Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 45(3): 652-673, 2021
Doi: 10.33483/jfpau.903916

DERLEME MAKALE / REVIEW ARTICLE

RESVERATROLÜN BULUNDUĞU KAYNAKLAR VE TIBBİ ÖNEMİ

SOURCES OF RESVERATROL AND ITS MEDICINAL SIGNIFICANCE

Seren GÜNDOĞDU[1], Ümmügülsüm UÇAR[2], Ayşe KURUÜZÜM-UZ[1,*]

[1]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AbD., 06100 Ankara, Türkiye

[2]Gülsüm Eczanesi, Öğretmenler Mah. 2901. Sok. no: 19/A Tarsus/Mersin, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroksi-stilben) üzüm, asma, yer fıstığı, kızılcık, yaban mersini gibi birçok bitkisel kaynakta bulunan polifenolik bir bileşiktir. Resveratrol ile ilgili daha önceki araştırmalar kardiyovasküler sistemler, inflamasyon ve karsinogenez/kanser gelişimi ile ilgili farmakolojik etkileri üzerine odaklıyken son zamanlarda araştırmaların büyük çoğunluğu yaşlanma süreci, diyabet, alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklar üzerinde potansiyel etkileri keşfedilerek genişletilmiştir. Bu derleme kapsamında resveratrol hakkında genel bilgilerin, bulunduğu kaynakların ve özellikle son yıllarda üzerinde çalışılan biyolojik etkilerinin (in vitro, in vivo) derlenmesi amaçlanmıştır.*

Sonuç ve Tartışma: *Resveratrolün yapısal olarak trans- formu baskındır. Bitkilerde daha stabil ve oksidatif bozunmaya karşı dayanıklı olan glikozitleri halinde bulunmaktadır. Resveratrol eldesinde sıklıkla kullanılan Polygonum cuspidatum bitkisinin çeşitli ekstreleri, ticari önemi olan ürünlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Resveratrol başlıca antienflamatuvar, antioksidan, antikanser ve kardiyoprotektif etkilere sahip bir moleküldür. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda resveratrolün iyi absorbe edildiği, ilk geçiş etkisi nedeniyle sülfat ve glukuronit konjugatları şeklinde hızla metabolize edildiği ve idrarla elimine edildiği bildirilmiştir. Ayrıca resveratrolün iyi tolere edildiği ve belirgin bir toksisite göstermediği rapor edilmiştir. Gıda/nutrasötik veya ilaç şeklinde alınabilen resveratrolün insan sağlığı üzerine olan çeşitli etkilerinden faydalanmak amacıyla biyoyararlanımı göz önüne alındığında iyi formüle edilmiş resveratrol taşıyan tablet, kapsül, nanopartikül formülasyonlarının hazırlanması ve kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.*

Anahtar Kelimeler: *Antioksidan, kardiyoprotektif, nöroprotektif, resveratrol, tıbbi bitki*

ABSTRACT

Objective: *Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxy-stilbene) is a polyphenolic compound found in many plant sources such as grapes, vine, peanuts, cranberries, blueberries. While previous research on resveratrol has focused on its pharmacological effects on cardiovascular systems, inflammation, and carcinogenesis/cancer development, most of the research has recently been expanded by exploring its potential effects on the aging process, diabetes, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. Within the scope of this review, it is aimed*

* **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ayşe Kuruüzüm Uz
e-posta / e-mail: ayseuz@hacettepe.edu.tr, **Tel. / Phone:** 03123051089

Gönderilme / Submitted: 26.03.2021 **Kabul / Accepted:** 14.06.2021

to compile general information about resveratrol, its sources, and especially its biological effects (in vitro, in vivo) studied in recent years.

Result and Discussion: *Resveratrol is structurally dominated by the trans- form. It is found in plants as glycosides that are more stable and resistant to oxidative degradation. Various extracts of the Polygonum cuspidatum plant, which are frequently used in the production of resveratrol, have led to the emergence of commercially important products. Resveratrol is a molecule that has mainly anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, and cardioprotective effects. In pharmacokinetic studies, it has been reported that resveratrol is well absorbed, rapidly metabolized in the form of sulfate and glucuronide conjugates due to its first-pass effect, and eliminated in the urine. Besides, resveratrol has been reported to be well-tolerated and to show no apparent toxicity. Considering the bioavailability of resveratrol, which can be taken as food/nutraceutical or as a medicine, to benefit from the various effects on human health, it was concluded that tablet, capsule, and nanoparticle formulations containing well-formulated resveratrol should be prepared and used.*

Keywords: *Antioxidant, cardioprotective, medicinal plant, neuroprotective, resveratrol*

GİRİŞ

Fenolik madde gruplarından birisi olan stilbenler, bulundukları bitkide fitoaleksin olarak da görev yapan moleküllerdir. Fitoaleksinler, stres kökenli faktörlere karşı yanıt olarak sentezlenen düşük moleküler ağırlıklı sekonder metabolit gruplarıdır [1, 2]. Resveratrol (*trans-3,5,4'-trihidroksi-stilben*), 1940 yılında Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum* köklerinden ilk kez izole edilmiştir, daha sonra bu amaçla *Polygonum cuspidatum* kökleri kullanılmıştır [3]. Geleneksel Japon ve Çin tıbbında halk ilacı olarak kullanılan, "kojo-kon" adlı ilaç *Polygonum cuspidatum* köklerini içermekte ve damar tıkanıklığı, hipertansiyon, alerji ve cilt iltihabı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır [4]. Resveratrol adının, izolasyonunda kullanılan bitki kaynağı ve kimyasal yapısındaki hidroksil(-OH) grupları(-ol) kombinasyonundan ileri geldiği düşünülmektedir [5]. Resveratrol, 34 familyaya ait 100 bitki türünde bulunmuştur. Resveratrol içerdiği tespit edilen familyalardan; Vitaceae, Moraceae, Dipterocarpaceae, Myrtaceae, Fagaceae, Cyperaceae, Fabaceae, Pinaceae ve Liliaceae spermatofitler bölümüne aittir [6, 7].

Resveratrol doğada üzüm, yer fıstığı, asma, dut, yaban mersini, kızılcık gibi birçok kaynakta bulunan bir polifenolik antioksidandır. Bulunduğu başlıca besin kaynakları arasında: üzüm (*Vitis vinifera*), dut (*Morus rubra)*, yer fıstığı (*Arachis hypogaea*) ve uzun zamandır Japonya ve Çin'de kalp hastalığı ve inme için geleneksel bir bitkisel ilaç olarak kullanılan Japanese knotweed/Itadori çayı yaygın adlarıyla bilinen Japon madımağı (*Polygonum cuspidatum*) vardır [8, 9].

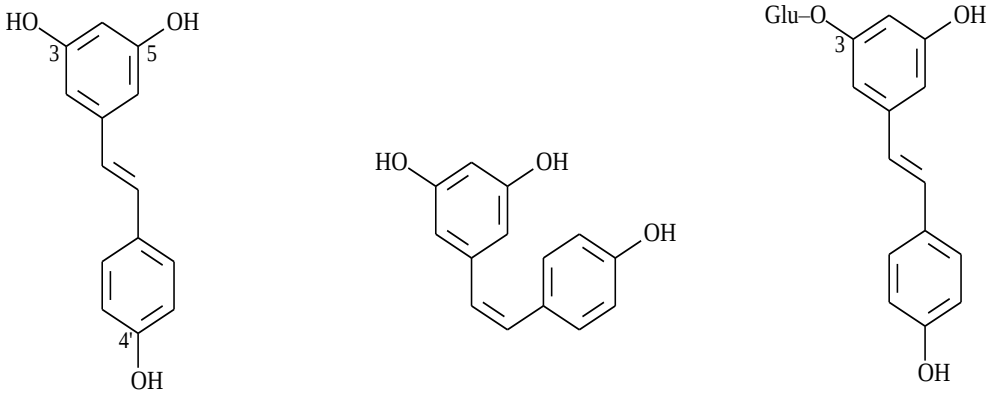
Resveratrol biyosentezinde ana enzim, bir *p*-kumaroil-KoA (4-kumaroil-KoA) ve üç malonil-CoA molekülünü yoğunlaştıran stilben sentazdır [10, 11]. Resveratrolün doğada, *trans*- ve *cis*-izomerleri vardır, çoğunlukla *trans*- formda bulunmaktadır [12, 13]. Bu durumun şaraplarda farklılık göstermesi ve *cis*- izomerin yüksek miktarlarda bulunması dikkat çeken bir durumdur [14, 15]. Şaraplarda görülen bu farklılığın, yapımı esnasında *trans*-resveratrolün izomerizasyonundan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir [16].

