

Resveratrol ve Etkileri

Resveratrol and it's Effects

Dr. Aysun BAY KARABULUT^a

^aTıbbi Biyokimya AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
MALATYA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Aysun BAY KARABULUT
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD, MALATYA
aysunbay@hotmail.com

ÖZET Resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene) başlıca üzüm kabuğu olmak üzere yerfıstığı, ahududu, dut, erik ve bazı bitkilerde bulunmaktadır. Resveratrolün özellikle patojenlerin bitkilere saldırması, yaralanma veya ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma sonucunda bitkiler tarafından üretilen bir fitoaleksinin olduğu bilinmektedir. Bu maddenin aynı zamanda insanlarda da koruyucu olduğuna inanılmaktadır. Çünkü daha çok renkli üzümlerde bulunan resveratrol maddesinin antioksidant aktivitesi göstererek kılcal damarların tıkanmasını ve, apolipoprotein, lipid sentezinin modülasyonu ile kılcal damarlarda trombosit birikmesini engellediği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Resveratrol hücre yaşam süresini uzatan ilk moleküldür. Resveratrol'un sirtuin (SIRT2, insan SIRT1 homologu) aktivasyonu ile kalori kısıtlamasına yanıt olarak mantarlarda hücre yaşam süresini uzattığını çalışmalar göstermiştir. Resveratrol'un sirtuinleri aktive ettiği insan ve hayvan modellerinde yine çalışmalarla gösterilmiştir. Araştırmalara göre antioksidant ve antimutagen olarak yaşamayı geciktirme özelliğine sahip olan resveratrol, kanser oluşumuna doğru giden hücre değişimlerini bloke etmekte ve istenmeyen dokuların vücutta oluşmasını engellemektedir.

Anahtar Kelimeler: Resveratrol; sağlık

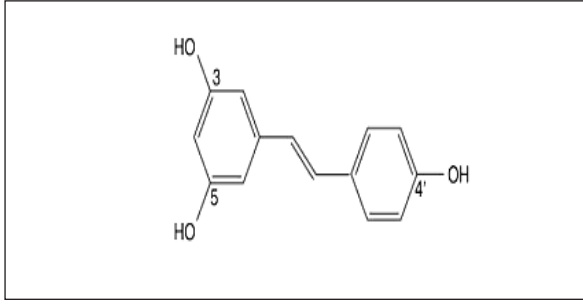
ABSTRACT Resveratrol is produced by plants (skin of the red grapes peanuts, raspberries, mulberries, blueberries, cranberries) in response to injury or fungal infection. It also protects plants from UV radiation and other harmful substances. Resveratrol is believed to provide similar protective benefits for humans. Because it has been in colored grapes with antioxidant activity, or ability to neutralize free radicals, may account for its cardioprotective effects. Resveratrol appears to promote healthy blood composition, circulation, and may also have anti-inflammatory properties. Resveratrol has been found to be the first molecule to delay the aging process across a vastly diverse array of organisms. Resveratrol appears to mimic the effects of calorie restriction. Resveratrol increases activity of the SIR2 gene, which has also been referred to as the "longevity gene" in yeast. As the study, resveratrol has an antioxidant, antimutagen, and longevity features. Resveratrol blocks carcinogenesis at many points in the development of cancer.

Key Words: Resveratrol; health

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S166-S169

SAĞLIKLI VE UZUN BİR YAŞAM İÇİN RESVERATROL

Son zamanlardaki araştırmalar, sebze ve meyvelerin kanser ve kardiyovasküler hastalıkları da kapsayan bir çok hastalığı önleyici ve yaşamı uzatması ile ilgili etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Tıbbın babası Hipokrat bundan 25 yüzyıl önce bile "yiyecekler ilacınız olsun ilaçlar yiyeceğiniz" olsun demiştir. Sağlıklı bir diyet ilaç gibidir.¹ Başlıca Üzüm ve ürünleri olmak üzere yerfıstığı, ahududu, dut,



ŞEKİL 1: Trans-resveratrolun kimyasal yapısı.

