrol. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 472–81.
40. Lu Z, Zhang Y, Liu H, Yuan J, Zheng Z, Zou G. Transport of a cancer chemopreventive polyphenol, resveratrol: interaction with serum albumin and hemoglobin. *J Fluoresc* 2007; 17:580–87.
41. Burkon A, Somoza V. Quantification of free and protein-bound trans-resveratrol metabolites and identification of trans-resveratrol-C/O-conjugated diglucuronides—Two novel resveratrol metabolites in human plasma. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 549–57.
42. Kaldas MI, Walle UK, Walle T. Resveratrol transport and metabolism by human intestinal Caco-2 cells. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003; 55: 307–312.
43. Walle T, Walle UK, Sedmera D, Klausner M. Benzo[A]pyrene-induced oral carcinogenesis and chemoprevention: studies in bioengineered human tissue. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(3):346-50.
44. Patel KR, Brown VA, Jones DJ, Britton RG, Hemingway D, Miller AS, West KP, Booth TD, Perloff M, Crowell JA, Brenner DE,

Steward WP, Gescher AJ, Brown K. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 2010;70(19):7392-9.

45. Maier-Salamon A, Hagenauer B, Wirth M, Gabor F, Szekeres T, Jäger W. Increased transport of resveratrol across monolayers of the human intestinal Caco-2 cells is mediated by inhibition and saturation of metabolites. *Pharm Res.* 2006;23(9):2107-15.
46. Murias M, Miksits M, Aust S, Spatzenegger M, Thalhammer T, Szekeres T, Jaeger W. Metabolism of resveratrol in breast cancer cell lines: impact of sulfotransferase 1A1 expression on cell growth inhibition. *Cancer Lett.* 2008;261(2):172-82.
47. Neves AR, Lucio M, Lima JL, Reis S. Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions. *Curr Med Chem.* 2012;19(11):1663-81.
48. Hoshino J, Park E, Kondratyuk T, Marler L, Pezzuto J, van Breemen R, Mo S, Li Y, Cushman M. Selective synthesis and biological evaluation of sulfate-conjugated resveratrol metabolites. *J Med Chem* 2010; 53: 5033–43.
49. Herath W, Khan SI, Khan IA. Microbial metabolism. Part 14. Isolation and bioactivity evaluation of microbial metabolites of resveratrol. *Nat Prod Res.* 2012. doi: 10.1080/14786419
50. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcão A, Soares E, Costa R, Loureiro AI, Fernandes-Lopes C, Rocha JF, Nunes T, Wright L, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetic and safety profile of trans-

resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53 Suppl 1:S7-15.

51. Brown V, Patel K, Viskaduraki M, Crowell J, Perloff M, Booth T, Vasilinin G, Sen A, Schinas A, Piccirilli G. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res* 2010; 70: 9003–11.
52. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, Booth TD, Crowell JA, Perloff M, Gescher AJ, Steward WP, Brenner DE. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1246-52.
53. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(1):7-16.
54. Chow H, Garland L, Hsu C, Vining D, Chew W, Miller J, Perloff M, Crowell J, Alberts D. Resveratrol modulates drug and drug and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 1168–75.
55. Chi YC, Lin SP, Hou YC. A new herb-drug interaction of *Polygonum cuspidatum*, a resveratrol-rich nutraceutical, with carbamazepine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;263(3):315-22.

56. Crowell, JA, Korytko PJ, Morrissey RL, Booth TD, Levine BS. Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicol. Sci.* 2004;82:614–619.
57. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA, Beck M, Bausch J. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol.* 2009 Sep;47(9):2170-82.
58. Bayır H. Reactive oxygen species, *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No.12 (Suppl): 498-501
59. Rodrigo R, Gil D, Miranda-Merchak A, Kalantzidis G. Antihypertensive role of polyphenols. *Adv Clin Chem.* 2012;58:225-54.
60. Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, Labinskyy N, Xiangmin Z, Olson S, Podlutzky A, Csiszar A. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(5):H2417-24.
61. Poolman TM, Ng LL, Farmer PB, Manson MM. Inhibition of the respiratory burst by resveratrol in human monocytes: correlation with inhibition of PI3K signaling. *Free Radic Biol Med.* 2005 Jul 1;39(1):118-32.
62. Orsu P, Murthy BV, Akula A. Cerebroprotective potential of resveratrol through anti-oxidant and anti-inflammatory mechanisms in rats. *J Neural Transm.* 2013 Jan