Resveratrol; antioksidatif, antienflamatuvar, antitümör, antiviral, antidiyabet, kardiyoprotektif, göz hastalıklarına karşı koruyucu, fitoöstrojen ve yaşam uzatıcı özellikleri nedeniyle birçok yönden tıbbi değeri olan, yaygın olarak incelenen fitokimyasallardan biridir [9, 17-21]. Özellikle koroner kalp hastalıkları üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve Fransız toplumunda yağ/kolesterol bakımından zengin besinlerin sıklıkla tüketilmesine rağmen koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin az görülmesinde, orta düzeyde şarap tüketimiyle resveratrol alımının etkisi olduğu düşünülmektedir (Fransız paradoksu) [22]. Son yıllarda resveratrol ile ilgili araştırmaların büyük çoğunluğu kanserde farklı yolaklarda gösterdiği etkiler üzerine yoğunlaşmıştır.

Bu çalışmada; resveratrol hakkında genel bilgiler verilmiş, tıbbi önemi ve bu alanda umut vadeden çalışmalar üzerinde durulmuştur.

Kimyasal Yapı

Resveratrol(*trans*-3,5,4'-trihidroksi-stilben;5-[(1E)-2-(4-Hidroksifenil)etenil]-1,3-benzenediol) etilen köprüsü ile bağlı iki aromatik halka ve üç hidroksil grubu içermektedir [23, 24]. Resveratrolün hem *cis*- hem de *trans*- izomerlerinin glikozit formları mevcuttur. Resveratrolün majör formu olarak bilinen glikozit *trans*-resveratrol-3-*O*-β-D glikozittir ve "piseit veya polidatin" olarak da adlandırılmaktadır (Şekil 1) [23, 25].



***trans*-Resveratrol** ***cis*-Resveratrol** ***trans*-Resveratrol-3-*O*-ß-D-glukozit (Piseit, Polidatin)**

Şekil 1. *Trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol ve piseit formülü [26]

Resveratrolün dimer, trimer ve tetramer yapısındaki farklı stilben bileşikleri bulunmaktadır. Üzümdeki majör oligomer ε-viniferin, resveratrol dehidrodimeridir. Asmada ε-viniferinden türetilen dimerler (ampelopsin B, D ve F ve palidol), trimerler (α-viniferin) ve tetramerler (β-viniferin ve umutafenoller) dahil olmak üzere çeşitli resveratrol oligomerleri tanımlanmıştır [27].

Resveratrolün *trans*- ve *cis*- formlarının aglikon ve glikozit konsantrasyonlarının birçok değişkene (mantar, UV radyasyon, kimyasal etkenler) bağlı olduğu gösterilmiştir [28]. Farmakokinetik

çalışmalarda resveratrolün ağız yoluyla alındıktan hemen sonra sindirildiği ve özellikle glukuronit konjugatı halinde hızla kana karıştığı bildirilmiştir. Ayrıca resveratrolün glikozillenmiş formunun daha stabil ve oksidatif bozunmaya karşı daha dayanıklı olduğu, insan gastrointestinal sisteminden absorbe olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [29, 30]. Chukwumah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; haşlanmış ve kavrulmuş yer fıstığının *in vitro* sindirilmesi ile hazırlanan misellerindeki *trans*-resveratrol'ün insan kolon epitelyal hücresi Caco-2'deki absorpsiyonu ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda kavrulmuş yer fıstığından elde edilen resveratrolün haşlanmış yer fıstığındaki resveratrolden daha iyi absorbe edildiği gözlemiştir [31]. Resveratrolün antioksidan özelliği, hidroksil gruplarının stilben iskeleti üzerinde konumlandırılmış olmasından kaynaklanır. Resveratrol türevli dimerler rezorsinol yapısına sahiptir ve antioksidan, nöroprotektif, anti-HIV [32], anti-tirozinaz ve sitotoksik aktivite gösteren oksidatif bağlanma ile oluşurlar [33].

Resveratrolün Farmakokinetiği ve Toksisitesi

Resveratrolün farmakokinetiğine dair yapılan *in vitro*/*in vivo* çalışmalarda; uygulanan doz ile birlikte dozaj formunun, uygulama yolunun ve diyetin resveratrol absorpsiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Resveratrol, oral uygulamayı takiben gastrointestinal sistem tarafından hızla absorbe edilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) yüksek doz ve düşük dozda sırasıyla 30 dk ve 1,5-2 saat içerisinde ulaşmaktadır [34]. Resveratrolün *ex vivo* perkütan absorpsiyonunun ölçüldüğü bir çalışmada, 20 mg resveratrol içeren, sürekli salım sağlayan emülsiyon formda kremin uygulanması ile 24 saatin sonunda 12,53 mg resveratrolün plazmaya geçtiği gözlenmiştir [35]. Resveratrolün dağılımı tam olarak karakterize edilememiş olsa da yapılan *in vivo* çalışmalarda daha çok karaciğer, beyin, bağırsak ve adipoz dokularda yoğunlaştığı bildirilmiştir [36]. Resveratrolün metabolizasyonu ile ilgili genel görüş; oral uygulama sonrasında enterositlerin ve hepatositlerin başlıca metabolize edici hücreler olduğu yönündedir. Resveratrolün bu hücrelerde ilk geçiş etkisine uğrayarak glukuronidasyona uğradığı bilinmektedir [37]. Resveratrolün biyotransformasyonunda Faz II metabolik enzimlerin ve bağırsak mikrobiyotasının kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Özelikle UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) ailesi, resveratrol metabolizmasında etkin rol almaktadır. Resveratrol-3-*O*-glukuronit ve resveratrol-*O*-glukuronit, resveratrolün ana glukuronitleri olarak; resveratrol-3-*O*-sülfat, resveratrol-*O*-sülfat ve resveratrol-3-*O*-disülfat ise resveratrolün ana sülfatları olarak rapor edilmiştir [38]. Resveratrol ve metabolitleri esas olarak idrarla elimine edilirler. Özellikle resveratrol formunun eliminasyonu etkilediği, mikro partikül ve nanokapsül formuna getirilmiş resveratrolün standart formdan daha yavaş elimine edildiği bildirilmiştir [34]. Crowell ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı toksisite çalışmasında; 0,3, 1 ve 3 g/kg/gün *trans*-resveratrol 4 hafta boyunca uygulanmıştır (bu miktarlar sırasıyla 70 kg'lık insanda 21, 70, ve 210 g/gün *trans*-resveratrol uygulanmasına tekabül etmektedir.). En yüksek doz alan 40 sıçandan yalnızca ikisi resveratrol tedavisine bağlı olarak ölmüştür. Yan etkilerin çoğu yüksek doz kaynaklı ve nefrotoksisiteye bağlı olarak görülmüştür. Resveratrolün 0,3 g/kg/gün

olarak uygulandığı hayvanların karaciğerinde herhangi bir histolojik değişiklik görülmemiştir [39]. Williams ve arkadaşları tarafından *in vivo* olarak resveratrolün düşük ve 750 mg/kg/gün'e kadar yüksek dozları fare ve tavşanlar üzerine 3 ay boyunca uygulanmıştır. Çalışmalar sonucunda araştırmacılar tarafından, resveratrolün iyi tolere edildiği ve toksik etki göstermediği, erkek ya da dişilerin üreme kapasitesi ve embriyofetal özellikler üzerinde toksik etki göstermediği saptanmıştır [40].