erik, böğürtlen ve diğer sebze ve meyvelerde de bulunabilen resveratrol maddesinin kökeni eski Hindistanda yaşam bilgisi anlamına gelen "Ayurveda"ya dayanmaktadır.¹ Polifenoller flavonoid ve nonflavonoid olmak üzere iki kısma ayrılır. Flavonoidler meyve ve sebzelerde en fazla bulunan polifenollerdir. Stilbenler az bir kısmı oluşturur. Doğal bir stilben olan resveratrol nonflavonoid olarak en çok bulunan biyolojik aktif fenollerdir.²

TARİHÇE

Üzümün, özellikle kabuğunda bulunan **resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene)** (Şekil 1) maddesi ile kansere karşı savaş açtığı 1940'lı yıllarda Japonya'da **Ko-jo-kon** olarak adlandırılan bitkilerle geleneksel Çin ve Japon tıbbında supuratif dermatit, deri hastalıkları ve mantar tedavisinde kullanılmıştır. Bu madde bitkiler tarafından stres, UV ışını, ve mantarlara karşı koruyucu mekanizma sırasında üretilen fitoaleksin gurubu bileşiklerden bir tanesidir. 1976 yılında üzümün kabuk ve dış kısmında daha çok bulunduğu tesbit edilmiştir.³

TANIMI VE SENTEZİ

Resveratrolün özellikle hayvan veya patojenlerin bitkilere saldırması, yaralanma veya ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma sonucunda bitkiler tarafından dayanıklılık mekanizmasının oluşturulması amacıyla üretilen bir bileşik olduğu bilinmektedir. Resveratrol maddesinin dut, yaban mersini ve yerfıstığının da içinde yer aldığı 70'in üzerinde bitki türünde bulunduğu saptanmıştır. Ancak en iyi kaynağının üzüm olduğu ve en yüksek oranda kırmızı ve siyah renkli üzümlerde bulunduğu tespit edilmiştir. 1 g taze üzüm kabuğunda 50-100 mikrogram resveratrol varken bu oran 1 litre kırmızı üzüm şirasında ise 1,5 ila 3 mg arasındadır. Bu maddenin aynı zamanda kolesterolün düşürülmesinde de etkili olduğu ve Akdeniz Tipi Diyetler ile kalp krizi riskini azaltabileceği bi-

linmektedir. Çünkü renkli üzümlerde bulunan resveratrol maddesinin antioksidan aktivitesi göstererek kılcal damarların tıkanmasını engellediği, apolipoprotein ve lipid sentezinin modülasyonu ile kılcal damarlarda trombosit birikmesini engellediği in vitro, ex vitro ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.^{2,4}

NERELERDE BULUNUR?

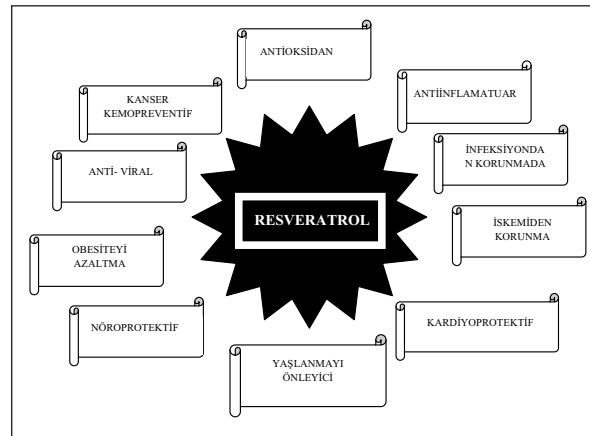
Resveratrol 70den fazla bitki çeşidinde tesbit edilmiştir. Üzüm, Yerfıstığı, böğürtlen, dut, yaban mersini, kızılıklık gibi bir çok meyvede ve bitkide tesbit edilmiştir. Nem oranı yüksek Karadeniz Bölgesi gibi bağcılık bölgelerinde yetiştirilmekte olan Avrupa üzüm çeşitlerinden (*Vitis vinifera* L.) renkli kabuklara sahip olanlarında ve Izabella gibi (*Vitis labrusca* L.) üzüm çeşitlerinde bol miktarda resveratrol maddesi bulunmaktadır. **Elazığ dünyaca meşhur Boğazkere ve Öküzgözü üzüm bağlarının bulunması ile önemli bir ilimizdir.** Malatya yöresinde Arapgir'den başka bir yerde yetişmeyen SİYAH KÖHNÜ ile AŞIK BEYAZI üzümü bulunmakta olup resveratrol açısından zengin kaynaklardır. Üzümden başka, yerfıstığı, ahududu, dut, erik, böğürtlen ve diğer sebze ve meyvelerde de bulmak mümkündür. Taze üzüm kabuğu her gramında 50-100 mg resveratrol içerirken şarapta bir litrede 0.2-0.7 mg bulunmaktadır.⁴