63. Zhang J, Chen J, Yang J, Xu CW, Pu P, Ding JW, Jiang H. Resveratrol Attenuates Oxidative Stress Induced by Balloon Injury in the Rat Carotid Artery Through Actions on the ERK1/2 and NF-Kappa B Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2013;31(2-3):230-41.
64. Ahmad A, Syed FA, Singh S, Hadi SM. Prooxidant activity of resveratrol in the presence of copper ions: mutagenicity in plasmid DNA. *Toxicol Lett*. 2005 Oct 15;159(1):1-12.
65. Zheng LF, Wei QY, Cai YJ, Fang JG, Zhou B, Yang L, Liu ZL. DNA damage induced by resveratrol and its synthetic analogues in the presence of Cu (II) ions: mechanism and structure-activity relationship. *Free Radic Biol Med*. 2006 Dec 15;41(12):1807-16.
66. Nakata R, Takahashi S, Inoue H. Recent advances in the study on resveratrol. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(3):273-9.
67. Chen CK, Pace-Asciak CR. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen Pharmacol*. 1996;27(2):363-6.
68. Rakici O, Kiziltepe U, Coskun B, Aslamaci S, Akar F. Effects of resveratrol on vascular tone and endothelial function of human saphenous vein and internal mammary artery. *Int J Cardiol*. 2005;105(2):209-15.
69. Orallo F, Alvarez E, Camiña M, Leiro JM, Gómez E, Fernández P. The possible implication of trans-Resveratrol in the

cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. Mol Pharmacol. 2002;61(2):294-302.

70. Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H, Witte K, Förstermann U. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2002 Sep 24;106(13):1652-8.
71. Takahashi S, Uchiyama T, Toda K. Differential effect of resveratrol on nitric oxide production in endothelial f-2 cells. Biol Pharm Bull. 2009;32(11):1840-3.
72. Takahashi S, Nakashima Y. Repeated and long-term treatment with physiological concentrations of resveratrol promotes NO production in vascular endothelial cells. Br J Nutr. 2012;107(6):774-80.
73. Prasad K. Resveratrol, wine, and atherosclerosis. Int J Angiol. 2012 Mar;21(1):7-18.
74. Rocha KK, Souza GA, Ebaid GX, Seiva FR, Cataneo AC, Novelli EL. Resveratrol toxicity: effects on risk factors for atherosclerosis and hepatic oxidative stress in standard and high-fat diets. Food Chem Toxicol. 2009;47(6):1362-7.
75. Berrougui H, Grenier G, Loued S, Drouin G, Khalil A. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. Atherosclerosis. 2009;207(2):420-7.

76. Matos RS, Baroncini LA, Précoma LB, Winter G, Lambach PH, Caron EY, Kaiber F, Précoma DB. Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(2):136-42.
77. Berbée JF, Wong MC, Wang Y, van der Hoorn JW, Khedoe PP, van Klinken JB, Mol IM, Hiemstra PS, Tsikas D, Romijn JA, Havekes LM, Princen HM, Rensen PC. Resveratrol protects against atherosclerosis, but does not add to the antiatherogenic effect of atorvastatin, in APOE*3-Leiden.CETP mice. *J Nutr Biochem.* 2013. pii: S0955-2863(12)00298-7.
78. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, Shachter NS, Fernandez ML. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr.* 2005;135(8):1911-7.
79. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, Yáñez-Gascón MJ, Ruiz-Ros JA, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56(5):810-21.
80. Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated

dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(11):851-6.

81. Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009,
http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf,
Erişim tarihi: 09.04.2013
82. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2010;635(1-3):1-8.
83. Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol.* 2009;77(6):1053-63.
84. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006;127(6):1109-22.
85. Feige JN, Lagouge M, Canto C, Strehle A, Houten SM, Milne JC, Lambert PD, Matakis C, Elliott PJ, Auwerx J. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. *Cell Metab.* 2008;8(5):347-58.
86. Lee JH, Song MY, Song EK, Kim EK, Moon WS, Han MK, Park JW, Kwon KB, Park BH. Overexpression of SIRT1 protects

pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway. *Diabetes*. 2009;58(2):344-51.