Resveratrol İçeren Bitkisel Kaynaklar

Resveratrolün içinde bulunduğu kaynaklar arasında üzüm, asma, yer fıstığı, yaban mersini, böğürtlen, çilek, antep fıstığı, kızılcık ve mor üzüm suyu gibi önemli sayıda besinlerin başta geldiği bildirilmiştir [7, 23]. Asma diğer bitki türleri ile karşılaştırıldığında; yüksek resveratrol kapasitesi ve taze veya işlenmiş ürünlerinin (şarap, sirke, kuru üzüm, pekmez vb.) yaygın tüketimi nedeni ile önem kazanmaktadır. Resveratrolün, özellikle renkli üzüm çeşitlerinin kabuklarında yüksek miktarda bulunduğu kayıtlıdır (0,30-14,10 mg/g *yaş*; 9,30-78,50 mg/g *kuru* ağırlık) [41]. Üzüm içeriğindeki resveratrol miktarının, üzümün çeşidine ve coğrafik kökenine bağlı olarak farklılık gösterdiği, mantar enfeksiyonu ve UV radyasyona maruz kalma durumlarında arttığı bilinmektedir. Kırmızı şarap içerisindeki resveratrolün majör formu olan *trans*- izomerin konsantrasyonu 0,1-15 mg/L arasında değişmektedir [28]. Fıstıkta bulunan resveratrol içeriği şarap ile karşılaştırıldığında fıstığın şarapta bulunan miktarın yarısı kadar resveratrol içerdiği bulunmuştur. Böğürtlenin resveratrol içeriği yaban mersiniyle karşılaştırıldığında ise böğürtlenin yaban mersininde bulunan miktarın iki katı resveratrol içerdiği gösterilmiştir. Isının kararlı olmadığı durumlarda, pişirme ya da diğer termal uygulamalar resveratrol içeren meyveler üzerine uygulandığında resveratrol içeriklerinin azaldığı görülmüştür [29]. Amerika'da en çok satılan 19 farklı çikolata çeşidinin *trans*-resveratrol içeriğini tayin eden Hurst ve arkadaşları, kakao içeren ürünlerin ve çikolata ürünlenin diyette en yüksek toplam *trans*-resveratrol seviyesine sahip olan gıdalarda kırmızı şaraplar ve üzüm suyundan sonra ikinci sırada yer alacağını belirtmişlerdir [42]. Resveratrol içeren başlıca besin, bitki kaynakları ve *trans*-resveratrol düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1'de yer alan bitkilerin yanı sıra *Archontophoenix alexandrae, Bauhinia racemosa, Belamcanda chinensis, Exbucklandia populnea, Fallopia multiflora, Gnetum parvifolium, Rumex japonicus, Smilax* sp., *Syzygium jambos* ve *Veratrum nigrum* türlerinin de düşük konsantrasyonlarda resveratrol içerdiği bildirilmiştir [7].

Resveratrolün Tıbbi Önemi

Günümüzde resveratrole olan ilgi büyük oranda artmıştır. Resveratrolün birçok hastalığın temelinde rol oynayan antioksidan ve antienflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Kanser, kalp hastalıkları, diyabet, obezite ve yaşlanmaya bağlı göz hastalıkları gibi kronik hastalıkların profilaksisinde/tedavisindeki potansiyel önemi *in vitro* ve *in vivo* olarak kanıtlamıştır [23, 63-65]. Yapılan metabolizma çalışmalarında iyi absorbe edildiği ve ilk geçiş etkisi nedeniyle hızla metabolize

olduğu bildirilmiştir [29]. Ayrıca resveratrolün iyi tolere edildiği ve belirgin bir toksik etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında özellikle resveratrolün kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkisi dikkat çekmektedir.

Tablo 1. Resveratrol içeren kaynaklar

Latince Bitki Adı-Familya/Türkçe Adı	***Trans*-Resveratrol Konsantrasyonu µg/g**	**Kaynak**
Polygonum cuspidatum Polygonaceae (Japon madımağı)	523,0 68,0 µg/mL(Itadori çayı)	[9]
Morus rubra Moraceae (Dut)	50,61 (*kuru* ağırlık)	[43]
Arachis hypogaea Fabaceae (Yer fıstığı)	5,10 (haşlanmış); 0,01-1,92 (taze) 0,27-0,75 (ezmesi); 0,06 (kavrulmuş)	[9, 44-46]
Vitis vinifera Vitaceae (Üzüm)	0,16-3,54 1,35-15,47 mg/kg (siyah üzüm kabuğu)	[9, 47, 48]
Phoenix dactylifera Arecaceae (Hurma)	3,0	[49]
Solanum lycopersicum Solanaceae (Domates)	0,2-2,1	[49]
Pistacia vera Anacardiaceae (Antep fıstığı)	0,09-1,67	[46]
Vaccinium myrtillus Ericaceae (Yaban mersini)	0,8 0,93 nmol/g (taze suyu)	[50-52]
***Fragaria* L.** Rosaceae (Çilek)	0,2	[49]
***Paeonia* sp.** Ranunculaceae (Şakayık)	0,02-0,87	[7]
Ananas comosus Bromeliaceae (Ananas)	0,01	[7]
	mg/kg	
Humulus lupulus Cannabaceae (Şerbetçi otu)	0,5-1,0	[53, 54]
Bitter çikolata	0,4	[55]
	mg/L	
Kırmızı şarap	0,10-14,32	[56-59]
Beyaz şarap	0,03-2,58	[57, 59, 60]
Kırmızı üzüm suyu	0,09-1,09	[25, 61,62]
Beyaz üzüm suyu	0,03-0,19	[25]

Antioksidan Etki

Resveratrolün antioksidan rolü üç farklı mekanizma ile açıklanmıştır: koenzim Q ile yarışma ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşum yerinde oksidatif zincir kompleksini azaltması, mitokondride oluşan süperoksit radikalini yakalama ve fenton reaksiyon ürünleri ile indüklenen lipit

peroksidasyonunun inhibisyonu. Birçok çalışmada resveratrolün hem süperoksit hem de hidroksil radikali yakalama kapasitesinin olduğu belirtilmiştir [66]. Resveratrolün hidroksil, süperoksit, metal/enzimatik kökenli ve hücresel olarak üretilen radikalleri içeren çeşitli sistemler üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; bu radikaller üzerinde oldukça etkili olması yanında ROS üreten hücrelerde antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; resveratrolün, hücre zarında meydana gelen lipit peroksidasyonuna ve ROS'un yol açtığı DNA hasarına karşı koruyucu bir etkinliğe sahip olduğu ayrıca hücrelerin metal kökenli radikallere maruziyetinden sonra nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolu üzerinde inhibitör etki sergilediği sonucuna varılmıştır [67]. Vücudumuzdaki prooksidan-antioksidan dengesi, sağlıklı bir yaşam sürdürebilmemiz adına büyük önem taşımaktadır. Organizmadaki serbest radikallerin meydana gelişindeki artış ve/veya antioksidan sistemdeki bozukluklar sonucu oksidatif stres gelişmektedir [68]. Resveratrolün pro-oksidatif genleri (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve miyeloperoksidaz gibi) baskılayarak ve süperoksit dismutaz (SOD), tiyoredoksin redüktaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), hem oksijenaz ve katalaz dahil olmak üzere antioksidan enzimleri ya da substratlarını indükleyerek ROS oluşumunu inhibe ettiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ek olarak artan yağda çözünürlüğünabsorpsiyonu attırdığı çalışmalar göz önüne alınarak, resveratrol, tirozol ve bunların asetillenmiş türevlerinin *in vitro* antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Kimyasal olarak sentezlenen asetillenmiş türevler, DPPH radikallerini temizleme, enzimatik olmayan linoleik asit peroksidasyonunu inhibe etme, bakır iyonları varlığında insan serum oksidasyonunu inhibe etme ve lipoksijenaz aktivitesini inhibe etme yetenekleri bakımından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; resveratrolün tirozolden daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği, asetilasyon ile artan lipofilikliğin, enzimatik olmayan lipit peroksidasyon deneylerinde fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir [69].

Antienflamatuvar Etki

Resveratrolün uzun dönemde mide hasarı oluşturabilen aspirin yerine kronik enflamasyonun geçerli tedavilerinde kullanılabilecek bir alternatif olabileceği belirtilmiştir [26]. Cui ve arkadaşları tarafından yapılan bir deneyde resveratrolün, dekstran sülfat sodyum (DSS) fare kolit modelinde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) gibi enflamasyon belirteçlerini önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir [18, 70]. DSS ile indüklenen kolit modeli kullanılarak yapılan benzer bir çalışmada da resveratrol desteğinin interlökin-1 beta (IL-1b), IL-10, prostaglandin E sentazları-1 (PGES-1), TNF-α, iNOS ve COX-2, p38 MAPK (mitojenle aktifleştirilen protein kinazlar) sinyal yolunun aşağı regülasyonu yoluyla kronik kolon enflamasyonunu azalttığı tespit edilmiştir [63]. Ayrıca Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir *in vitro* çalışmada, güçlü antienflamatuvar aktiviteye sahip biyoaktif bir flavonoit olan apigeninin (50 mg/kg) ile resveratrolün (25 mg/kg) aynı anda uygulanmasının, farelerde karragenan kaynaklı enflamasyonun neden olduğu pençe ödemini %23,81-61,20 oranında azalttığı ve apigeninin plazma konsantrasyonunda önemli bir

artış gözlendiği (452,996 ± 155,857 ng/mL'den 1084,600 ± 243,508 ng/mL'ye) bildirilmiştir. Bu bulgular resveratrolün, apigeninin antienflamatuvar aktivitesini güçlendirmede sinerjistik etki sağlayabileceğini göstermiştir [71].