RESVERATROLUN ETKİLERİ

Resveratrolun antioksidan olduğu bilinmekte olup Şekil 2'de temel etkileri özetlenmiştir.

YAŞLANMAYI ÖNLEYİCİ ETKİ

Resveratrol yaşlanmayı geciktirici etkisi bir çok organizmada kanıtlanan ilk moleküldür. Yaşam uzatma çalı-



ŞEKİL 2: Resveratrolun etkileri.

maları, maya, solucan, meyve sineği, fare ve balıkta yapılmıştır. Resveratrolun DNA tamir geni olarak bilinen sirtuin 1'i aktive ettiği bilinmektedir. Resveratrolun; kalori kısıtlaması etkisi göstererek hücre yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Bundan başka resveratrolun yaşam süresini uzatmadaki etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz:

- Aerobik kapasiteyi artırmak,
- İnsülin duyarlılığını artırmak
- İnsülin like growth faktör (IGF-1)
- Mitokondri miktarının artması/enerji üretimi
- Motor fonksiyonunun düzelmesi
- Metabolik hastalıklara karşı koruma

Resveratrol'un sirtuin (SIRT2, insan SIRT1 homologu) aktivasyonu ile kalori kısıtlamasına yanıt olarak mantarlarda hücre yaşam süresini uzattığını çalışmalar göstermiştir. Resveratrol'un sirtuinleri aktive ettiği insan ve hayvan modellerinde yine çalışmalarla gösterilmiştir.⁵⁻⁹

ANTIÖKSİDAN ETKİ

Resveratrol serbest radikalleri ve diğer oksidanlar üzerine toplayıcı etkisi yüksektir. *In-vitro* olarak zayıf bir antioksidan olup *in vivo* güçlü bir antioksidandır. Bunun sebebi NO sentezi ve serbest radikal süpürücü etkisi olduğu bilinmektedir. İskemi- Reperfüzyonda kalp, beyin, ve böbrekte resveratrol NO sentezini indüklerken oksidatif stresi azaltmıştır. Resveratrolun O_2^- ve H_2O_2 'yi inhibe ettiği gözlenmiştir.^{1,10}

ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

Resveratrol'ün COX-2 transkripsiyonunu ve ornitine dekarboksilaz'ı inhibe ederek, kanser gelişimi/ilerlemesini azalttığı, rapor edilmiştir. Resveratrolun TNF α , IL1- β , COX-2, lipooksijenaz, matrix metalloproteinases veya adhezyon molekülü, NF-kappaB, 'yı inhibe ettiği gözlenmiştir.¹⁰

COX II İNHİBİSYONU

Resveratrolun siklooksijenaz (COX II) inhibisyonu yaparak kalp krizi ve diğer yan etkileri olan bazı ilaçların (vi-ox, celebrex, bextra, prozac, remicade vb.) yan etkilerini azaltma etkisi vardır.^{1,10}