87. Chen KH, Cheng ML, Jing YH, Chiu DT, Shiao MS, Chen JK. Resveratrol ameliorates metabolic disorders and muscle wasting in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(5):E853-63.
88. Bagul PK, Middela H, Matapally S, Padiya R, Bastia T, Madhusudana K, Reddy BR, Chakravarty S, Banerjee SK. Attenuation of insulin resistance, metabolic syndrome and hepatic oxidative stress by resveratrol in fructose-fed rats. *Pharmacol Res*. 2012 Sep;66(3):260-8.
89. Robich MP, Osipov RM, Chu LM, Han Y, Feng J, Nezafat R, Clements RT, Manning WJ, Sellke FW. Resveratrol modifies risk factors for coronary artery disease in swine with metabolic syndrome and myocardial ischemia. *Eur J Pharmacol*. 2011;664(1-3):45-53.
90. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444(7117):337-42.
91. Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, Wang Y, Raederstorff D, Morrow JD, Leeuwenburgh C, Allison DB, Saupe KW, Cartee GD, Weindruch R, Prolla TA. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and

retards aging parameters in mice. PLoS One. 2008 Jun 4;3(6):e2264.

92. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. Cell Metab. 2008 Aug;8(2):157-68.

93. Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, Chen HL, Beal MF, Gibson GE. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. Neurochem Int. 2009;54(2):111-8.

94. Wight RD, Tull CA, Deel MW, Stroope BL, Eubanks AG, Chavis JA, Drew PD, Hensley LL. Resveratrol effects on astrocyte function: relevance to neurodegenerative diseases. Biochem Biophys Res Commun. 2012;426(1):112-5.

95. Zhang F, Wang H, Wu Q, Lu Y, Nie J, Xie X, Shi J. Resveratrol Protects Cortical Neurons against Microglia-mediated Neuroinflammation. Phytother Res. 2013;27(3):344-9.

96. Kumar P, Padi SS, Naidu PS, Kumar A. Effect of resveratrol on 3-nitropropionic acid-induced biochemical and behavioural changes: possible neuroprotective mechanisms. Behav Pharmacol. 2006;17(5-6):485-92.

97. Sharma M, Gupta YK. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Life Sci.* 2002;71(21):2489-98.
98. Gupta R, Gupta LK, Mediratta PK, Bhattacharya SK. Effect of resveratrol on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Pharmacol Rep.* 2012;64(2):438-44.
99. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science.* 1997 Jan 10;275(5297):218-20.
100. Gentilli M, Mazoit JX, Bouaziz H, Fletcher D, Casper RF, Benhamou D, Savouret JF. Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carrageenan in the rat hind paw. *Life Sci.* 2001;68(11):1317-21.
101. Szewczuk LM, Forti L, Stivala LA, Penning TM. Resveratrol is a peroxidase-mediated inactivator of COX-1 but not COX-2: a mechanistic approach to the design of COX-1 selective agents. *J Biol Chem.* 2004 May 21;279(21):22727-37.
102. Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, Jang M, Pezzuto JM, Dannenberg AJ. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol

ester-treated human mammary epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 21875—21882

103. Csaki C, Keshishzadeh N, Fischer K, Shakibaei M. Regulation of inflammation signalling by resveratrol in human chondrocytes in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2008;75:677–687.
104. Byun HS, Song JK, Kim YR, Piao L, Won M, Park KA, Choi BL, Lee H, Hong JH, Park J, Seok JH, Lee YJ, Kang SW, Hur GM. Caspase-8 has an essential role in resveratrol-induced apoptosis of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:301–308.
105. Takayama K, Ishida K, Matsushita T, Fujita N, Hayashi S, Sasaki K, Tei K, Kubo S, Matsumoto T, Fujioka H, Kurosaka M, Kuroda R. SIRT1 regulation of apoptosis of human chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2731–2740.
106. Khalifé S, Zafarullah M. Molecular targets of natural health products in arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):102.
107. Lai CY, Yang JY, Rayalam S, Della-Fera MA, Ambati S, Lewis RD, Hamrick MW, Hartzell DL, Baile CA. Preventing bone loss and weight gain with combinations of vitamin D and phytochemicals. *J Med Food.* 2011;14(11):1352-62.

108. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(8):1177-85.
109. Hamadi N, Mansour A, Hassan MH, Khalifi-Touhami F, Badary O. Ameliorative effects of resveratrol on liver injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012;26(10):384-92.
110. Fan G, Tang JJ, Bhadauria M, Nirala SK, Dai F, Zhou B, Li Y, Liu ZL. Resveratrol ameliorates carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009;28(3):350-6.
111. Lee CW, Yen FL, Huang HW, Wu TH, Ko HH, Tzeng WS, Lin CC. Resveratrol nanoparticle system improves dissolution properties and enhances the hepatoprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory pathways. *J Agric Food Chem*. 2012;60(18):4662-71.
112. Bergman M, Levin GS, Bessler H, Djaldetti M, Salman H. Resveratrol affects the cross talk between immune and colon cancer cells. *Biomed Pharmacother*. 2013;67(1):43-7.
113. Polycarpou E, Meira LB, Carrington S, Tyrrell E, Modjtahedi H, Carew MA. Resveratrol 3-O-D-glucuronide and resveratrol 4_-O-D-glucuronide inhibit colon cancer cell growth: Evidence for a role of A3 adenosine receptors, cyclin D1 depletion, and G1 cell cycle arrest. *Mol Nutr Food Res*. 2013; 00, 1–10

114. Del Follo-Martinez A , Banerjee N, Li X, Safe S, Mertens-Talcott S. Resveratrol and Quercetin in Combination Have Anticancer Activity in Colon Cancer Cells and Repress Oncogenic microRNA-27a, *Nutrition and Cancer*. 2013;65(3), 494–504.
115. Aires V, Limagne E, Cotte AK, Latruffe N, Ghiringhelli F, Dominique Delmas D. Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. *Mol. Nutr. Food Res*. 2013; 00, 1–12.
116. Soyocak A, Coşan DT, Başaran A, Güneş HV, Değirmenci İ, Mutlu FŞ. Induction of apoptosis in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells by tannic acid and resveratrol *African Journal of Biotechnology*. 2013;12(12), 1431-1437.
117. Lin CY, Hsiao WC, Wrightb ED, Hsu CL, Lo YC, Hsu GSW, Kao CF. Resveratrol activates the histone H2B ubiquitin ligase,RNF20, in MD A-MB-231 breast cancer cells. *Journal of Functional Foods*. 2013;5:790 –800.
118. Gomez LS, Zancan P, Marcondes MC, Ramos-Santos L, Meyer-Fernandes JR, Sola-Penna M, Da Silva D. Resveratrol decreases breast cancer cell viability and glucose metabolism by inhibiting 6-phosphofructo-1-kinase. *Biochimie*. 2013;95:1336-1343.
119. Patties I, Kortmann RD, Glasow A. Inhibitory effects of epigenetic modulators and differentiation inducers on human

medulloblastoma cell lines. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32(1): 27.

120. Wang TT, Hudson TS, Wang TC, Remsberg CM, Davies NM, Takahashi Y, Kim YS, Seifried H, Vinyard BT, Perkins SN, Hursting SD. Differential effects of resveratrol on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Carcinogenesis.* 2008;29(10):2001-10.
121. Sheth S, Jajoo S, Kaur T, Mukherjea D, Sheehan K, et al. (2012) Resveratrol Reduces Prostate Cancer Growth and Metastasis by Inhibiting the Akt/MicroRNA-21 Pathway. *Cancer Research.* 2012; 7(12): e51655.
122. Díaz-Chávez J, Fonseca-Sánchez MA, Arechaga-Ocampo E, Flores-Pérez A, Palacios-Rodríguez Y, Domínguez-Gómez G, Marchat LA, Fuentes-Mera L, Mendoza-Hernández G, Gariglio P, López-Camarillo C. Proteomic Profiling Reveals That Resveratrol Inhibits HSP27 Expression and Sensitizes Breast Cancer Cells to Doxorubicin Therapy. *PLoS One.* 2013 May 27;8(5):e64378.
123. Osmond GW, Augustine CK, Zipfel PA, Padussis J, Tyler DS. Enhancing Melanoma Treatment with Resveratrol. *J Surg Res.* 2012; 172(1):109-15.
124. Chen MC, Chang WW, Kuan YD, Lin ST, Hsu HC, Lee CH. Resveratrol inhibits LPS-induced epithelial-mesenchymal transition in mouse melanoma model. *Innate Immun.* 2012;18(5):685-93.