Ateroprotektif ve Kardiyoprotektif Etki

Resveratrolün ateroprotektif ve kardiyoprotektif etkisi ile ilgili çok fazla *in vivo* ve *in vitro* bilimsel araştırma bulunmaktadır. *In vivo* çalışmalarda resveratrolün izole sıçan kalplerinde iskemi/reperfüzyon'a karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. İskemik sonuçların alınmasından önce organın 10 μM resveratrol ile 10-15 dk perfüzyona uğratılması ile kan basıncının ve aortik akışın düzenlendiği, malondialdehit konsantrasyonunun ve enfarkt boyutunun azaltıldığı gösterilmiştir [72]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda resveratrol bakımından zengin Akdeniz diyetinin, kardiyovasküler hastalık riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Resveratrolün nitrik oksit (NO) modülasyonuyla, vazodilatasyona ve endotelyal disfonksiyonda azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Resveratrol tarafından kardiyoprotektif etki mekanizmaları 5'-adenozin monofosfat-aktive edilmiş protein kinaz- aracılı NO artışı, tetrahidrobiopterin seviyesinde artışla endotelyal NO sentez artışı ve vasküler oksidatif streste azalma şeklinde gösterilmiştir [73].

Kolesterol ve Trigliserid Seviyeleri Üzerine Etki

Yapılan bir *in vivo* çalışmada, hiperlipidemi geliştirmek üzere subkütan enjeksiyonla AH109A sıçan asit hepotoma hücre hattı yerleştirilmiş olan Donryu sıçanlarına 20 gün boyunca oral yoldan 10-50 ppm resveratrol verilmiştir. Resveratrolün, AH109A hücre hattında proliferasyonu ve metastazı engellediği bildirilmiştir. Ayrıca resveratrolün doza bağımlı olarak serum trigliserit, çok düşük dansiteli lipoprotein ile düşük dansiteli lipoprotein (VLDL+LDL), kolesterol seviyelerini baskıladığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda resveratrolün hipokolesterolemik etkisi, kısmen nötral sterollerin ve safra asitlerinin dışkıya boşalmasını azaltmasına bağlanmıştır [74]. Resveratrolün, total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerde bulunan kolesterolü (LDL-C) düşürmede kısmen sorumlu olduğu ve ateroskleroz gelişim mekanizmasından sorumlu tutulan LDL oksidasyonunu (bu bileşiğin antioksidan özelliği sayesinde) engellediği konusunda pek çok çalışma vardır [41]. Wang ve arkadaşlarının yüksek kolesterollü (%1,5) diyetle beslenen tavşanlarda yaptığı *in vivo* bir çalışmada, resveratrolün (3 mg/kg/gün) aterosklerotik plakların oluşumunu azalttığı ve akış aracılı dilatasyonu restore ettiği gösterilmiştir [75].

Kanser Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etki

Resveratrolün, hücre döngüsünün durdurulmasını ve apoptoz aracılı hücre ölümünü indükleyerek karsinogenezisin üç ana basamağı olan; başlangıç, çoğalma ve metastaz ile ilişkili hücresel olayları inhibe ettiği bilinmektedir [78]. *In vitro* ortamda çeşitli kanser hücreleri üzerinde büyümeyi

inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Bunlar arasında kolon [77], prostat [78, 79] meme [80], lenfoma ve lösemi [81] kanser hücreleri bulunmaktadır [82].

İmmün Sistem Üzerine Etki

Tip I diyabet, aktive edilmiş T lenfositlerin ve monositlerin pankreastaki Langerhans adacıklarına infiltrasyonu ile karakterizedir ve insülin üreten β hücrelerinin iltihaplanması ve akabinde yıkımı ile sonuçlanır. Non-obez diyabetik farelerin izlendiği bir çalışmada; diyet sonrası kontrol grubu %71 diyabetli seyrederken, diyabet insidansının %1'lik liyofilize üzüm tozu ile beslenen farelerde %33'e indirgendiği ve bu farelerden alınan splenositlerin (dalak sinuslarında yerleşik mononükleer makrofaj hücrelerin), lipopolisakkarit (LPS) stimülasyonundan sonra nispeten daha düşük TNF-α üretimine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmanın sonucuna göre resveratrolün, otoimmün diyabetin başlangıcını ve patogenezini azaltmada potansiyel etkili olduğu düşünülmüştür [70]. Araştırmacıların resveratrol ve türevleri üzerine yönelen ilgisi bu moleküllerin yer aldığı çok sayıda patenti de beraberinde getirmiştir. Bu patentlerin arasında, hücresel bağışıklık hücrelerinin doza bağlı olarak (düşük dozlarda immün sistemi uyarıcı etki ve daha yüksek dozlarda immünosupresif etki) resveratrol ve türevleri ile modüle edilebileceğine işaret eden bilgiler yer almaktadır. Bu çalışmalar umut vermekle birlikte, fitokimyasalların otoimmün bozukluklarda kullanılabilmesi konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır [83].

Antiviral Etki

Resveratrol üzerinde *in vitro* ve *in vivo* antiviral aktivite çalışmaların yapıldığı önemli bir polifenolik bileşiktir. Antiviral etkileri; viral replikasyon, protein sentezi, gen ekspresyonu ve nükleik asit sentezinin inhibisyonları ile ilişkilidir. İnfluenza virüsü enfeksiyonunda, resveratrolün MDCK hücrelerinde viral ribonükleoproteinlerin nükleer-sitoplazmik translokasyonunu aktif olarak bloke ettiği, böylece protein kinaz C ile ilişkili yolların inhibisyonu ile ilgili geç viral proteinlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [84].

Resveratrol'ün MERS ile enfekte Vero E6 hücrelerinde, MERS-CoV enfeksiyonunu ve enfeksiyondan sonraki uzun süreli hücresel hayatta kalmayı önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilen bir çalışmada resveratrol tedavisinden sonra MERS-CoV replikasyonu için gerekli olan nükleokapsid (N) proteinin ekspresyonunu da azalttığı gözlenmiştir [20].

Antidiyabetik Etki

Resveratrolün diyabet üzerindeki etkileri genel olarak kan şekerini düşürmesine ve pankreastaki insülin salınımının gerçekleştiği beta (β) hücrelerini korumasına atfedilmektedir [85]. Do ve arkadaşları, resveratrol (% 0,02 w/w) ile beslenen C57BL/KsJ-db/db fareleri kullanılarak 6 haftalık bir çalışma yapmıştır ve resveratrol ile tedavinin, antidiyabetik bir ilaç olan rosiglitazon benzeri bir hipoglisemik etki göstererek açlık kan şekerini ve hemoglobin A1c (HbA1c)'yi önemli ölçüde azalttığını

gözlemlemişlerdir. Ayrıca resveratrolün, hepatik glikolitik gen ekspresyonunu, fosfoenolpiruvat karboksikinazı (PEPCK) ve glukoz 6-fosfat (G6P) ekspresyonunu etkili bir şekilde bastırdığını, piruvat kinazı (PK) ve karaciğerde glikojen sentezini azaltmaya yol açan, sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1c'yi (SREBP1c) artırdığını ifade etmişlerdir [86]. Resveratrolün düşük biyoyararlanımını iyileştirildiği ve pankreatik β TC hücre hattındaki antidiyabetik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; lipit bazlı, veziküler olmayan yeni ilaç taşıyıcı sistemlerinden nanokohleatlar kullanılmıştır. Bu çalışmadaki resveratrol yüklü nanokohleatlarla, streptozosin ile indüklenen diyabetik hücrelerde insülin sekresyonunun %85'e kadar çıktığı ve glukoz konsantrasyonun 317 mg/dL'den 207,7 mg/dL'ye düştüğü kaydedilmiştir [85]. Resveratrol ve kersetinin, diyabet ve komplikasyonları üzerine olan olumlu etkilerinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada ise: resveratrol (10 mg/kg) ve kersetin (30 mg/kg) kombinasyonunun, streptozotosin (50 mg/kg) ile indüklenmiş diyabetik Sprague-Dawley sıçanları üzerindeki antidiyabetik etkisi araştırılmıştır. Bu kombinasyonun diyabetik sıçanlarda hipoglisemik etki gösterdiği ve serum lipit (LDL ve VLDL gibi) seviyelerini düşürerek diyabetik komplikasyonlara bağlı gelişen dislipideminin kontrolünde faydalı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [87].