ANTİVİRAL ETKİ

Resveratrolun Herpes Simplex I-II'yi inhibe etme etkisi vardır. Resveratrolun virusun hücre siklusunu S-G2-M fazında erteleyerek reaktivasyonunu inhibe ettiği göz-

lenmiştir. HSV 1 ile infekte olan ratlara resveratrolu topikal olarak %12.5-%25 infeksiyondan sonraki 1-6 saat içinde uygulanmasında cilt lezyonunu azalttığı gözlenmiştir. Herhangi bir yan etkide gözlenmemiştir.¹

ANTİKANSEROJEN ETKİ

Resveratrolun insan epitel hücrelerinde ribonukleotid reduktaz, DNA polimerazı inhibisyonu ile antilösemik, antiproliferatif ve proapoptotic (32Dp210 cells) etkileri gösterilmiştir. Meme, prostat, mide, pankreas ve tiroid kanserini önleme etkileri gösterilmiştir.¹¹

KEMOSENSİTASYON

Birçok kemoterapotik ajanın sadece tümör hücrelerine değil aynı zamanda normal hücrelere de zararlı etkisi olduğu bilinmektedir. Resveratrolün kemoterapotik ajanların oluşturduğu kemosensitivasyonu Bcl-2 inhibisyonuyla azalttığı bilinmektedir.¹

RADYOSENSİTİZASYON

Resveratrolun dokulara iyonize radyasyonun etkisini yüksek konsantrasyonda azaltma etkisi vardır. Resveratrolun tümör hücrelerini, iyonize radyasyona karşı koruyucu etkisi vardır.¹

KARDİOVASKÜLER KORUMA

LDL oksidasyonunu, trombositlerin kılcal damarlarda birikmesini engelleyerek kalp krizi riskini azaltmaktadır. Fransa'nın bazı bölgelerinde yaşayan insanların doymamış yağ oranı yüksek gıdalar almalarına ve plazma kolesterolün yüksek olmasına rağmen kalp krizinden ölenlerin oranının az olmasından resveratrol sorumlu tutulmuştur.^{1,11}

İSKEMİ-REPERFUZYONU AZALTMA ETKİSİ

Resveratrolun arithmi ve mortaliteyi azalttığı ventriküler taşikardia ve ventrikular fibrillationu azaltmaktadır. Nitrik Oksit ve LDH miktarını, rat aortik homojenatlarında NADPH Oksidaz aracılığıyla artırdığı, ve bu etkiyi eNOS protein ve mRNA aracılı artış ile gerçekleştirdiği görülmüştür.¹¹

ÇALIŞMALAR

Günümüz dünyasında doğal gıda kaynaklarının giderek bozulması, kirlilik ve diğer etmenler nedeniyle kanser dokularının oluşumu, gelişmesi ve artması ile ilgili olan tüm olaylar resveratrol maddesi ile engellenebilmektedir. Nitekim tümör aşılannmış farelere 18 hafta boyunca haftada 2 kez 1, 5, 10 veya 25 mikromol resveratrol veren araştırmacılar tümör sayısının kontrole göre sırasıyla

%50, %63, %63 ve %88 oranında azaldığını ortaya koymuşlardır. 1997 yılında Illinois Üniversitesinde yapılan bir araştırmada ise kanser aşılannmış farelerde resveratrol maddesinin lezyon gelişimini engellediği ve deride tümör oluşumunu azalttığı saptanmıştır.¹²⁻¹⁴

Resveratrol sayesinde düşük yoğunluktaki lipoproteinler (LDL) damarlarda birikmeden taşınabilmektedir. Nitekim Fransa'nın bazı bölgelerinde yaşayan insanların doymamış yağ oranı yüksek gıdalar almalarına ve plazmalarındaki kolesterolün yüksek olmasına rağmen kalp krizinden ölenlerin oranının son derece az olduğu belirtilmektedir. Bu durum "Fransız paradoksu" olarak adlandırılmıştır. Dr. Sinclair "100 bin yıldan beri beklenen keşif" olarak adlandırdığı bu paradoksla uzun yaşamın sırrını bir dereceye kadar açıklayabilmiştir.