125. Aziz MH, Reagan-Shaw S, Wu J, Longley BJ, Ahmad N. Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: relevance to human disease? *FASEB J*. 2005;19(9):1193-5.
126. Fukui M, Yamabe N, Zhu BT. Resveratrol attenuates the anticancer efficacy of paclitaxel in human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Eur J Cancer*. 2010;46(10):1882-91.
127. Castillo-Pichardo L, Cubano LA, Dharmawardhane S. Dietary grape polyphenol resveratrol increases mammary tumor growth and metastasis in immunocompromised mice. *BMC Complement Altern Med*. 2013;8;13:6.
128. Hao Y, Huang W, Liao M, Zhu Y, Liu H, Hao C, Liu G, Zhang G, Feng H, Ning X, Li H, Li Z. The inhibition of resveratrol to human skin squamous cell carcinoma A431 xenografts in nude mice. *Fitoterapia*. 2013;86:84-91.
129. Chen MC, Chang WW, Kuan YD, Lin ST, Hsu HC, Lee CH. Resveratrol inhibits LPS-induced epithelial-mesenchymal transition in mouse melanoma model. *Innate Immun*. 2012;18(5):685-93.
130. Lee KA, Lee YJ, Ban JO, Lee YJ, Lee SH, Cho MK, Nam HS, Hong JT, Shim JH. The flavonoid resveratrol suppresses growth of human malignant pleural mesothelioma cells through direct inhibition of specificity protein 1. *Int J Mol Med*. 2012;30(1):21-7.

131. Huderson AC, Myers JN, Niaz MS, Washington MK, Ramesh A. Chemoprevention of benzo(a)pyrene-induced colon polyps in ApcMin mice by resveratrol. *J Nutr Biochem.* 2013 ;24(4):713-24.
132. Osman AM, Al-Harthi SE, Alarabi OM, Elshal MF, Ramadan WS, Alaama MN, Al-Kreathy HM, Damanhoury ZA, Osman OH. Chemosensitizing and cardioprotective effects of resveratrol in doxorubicin- treated animals. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):52.
133. Lee HS, Ha AW, Kim WK. Effect of resveratrol on the metastasis of 4T1 mouse breast cancer cells in vitro and in vivo. *Nutr Res Pract.* 2012;6(4):294-300.
134. Harikumar KB, Kunnumakkara AB, Sethi G, Diagaradjane P, Anand P, Pandey MK, Gelovani J, Krishnan S, Guha S, Aggarwal BB. Resveratrol, a multitargeted agent, can enhance antitumor activity of gemcitabine in vitro and in orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 2010;127(2):257-68.
135. Boddicker RL, Whitley EM, Davis JE, Birt DF, Spurlock ME. Low-dose dietary resveratrol has differential effects on colorectal tumorigenesis in adiponectin knockout and wild-type mice. *Nutr Cancer.* 2011;63(8):1328-38.
136. Cui X, Jin Y, Hofseth AB, Pena E, Habiger J, Chumanovich A, Poudyal D, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, Singh UP, Hofseth LJ. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(4):549-59.

137. Osmond GW, Augustine CK, Zipfel PA, Padussis J, Tyler DS. Enhancing melanoma treatment with resveratrol. *J Surg Res.* 2012 ;172(1):109-15.
138. Lin HC, Chen YF, Hsu WH, Yang CW, Kao CH, Tsai TF. Resveratrol helps recovery from fatty liver and protects against hepatocellular carcinoma induced by hepatitis B virus X protein in a mouse model. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012 ;5(7):952-62.
139. Sengottuvelan M, Deeptha K, Nalini N. Influence of dietary resveratrol on early and late molecular markers of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Nutrition.* 2009 ;25(11-12):1169-76.
140. Sengottuvelan M, Deeptha K, Nalini N. Resveratrol ameliorates DNA damage, prooxidant and antioxidant imbalance in 1,2-dimethylhydrazine induced rat colon carcinogenesis. *Chem Biol Interact.* 2009;181(2):193-201.
141. Osmond GW, Masko EM, Tyler DS, Freedland SJ, Pizzo S. Invitro and invivo evaluation of resveratrol and 3,5-dihydroxy-4'-acetoxo-trans-stilbene in the treatment of human prostate carcinoma and melanoma. *J Surg Res.* 2013;179(1):e141-8.
142. Lin CJ, Lee CC, Shih YL, Lin TY, Wang SH, Lin YF, Shih CM. Resveratrol enhances the therapeutic effect of temozolomide against malignant glioma in vitro and in vivo by inhibiting autophagy. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(2):377-91.