Nöroprotektif Etki

Alzheimer Üzerine Etki

Resveratrolün akut nöroprotektif etkileri, birçok nörodejenerasyon modeli üzerinde *in vitro* ve *in vivo* olarak tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada, uzun dönem resveratrol diyet takviyesi uygulaması ile farelerin davranışları, nörokimyasal ve serebrovasküler seviyeleri üzerinde gözlem yapılarak, nöroprotektif etkisi incelenmiştir. Çalışmalarda resveratrolün, yaşlanan farelerin bilişsel fonksiyonlarını korumada etkili olduğu gösterilmiştir [88]. Astrositlerin (Glia hücresi), sinir sisteminde en fonksiyonel gruplardan biri olup glutamaterjik metabolizma, iletim, sinaptik plastisit ve nöron koruma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Resveratrolün özellikleri ve beyinsel değişikliklere yol açan önemli astroglial parametrelerindeki oksidatif hasara karşı oluşturduğu cevaplar üzerinde durulan bir çalışmada, bu cevaplara örnek olarak glutamat alımını, glutamin sentez aktivitesini ve glutatyon içeriğini etkilemesi gösterilmiştir. Resveratrolün astrositler ve etkileri üzerinden nöron koruyucu etkisinin olduğu düşünülmüş ve bununla birlikte Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklarda da bu sayede etkili olabileceği düşünülmüştür [89]. Kültür ortamına uygulanan resveratrolün, nöronların tip ve çeşitliliğini strese bağlı ölümlerden koruduğu gösterilmiştir. Yine diyetle alınan resveratrolün farelerde akut ve kronik strese bağlı nöronal hasar ve ölümü iyi yönde düzelttiği gösterilmiştir. Birçok deneysel veride resveratrolün oksidatif hasar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir [90].

Amiloid plakların hücre dışı birikimi Alzheimer hastalığı gelişiminde erken patolojik lezyon olarak tanımlanmaktadır. Alzheimer hastalığı için resveratrolün yararlı etkileri, β amiloid plağının azaltılmasının yanı sıra mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmesi, ROS aktivitesini artırması ve SIRT1 yolunu aktive ederek nöronal hücre sağ kalımını arttırması sonucu ortaya çıkmıştır [91].

Parkinson Üzerine Etki

Parkinson hastalığında oksidatif stresin dopaminerjik nöronların apoptik ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Yapılan *in vitro* bir çalışmada; resveratrolün sıçan PC12 hücrelerinde mRNA seviyelerini, Bax ve Bcl-2 genlerinin protein ekspresyonunu modüle ettiği gözlenmiştir. Ayrıca resveratrolün kullanılmasıyla dopaminerjik nöronlar üzerinde oksidatif stres oluşturan Parkinson toksini metil fenil piridin (MPP)'in üzerinde iyileştirici etki gözlenmiştir [92].

Fitoöstrojen Etki

Resveratrolün fitoöstrojen yapılarla benzerlik göstermesi nedeniyle, yüksek dozlarda meme kanserine karşı sitotoksik özellik gösterdiği bulunmuştur. Bowers ve arkadaşları tarafından, resveratrolün alfa (α) ve β-östrojen reseptörlerinde agonist ve antagonist aktivite oluşturduğu gösterilmiştir [93]. Bu bilgilerin ışığında, resveratrol ve östradiol kombinasyonunun tedavide östrojen reseptörü (ER) pozitif hücre hattı MCF-7 ve ER negatif hücre hattı MDA-MB-468 üzerinde yapılan bir çalışmada; 10 μmol/L konsantrasyonda resveratrolün meme kanserindeki MCF-7 hücrelerinde 1 nmol/L östrodiolün uyardığı hücre büyümesini otokrin büyüme modülatörlerinin ekspresyonunu değiştirerek inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda ER negatif olan meme kanseri hücre hattı MDA-MB-468 üzerinde de hücre proliferasyonunu alternatif bir mekanizma ile otokrin büyüme modülatörlerini ve reseptörlerini etkileyerek inhibe ettiği bulunmuştur [94]. Yapılan bir *in vivo* çalışmada; yumurtalıkları sağlam dişi sıçanlarda, resveratrol tüketimi sonucu vücut ağırlığında azalma, östrojen siklusunda bozulma ve yumurtalık hipertrofisinde uyarılma meydana gelmiştir. Overektomi yapılan dişi sıçanlarda, resveratrol (10-1000 μg)enjeksiyonu sonucu 17B-östradiolbenzoat (EB)'da olduğu gibi davranışsal kaynaklı tepkiler, onu izleyen östrojen duyarlılığı ve sosyoseksüel davranış görülmemiştir. Mevcut *in vitro* çalışmalar, son *in vitro* bulgularda yer alan; resveratrolün diğer fitoöstrojenlerden farklı olarak agonist/antagonist karışık olarak etki ettiği, uygunluğuna bağlı olarak üreme sistemindeki ve dişi sıçan beynindeki spesifik östrojen reseptör izoformlarında lokalize olduğu bilgilerini desteklemektedir [95].

Göz Üzerine Etkisi

Resveratrolün vasküler güçlendirici özellikleri sayesinde gözün mikro sirkülasyonunda etkili olabileceği ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve glokom gibidünya çapında görme kaybı yaygınlığından sorumlu hastalıkların önlenmesine yardımcı olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [21].

Yaşam Süresini Uzatma Etkisi

Howitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, resveratrolün DNA stabilitesini artırdığını ve kalori kısıtlamasının etkilerini taklit eden sirtuin ailesinin bir üyesi olan Sir2'yi aktive ederek tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae'*nin ömrünü % 70 uzattığı belirtilmiştir [96]. Ayrıca resveratrol, *Drosophila melanogaster* ve *Caenorhabditis elegans*'ta Sir2'nin aktivasyonu ve *C.*

elegans'ta SIRT1'e bağlı otofajinin indüklenmesi yoluyla ömrü uzatmıştır [97, 98]. Diğer bir deyişle resveratrolün yaşam süresini uzatan sirtuin deasetilaz genlerinden SIRT1, SIRT3, SIRT4 genlerinin ve FoxO1, Foxo3a, PBEF gibi genlerin ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir [99]. Rascón ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada da, 30 µm ve 130 mM resveratrol uygulamalarının bal arılarının ortalama ömrünü sırasıyla %38 ve %33 uzattığı gösterilmiştir [100]. Diyet ile alınan resveratrolün, yüksek kalorili diyetle beslenen farelerin ömrünü; artan insülin duyarlılığı, azalmış IGF-I seviyeleri, artmış AMPK ve PGC-1a aktiviteleri, yüksek mitokondri sayısı ve geliştirilmiş motor fonksiyonu dahil olmak üzere sağlıkla ilişkili fizyolojik koşullarını iyileştirerek önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir [26]. Hernández-Hernández ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yaşlı farelere (18 aylık) vücut ağırlıklarına göre günlük 20 mg/kg resveratrolün 60 gün süreyle oral yoldan verilmesinin; prefrontal korteks, dorsal hipokampus ve dentat girusda dendritik morfolojinin modifikasyonunu önemli ölçüde indüklediği gösterilmiştir. Bilim insanları bu etkilerle resveratrolün yaşlanma ve Alzheimer hastalığındaki terapötik etkisini açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir [101].