Resveratrol ile ilgili çalışmalarımızda kolestaz yaptığımız¹⁵ ratlarda 10 mg/kg dozunda resveratrolun mide,¹⁶ karaciğer,¹⁷ ileum¹⁸ ve böbrekte¹⁹ hem biyokimyasal hemde histopatolojik olarak antioksidan aktiviteyi artırdığı ve oksidatif stresi azalttığı gözlemlenmiştir. Yine resveratrol ile yaptığımız bir başka çalışmada iskemi reperfüzyon hasarını oldukça iyi derecede hem histopatolojik hemde biyokimyasal açıdan azalttığını bulduk.

Antioksidan ve antitümör olarak yaşamayı geciktirme özelliğine sahip olan resveratrol, kanser oluşumuna doğru giden hücre değişimlerini bloke etmekte ve istenmeyen dokuların vücutta oluşmasını engellemektedir. Kanserden korunmak, kalbimizi korumak, genç ve güzel kalabilmek için mutlaka üzüm yemeli, şıra veya pekmezini sofralarımızdan eksik etmemeliyiz.

KAYNAKLAR

- Shishodia S, Aggrawal B, Resveratrol. A polyphenol for all season. In: Aggrawal B, Shishodia S, eds. Resveratrol in Health and Disease 1 st ed. Newyork: CRC, Taylor and Francis group; 2006. p.1-17.
- Mazza G. Anthocyanins in grapes and grape products. Crit Rev Food Sci Nutr 1995;35:341-71.
- Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. J Nutr 2002;132:257-60.
- Sovak M. Grape Extract, Resveratrol, and Its Analogs: A Review. J Med Food 2001;4:93-105.
- Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. FASEB J 2003;17:1975-85.
- Valenzano DR, Cellerino A. Resveratrol and the pharmacology of aging: a new vertebrate model to validate an old molecule. Cell Cycle 2006;5:1027-32.
- Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 2006;127:1109-22.
- 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;444:337-42.
- Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. Aging Cell 2006;5:97-108.
- de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. Mol Nutr Food Res 2005;49:405-30.
- Lastra CA, Villegas I, Martín AR. Resveratrol as an antioxidant. In: Aggrawal B, Shishodia S, eds. Resveratrol in Health and Disease. 1 st ed. Newyork: CRC, Taylor and Francis group; 2006. p.1-17.
- Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. Biochem Pharmacol 2006;72:1439-52.
- Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. The world of resveratrol. Adv Exp Med Biol. 2001;492:159-82.
- Wilson T. Whole foods, antioxidants and health. In:TK Basu, NJ Temple, M.L. Garg, eds. Antioxidants In Human Health.1st ed. Nairobi, Kenya: CAB Publ; 1999. p.141-50.
- Ara C, Kirimlioglu H, Karabulut AB, Coban S, Ay S, Harputluoglu M, et al. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in cholestasis. J Surg Res 2005;127:112-7.
- Kirimlioglu V, Ara C, Yilmaz M, Ozgor D, Isik B, Sogutlu G, et al. Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, protects gastric tissue against the oxidative stress in cholestatic rats. Dig Dis Sci 2006;51:298-302.
- Uguralp S, Mizrak B, Bay Karabulut A. Resveratrol reduces ischemia reperfusion injury after experimental testicular torsion. Eur J Pediatr Surg. 2005;15:114-9.
- Karabulut AB, Kirimlioglu V, Kirimlioglu H, Yilmaz S, Isik B, Isikgil O. Protective effects of resveratrol on spleen and ileum in rats subjected to ischemia-reperfusion. Transplant Proc 2006;38:375-7.
- Ara C, Karabulut AB, Kirimlioglu H, Coban S, Ugras M, Kirimlioglu V, et al. Protective effect of resveratrol against renal oxidative stress in cholestasis. Ren Fail. 2005;27:435-40.
- Sogutlu G, Karabulut AB, Ara C, Cinpolat O, Isik B, Piskin T, et al. The effect of resveratrol on surgery-induced peritoneal adhesions in an experimental model. Cell Biochem Funct 2007;25:217-20.