143. Wang TT, Hudson TS, Wang TC, Remsberg CM, Davies NM, Takahashi Y, Kim YS, Seifried H, Vinyard BT, Perkins SN, Hursting SD. Differential effects of resveratrol on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Carcinogenesis*. 2008 Oct;29(10):2001-10.
144. Ganapathy, S.; Chen, Q.; Singh, K. P.; Shankar, S.; Srivastava, R. K Resveratrol enhances antitumor activity of TRAIL in prostate cancer xenografts through activation of FOXO transcription factor. *Carcinogenesis* vol.29 no.10 pp.2001–2010, 2008.
145. Chow HH, Garland LL, Hsu CH, Vining DR, Chew WM, Miller JA, Perloff M, Crowell JA, Alberts DS. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(9):1168-75.
146. Patel KR, Brown VA, Jones DJ, Britton RG, Hemingway D, Miller AS, West KP, Booth TD, Perloff M, Crowell JA, Brenner DE, Steward WP, Gescher AJ, Brown K. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res*. 2010;70(19):7392-9.
147. Ketan R. Patel, Victoria A. Brown, Donald J.L. Jones, et al. Clinical Pharmacology of Resveratrol and Its Metabolites in Colorectal Cancer Patients *Cancer Res* 2010;70,7392–7399.

148. Nguyen AV, Martinez M, Stamos MJ, Moyer MP, Planutis K, Hope C, Holcombe RF. Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Manag Res*. 2009;1:25–37.
149. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, Brown K, Steward WP, Gescher AJ. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases-safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Sep;4(9):1419–25.
150. Popat R, Plesner T, Davies F, Cook G, Cook M, Elliott P, Jacobson E, Gumbleton T, Oakervee H, Cavenagh J. A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):714–7.
151. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, Booth TD, Crowell JA, Perloff M, Gescher AJ, Steward WP, Brenner DE. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jun;16(6):1246–52.

152. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, Vasilinin G, Sen A, Schinas AM, Piccirilli G, Brown K, Steward WP, Gescher AJ, Brenner DE. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res.* 2010 Nov 15;70(22):9003-11.
153. Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B, Sauter ER. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer.* 2012;64(3):393-400. 10.
154. Kundu JK, Surh YJ Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives .National Research Laboratory of Molecular Carcinogenesis and Chemoprevention, College of Pharmacy, Seoul National University, Shillim-dong, Kwanak-gu, Seoul 151-742, Republic of Korea. 2008 Oct 8;269(2):243-61
155. Afaq F. A, Vagar A.M., Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* January 2003, Pages 28–37

10. EKLER

EK-1:Teşekkür

Tezimin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımını, desteğini ve arkadaşlığını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana araştırmacılığı öğreten, hayran olduğum değerli hocam ve danışmanım Fatma AKAR'a,

Fikirleriyle bana yol gösteren tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen en zor zamanlarında bana katkıda bulunan Uzm. Ecz.Biljana YAREN'e

Çalışmam süresince her zaman destekleriyle beni yalnız bırakmayan sabırları ve yardımlarıyla beni duygulandıran iş arkadaşlarım Uzm. Ecz.Bilgen BELDÜZ'e, Uzm. Ecz.Manolya KIVILCIM'a, Yrd. Doç.Gülçeri PEKER'e,

Çalışmam süresince desteğini hissettiğim arkadaşım dostum Ecz.Neşe BÜYÜKKÖK'e

Yıllar önce yüksek lisans programına başlamamda en büyük rolü olan ve şartlar gereği yarım bıraktığım bu programı tamamlamamda itici güç olan babam Rifat YAVUZ'a

Çalışmam süresince manevi desteğine neşeside katan annem Hamiyet YAVUZ'a

Hayatımda varlığı ile her zaman bana güven veren ve çalışmalarımda destek olan onunla kendimi şanslı hissettiğim eşim Orhan KARAHASANOĞLU'na,

Çalışmam süresince ağır nöbet temposu içinde bana yardımını esirgemeyen oğlum Hacettepe Kalp Damar Cerrahisi Bölümü araştırma görevlisi Dr.Onur KARAHASANOĞLU'na

Çalışmam süresince kendisine vakit ayıramadığım için büyük sabrı, fedakarlığı ve yardımları için küçük kızım Özlem KARAHASANOĞLU'na

Çok teşekkür ederim.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı :Hülya
Soyadı :KARAHASANOĞLU
Doğum Yeri ve Tarihi :Ankara, 06.11.1961

Eğitim:

Lisans : Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 1983
Lise : Çankırı Lisesi

Yabancı Dili : İngilizce