Enzimler Üzerine Etki

Yapılan *in vitro* çalışmalarda resveratrolün enzimatik aktivitesinin, sitokrom P450s (CYPs) inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği aynı zamanda aril hidrokarbon reseptörlerinin (AHR) antagonizmasına bağlı olarak transkripsiyonu bloke ettiği gösterilmiştir [102]. Ayrıca ornitin dekarboksilaz enzimini (ODC) direkt inhibe etmediği, fakat enzimin *in vivo* ekspresyonunu ve karsinojenler tarafından indüksiyonunu azalttığı belirtilmiştir [103].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Resveratrol; üzüm, yer fıstığı, asma, çilek, kızılcık, yaban mersini, dağ mersini, antep fıstığı, hurma, domates gibi besin kaynaklarında bulunmakta ve özellikle renkli üzüm varyetelerinin kabuk kısımlarında yüksek oranda sentezlenmektedir (Tablo 1). Üzüm içeriğindeki resveratrol miktarının; üzümün çeşidine, coğrafik kökenine ve olası bir mantar enfeksiyonu geçirmiş olmasına bağlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. Resveratrolün yapısal olarak *trans*- formu baskın olmak üzere *cis*- ve *trans*- formlarında bulunduğu ve aynı zamanda glikozillenmiş formunun daha stabil ve oksidatif bozunmaya karşı dayanıklı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle resveratrolün bitkilerde genellikle glikozitleri halinde bulunduğu bildirilmiştir. Resveratrol eldesinde önemli bir yere sahip olan *Polygonum cuspidatum* bitkisinin çeşitli ekstreleri, ticari önemi olan ürünlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Resveratrol üzerinde yapılan çalışmalar ilk yıllarda resveratrolün kardiyoprotektif özellikleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu özellikler resveratrolün kırmızı şarapta yüksek konsantrasyonda bulunması ve bunun üzerine ‘Fransız Paradoksu’ kavramının ortaya atılmasıyla öne çıkmıştır. Bu kavrama göre

Fransız toplumunun kalp ve damar hastalıkları oranının az olması, Fransız toplumunun sıkça tükettiği kırmızı şarap içeriğindeki resveratrole bağlanmıştır. Birçok çalışma ile resveratrolün antienflamatuvar etkilerini TNF-α, iNOS ve COX-2'yi inhibe ederek gösterdiği, IL-1b, IL-10, PGES-1, p38 MAPK sinyal yolunun aşağı-regülasyonu yoluyla kronik enflamasyonda azalmaya katkı sağladığı ortaya konmuştur.

Resveratrolün birçok tıbbi etkisinin altında temel olarak antioksidan etkisi yatmaktadır ve LDL oksidasyonunu engellediği konusunda birçok araştırmacı hemfikir olmuştur. Yine resveratrolün nöroprotektif ve nörodejenerasyon üzerindeki olumlu etkisini de antioksidan özelliğiyle sağladığı bu sayede Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda da önem kazandığı bulunmuştur. Ayrıca resveratrolün yaşam süresini uzatan sirtuin deasetilaz genlerinden SIRT1, SIRT3, SIRT4 genlerinin ve FoxO1, Foxo3a, PBEF gibi genlerin ekspresyonunu uyardığı ve alt organizmaların yaşam süresini uzatma etkisine sahip olduğu belirtilmiştir. Tip II diyabetik hastalarda da HbA1c ile sistolik kan basıncını önemli ölçüde azaltması, tedavide yer alabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda ise daha çok resveratrolün antikanser özelliği üzerinde yoğunlaşılmıştır. Kolon, prostat, yumurtalık, cilt, meme, akciğer, pankreas, lenfoma ve lösemiye ait kanser hücreleri üzerinde çalışmalar mevcuttur [82].

Resveratrolün MERS-CoV enfeksiyonundan sonraki uzun süreli hücresel hayatta kalmayı önemli ölçüde inhibe etmesi ve MERS-CoV replikasyonu için gerekli olan N proteini ekspresyonunun azalmasına yardımcı olması umut vadetmektedir. Ayrıca resveratrol, İnfluenza virüsü enfeksiyonundareplikasyon, protein sentezi, gen ekspresyonu ve nükleik asit sentezinin inhibisyonları ile ilişkili olarak antiviral etkinlik sergilemektedir.

Son yıllarda resveratrolün ışığa maruz kaldığında kararsız bir yapı sergilemesi nedeniyle, biyolojik etkisini koruyabilmesi için katı lipit nanopartiküller gibi enkapsülasyon teknikleri kullanılarak hazırlanan, kontrollü salınımı olan ve daha etkili formülasyonlarla ilgili çeşitli araştırmaların yapılmakta olduğu görülmektedir [104]. Özellikle resveratrolün stabilitesini ve oral biyoyararlanımını iyileştirmek amacıyla güvenli ve etkili taşıyıcı olarak hazırlanan zein nanopartikülleri de öne çıkmaktadır [105].

Sonuç olarak; resveratrol ülkemizde de bulunan birçok besinde ve bitkisel kaynakta önemli miktarda yer almakta, düşük dozda belirgin bir toksisite göstermemekte ve doza bağlı olarak önemli *in vitro/in vivo* biyolojik etkinlikleri bulunmaktadır. Günlük hayatımızda gerek gıda/nutrasötik gerekse ilaç şeklinde alınabileceği, çağımızın en önemli sorunlarından olan kanser başta olmak üzere, kalp, beyin, göz sağlığı için koruyucu olarak kullanılabileceği ve geliştirilecek formülasyonlarının daha iyi etkinlik sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: *A.K.-U., S.G.;* Tasarım: *A.K.-U., S.G.;* Denetim: *A.K.-U.;* Veri Toplama ve/veya İşleme: *A.K.-U., S.G., Ü.U.;* Analiz ve/veya Yorumlama: *S.G., A.K.-U., Ü.U.;* Literatür Taraması: *S.G., A.K.-U., Ü.U.;* Makalenin Yazılması: *S.G., A.K.-U., Ü.U.;* Kritik İnceleme: *A.K.-U., S.G., Ü.U.*

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Érsek, T., Király, Z. (1986). Phytoalexins: Warding-off compounds in plants?. P*hysiologia Plantarum*, 68(2), 343-346. [CrossRef]

2. Hasan, M., Bae, H. (2017). An overview of stress-induced resveratrol synthesis in grapes: perspectives for resveratrol-enriched grape products. *Molecules*, 22(2), 294. [CrossRef]

3. Takaoka, M.J. (1940). Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *Journal Faculty Science Hokkaido Imperial University*, 3, 1-16.

4. Goldberg, D.M., Ng, E., Yan, J., Karumanchiri, A., Soleas, G.J., Diamandis, E.P. (1996). Regional differences in resveratrol isomer concentrations of wines from various cultivars. *Journal of Wine Research*, 7(1), 13-24. [CrossRef]

5. Park, E.J., Pezzuto, J.M. (2015). The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1071-1113. [CrossRef]

6. Colica, C., Milanović, M., Milić, N., Aiello, V., De Lorenzo, A., Abenavoli, L. (2018). A systematic review on natural antioxidant properties of resveratrol. *Natural Product Communications*, 13(9), 1195-1203. [CrossRef]

7. Tian, B., Liu, J. (2020). Resveratrol: A review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1392-1404. [CrossRef]

8. Sanders, T.H., McMichael, R.W., Hendrix, K.W. (2000). Occurrence of resveratrol in edible peanuts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(4), 1243-1246. [CrossRef]

9. Burns, J., Yokota, T., Ashihara, H., Lean, M.E., Crozier, A. (2002). Plant foods and herbal sources of resveratrol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(11), 3337-3340. [CrossRef]

10. Sparvoli, F., Martin, C., Scienza, A., Gavazzi, G., Tonelli, C. (1994). Cloning and molecular analysis of structural genes involved in flavonoid and stilbene biosynthesis in grape (*Vitis vinifera* L.). *Plant Molecular Biology*, 24(5), 743-755. [CrossRef]

11. Giovinazzo, G., Ingrosso, I., Paradiso, A., De Gara, L., Santino, A. (2012). Resveratrol biosynthesis: plant metabolic engineering for nutritional improvement of food. *Plant Foods for Human Nutrition*, 67(3), 191-199. [CrossRef]

12. Vrhovsek, U., Wendelin, S., Eder, R. (1997). Effects of various vinification techniques on the concentration of cis-and trans-resveratrol and resveratrol glucoside isomers in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 48(2), 214-219.

13. Versari, A., Parpinello, G.P., Tornielli, G.B., Ferrarini, R., Giulivo, C. (2001). Stilbene compounds and stilbene synthase expression during ripening, wilting, and UV treatment in grape cv. Corvina. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11), 5531-5536. [CrossRef]

14. Mattivi, F., Reniero, F., Korhammer, S. (1995). Isolation, characterization, and evolution in red wine vinification of resveratrol monomers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(7), 1820-1823.

15. Lamuela-Raventos, R.M., Romero-Perez, A.I., Waterhouse, A.L., De La Torre-Boronat, M.C. (1995). Direct HPLC analysis of cis-and trans-resveratrol and piceid isomers in Spanish red Vitis vinifera wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(2), 281-283.

16. Jeandet, P., Bessis, R., Maume, B.F., Sbaghi, M. (1993). Analysis of resveratrol in Burgundy wines. *Journal of Wine Research*, 4(2), 79-85. [CrossRef]

17. Athar, M., Back, J.H., Tang, X., Kim, K.H., Kopelovich, L., Bickers, D.R., Kim, A.L. (2007). Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 224(3), 274-283. [CrossRef]

18. Cui, X., Jin, Y., Hofseth, A.B., Pena, E., Habiger, J., Chumanevich, A., Poudyal, D., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P.S., Singh, U.P., Hofseth, L.J. (2010). Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer Prevention Research*, 3(4), 549-559. [CrossRef]

19. Bhullar, K.S., Hubbard, B.P. (2015). Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1209-1218. [CrossRef]

20. Lin, S.C., Ho, C.T., Chuo, W.H., Li, S., Wang, T.T., Lin, C.C. (2017). Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 144. [CrossRef]

21. Bola, C., Bartlett, H., Eperjesi, F.(2014). Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252, 699–713. [CrossRef]

22. Liu, B.L., Zhang, X., Zhang, W., Zhen, H.N. (2007). New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biology & Therapy*, 6(12), 1833-1836. [CrossRef]

23. Udenigwe, C.C., Ramprasath, V.R., Aluko, R.E., Jones, P.J. (2008). Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. *Nutrition Reviews*, 66(8), 445-454. [CrossRef]

24. Ergin, K., Yaylalı, A. (2013). Resveratrol ve etkileri üzerine bir gözden geçirme. Medical *Journal of Suleyman Demirel University*, 20(3), 115-120.

25. Romero-Pérez, A.I., Ibern-Gómez, M., Lamuela-Raventós, R.M., de la Torre-Boronat, M.C. (1999). Piceid, the major resveratrol derivative in grape juices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(4), 1533-1536. [CrossRef]

26. Baur, J.A., Sinclair, D.A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493-506. [CrossRef]

27. Cheynier, V., Schneider, R., Salmon, J.M., Fulcrand, H. (2010). Chemistry of wine. Elsevier, Oxford,, 3, p. 1119-1172.

28. Frémont, L. (2000). Biological effects of resveratrol. *Life Sciences*, 66(8), 663-673. [CrossRef]

29. Venugopal, R., Liu, R.H. (2012). Phytochemicals in diets for breast cancer prevention: The importance of resveratrol and ursolic acid. *Food Science and Human Wellness*, 1(1), 1-13. [CrossRef]

30. Kuhnle, G., Spencer, J.P., Chowrimootoo, G., Schroeter, H., Debnam, E.S., Srai, S.K.S., Rice-Evans, C., Hahn, U. (2000). Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 272(1), 212-217. [CrossRef]

31. Chukwumah, Y., Walker, L., Vogler, B., Verghese, M. (2011). *In vitro* absorption of dietary trans-resveratrol from boiled and roasted peanuts in Caco-2 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(23), 12323-12329. [CrossRef]

32. Wang, W.X., Qian, J.Y., Wang, X.J., Jiang, A.P., Jia, A.Q. (2014). Anti-HIV-1 activities of extracts and phenolics from Smilax china L. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27, 147-151.

33. Menezes, J.C., Diederich, M.F. (2019). Natural dimers of coumarin, chalcones, and resveratrol and the link between structure and pharmacology. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 182, 111637. [CrossRef]

34. Huang, X.T., Li, X., Xie, M.L., Huang, Z., Huang, Y.X., Wu, G.X., Peng, Z.R., Sun, Y.N., Ming, Q.L., Liu, Y.X., Chen, J.P., Xu, S.N. (2019). Resveratrol: Review on its discovery, anti-leukemia effects and pharmacokinetics. *Chemico-biological Interactions*, 306, 29-38. [CrossRef]

35. Polonini, H. C., de Almeida Bastos, C., de Oliveira, M.A.L., da Silva, C.G.A., Collins, C.H., Brandão, M.A. F., Raposo, N.R.B. (2014). *In vitro* drug release and *ex vivo* percutaneous absorption of resveratrol cream using HPLC with zirconized silica stationary phase. *Journal of Chromatography B*, 947, 23-31. [CrossRef]

36. Andres-Lacueva, C., Macarulla, M.T., Rotches-Ribalta, M., Boto-Ordóñez, M., Urpi-Sarda, M., Rodríguez, V.M., Portillo, M.P. (2012). Distribution of resveratrol metabolites in liver, adipose tissue, and skeletal muscle in rats fed different doses of this polyphenol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(19), 4833-4840. [CrossRef]

37. Lastra, C., Villegas, I. (2005). Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49(5), 405-430. [CrossRef]

38. Wang, P., Sang, S. (2018). Metabolism and pharmacokinetics of resveratrol and pterostilbene. *BioFactors*, 44(1), 16-25. [CrossRef]

39. Crowell, J.A., Korytko, P.J., Morrissey, R.L., Booth, T.D., Levine, B.S. (2004). Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicological Sciences*, 82(2), 614-619. [CrossRef]

40. Williams, L.D., Burdock, G.A., Edwards, J.A., Beck, M., Bausch, J. (2009). Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9), 2170-2182. [CrossRef]

41. Keskin, N., Noyan, T., Kunter, B. (2009). Resveratrol ile Üzümden Gelen Sağlık. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 29(5), 1273-1279.

42. Hurst, W.J., Glinski, J.A., Miller, K.B., Apgar, J., Davey, M.H., Stuart, D.A. (2008). Survey of the *trans*-resveratrol and *trans*-piceid content of cocoa-containing and chocolate products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(18), 8374-8378. [CrossRef]

43. Shrikanta, A., Kumar, A., Govindaswamy, V. (2015). Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. *Journal of Food Science and Technology*, 52(1), 383-390. [CrossRef]

44. Sobolev, V.S., Cole, R.J. (1999). *trans*-Resveratrol content in commercial peanuts and peanut products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(4), 1435-1439. [CrossRef]

45. Ibern-Gómez, M., Roig-Perez, S., Lamuela-Raventós, R. M., de la Torre-Boronat, M. C. (2000). Resveratrol and piceid levels in natural and blended peanut butters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(12), 6352-6354. [CrossRef]

46. Tokuşoğlu, Ö., Ünal, M.K., Yemiş, F. (2005). Determination of the phytoalexin resveratrol (3, 5, 4 ‘-trihydroxystilbene) in peanuts and pistachios by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-DAD) and gas chromatography− mass spectrometry (GC-MS). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(12), 5003-5009. [CrossRef]

47. Soleas, G.J., Diamandis, E.P., Goldberg, D.M. (1997). Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone?. *Clinical Biochemistry*, 30(2), 91-113. [CrossRef]

48. Tzanova, M., Peeva, P. (2018). Rapid HPLC method for simultaneous quantification of trans-resveratrol and quercetin in the skin of red grapes. *Food Analytical Methods*, 11(2), 514-521. [CrossRef]

49. Sebastià, N., Montoro, A., León, Z., Soriano, J.M. (2017). Searching *trans*-resveratrol in fruits and vegetables: a preliminary screening. *Journal of Food Science and Technology*, 54(3), 842-845. [CrossRef]

50. Wang, Y., Catana, F., Yang, Y., Roderick, R., van Breemen, R.B. (2002). An LC-MS method for analyzing total resveratrol in grape juice, cranberry juice, and in wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(3), 431-435. [CrossRef]

51. Lyons, M.M., Yu, C., Toma, R.B., Cho, S.Y., Reiboldt, W., Lee, J., van Breemen, R.B. (2003). Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(20), 5867-5870. [CrossRef]

52. Rimando, A.M., Kalt, W., Magee, J.B., Dewey, J., Ballington, J.R. (2004). Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in vaccinium berries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(15), 4713-4719. [CrossRef]

53. Callemien, D., Jerkovic, V., Rozenberg, R., Collin, S. (2005). Hop as an interesting source of resveratrol for brewers: optimization of the extraction and quantitative study by liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(2), 424-429. [CrossRef]

54. Jerkovic, V., Callemien, D., Collin, S. (2005). Determination of stilbenes in hop pellets from different cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4202-4206. [CrossRef]

55. Counet, C., Callemien, D., Collin, S. (2006). Chocolate and cocoa: New sources of *trans*-resveratrol and *trans*-piceid. *Food Chemistry*, 98(4), 649-657. [CrossRef]

56. Mark, L., Nikfardjam, M.S.P., Avar, P., Ohmacht, R. (2005). A validated HPLC method for the quantitative analysis of trans-resveratrol and trans-piceid in Hungarian wines. *Journal of Chromatographic Science*, 43(9), 445-449. [CrossRef]

57. Yaman, Ü.R., Yıldırım, H.K., Adıgüzel, B., Yücel, U. (2013). Farklı Bölgelere Ait Ticari Şarapların Resveratrol İçerikleri. *Academic Food Journal/Akademik GIDA*, 11(3-4), 40-46.

58. Tatarczak-Michalewska, M., Blicharska, E., Flieger, J. (2017). Correlation of metal and trans-resveratrol concentrations in red wine. *Analytical Letters*, 50(12), 2023-2029. [CrossRef]

59. Šćepanović, R.P., Wendelin, S., Raičević, D., Eder, R. (2019). Characterization of the phenolic profile of commercial Montenegrin red and white wines. *European Food Research and Technology*, 245(10), 2233-2245. [CrossRef]

60. Goldberg, D.M., Yan, J., Ng, E., Diamandis, E.P., Karumanchiri, A., Soleas, G., Waterhouse, A.L. (1995). A global survey of *trans*-resveratrol concentrations in commercial wines. *American Journal of Enology and Viticulture*, 46(2), 159-165.

61. Sautter, C.K., Denardin, S., Alves, A.O., Mallmann, C.A., Penna, N.G., Hecktheuer, L.H. (2005). Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. *Food Science and Technology*, 25(3), 437-442. [**CrossRef**]

62. Concenco, F.I., Brotto, G.F., Nora, L. (2019). Grape Wine and Juice: Comparison on Resveratrol Levels. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, 6(4), 378-386. [CrossRef]

63. Sánchez-Fidalgo, S., Cárdeno, A., Villegas, I., Talero, E., de la Lastra, C.A. (2010). Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. *European Journal of Pharmacology*, 633(1-3), 78-84. [CrossRef]

64. Yao, L., Wan, J., Li, H., Ding, J., Wang, Y., Wang, X., Li, M. (2015). Resveratrol relieves gestational diabetes mellitus in mice through activating AMPK. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1), 118. [CrossRef]

65. Chang C.C., Lin K.Y., Peng K.Y., Day Y.J., Hung L.M. (2015). Resveratrol exerts anti-obesity effects in high-fat diet obese mice and displays differential dosage effects on cytotoxicity, differentiation, and lipolysis in 3T3-L1 cells. *Endocrine Journal*, 63, 169-178. [CrossRef]

66. Sayın, O., Arslanand, N., Güner, G. (2008). Resveratrol ve kardiyovasküler sistem. *Turkish Journal of Biochemistry*, 33(3), 117-121.

67. Leonard, S.S., Xia, C., Jiang, B.H., Stinefelt, B., Klandorf, H., Harris, G.K., Shi, X. (2003). Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 309(4), 1017-1026. [CrossRef]

68. Uysal M. (2006). Serbest radikaller ve oksidatif stres. Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, p. 829-835.

69. Vlachogianni, I.C., Fragopoulou, E., Kostakis, I.K., Antonopoulou, S. (2015). *In vitro* assessment of antioxidant activity of tyrosol, resveratrol and their acetylated derivatives. *Food Chemistry*, 177, 165-173. [CrossRef]

70. Zunino, S.J.,Storms, D.H., Stephensen, C.B. (2007). Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit the development of type I autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *The Journal of Nutrition*, 137(5), 1216-1221. [CrossRef]

71. Lee, J.A., Ha, S.K., Cho, E., Choi, I. (2015). Resveratrol as a bioenhancer to improve anti-inflammatory activities of apigenin. *Nutrients*, 7(11), 9650-9661. [CrossRef]

72. Ray, P.S., Maulik, G., Cordis, G.A., Bertelli, A.A., Bertelli, A., Das, D.K. (1999). The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(1-2), 160-169. [CrossRef]

73. Carrizzo, A., Puca, A., Damato, A., Marino, M., Franco, E., Pompeo, F., Traficante, A., Civitillo, F., Santini, L., Trimarco, V., Vecchione, C. (2013). Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. *Hypertension*, 62(2), 359-366. [CrossRef]

74. Miura, D., Miura, Y., Yagasaki, K. (2003). Hypolipidemic action of dietary resveratrol, a phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing rats. *Life Sciences*, 73(11), 1393-1400. [CrossRef]

75. Wang, Z., Zou, J., Cao, K., Hsieh, T.C., Huang, Y., Wu, J.M. (2005). Dealcoholized red wine containing known amounts of resveratrol suppresses atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits without affecting plasma lipid levels. *International Journal of Molecular Medicine*, 16(4), 533-540. [CrossRef]

76. Lanzilli, G., Fuggetta, M.P., Tricarico, M., Cottarelli, A., Serafino, A., Falchetti, R., Ravagnan, G., Turriziani, M., Adamo, R., Franzese, O., Bonmassar, E. (2006). Resveratrol down-regulates the growth and telomerase activity of breast cancer cells *in vitro*. *International Journal of Oncology*, 28(3), 641-648. [CrossRef]

77. Schneider, Y., Vincent, F., Duranton, B., Badolo, L., Gossé, F., Bergmann, C., Seiler, N., Raul, F. (2000). Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Letters*, 158(1), 85-91. [CrossRef]

78. Sheth, S., Jajoo, S., Kaur, T., Mukherjea, D., Sheehan, K., Rybak, L.P., Ramkumar, V. (2012). Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21pathway. *PloS One*, 7(12). [CrossRef]

79. Selvaraj, S., Sun, Y., Sukumaran, P., Singh, B.B. (2016). Resveratrol activates autophagic cell death in prostate cancer cells via downregulation of STIM1 and the mTOR pathway. *Molecular Carcinogenesis*, 55(5), 818-831. [CrossRef]

80. Gomes, L., Sorgine, M., Passos, C.L.A., Ferreira, C., de Andrade, I.R., Silva, J.L., Atella, G.C., Mermelstein, C.S., Fialho, E. (2019). Increase in fatty acids and flotillins upon resveratrol treatment of human breast cancer cells. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11. [CrossRef]

81. Schmitt, E., Lehmann, L., Metzler, M., Stopper, H. (2002). Hormonal and genotoxic activity of resveratrol. *Toxicology Letters*, 136(2), 133-142. [CrossRef]

82. Gündoğdu, S., Uz, A. (2021). Resveratrol'ün kanser hücreleri üzerine etkisi. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi (yayına gönderildi).

83. Fuggetta, M.,Mattivi, F. (2011). The immunomodulating activities of resveratrol glucosides in humans. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 3(2), 81-90. [CrossRef]

84. Abba, Y., Hassim, H., Hamzah, H., Noordin, M.M. (2015). Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Advances in Virology*. [CrossRef]

85. Yücel, Ç., Karatoprak, G.Ş., Atmar, A. (2018). Novel resveratrol-loaded nanocochleates and effectiveness in the treatment of diabetes. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(2), 35-44.

86. Do, G.M., Jung, U.J., Park, H.J., Kwon, E.Y., Jeon, S.M., McGregor, R.A., Choi, M.S. (2012). Resveratrol ameliorates diabetes-related metabolic changes via activation of AMP-activated protein kinase and its downstream targets in db/db mice. Molecular *Nutrition & Food Research*, 56(8), 1282-1291. [CrossRef]

87. Yang, D.K., Kang, H.S. (2018). Anti-diabetic effect of cotreatment with quercetin and resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomolecules & Therapeutics*, 26(2), 130. [CrossRef]

88. Oomen, C.A., Farkas, E., Roman, V., Van Der Beek, E.M., Luiten, P.G., Meerlo, P. (2009). Resveratrol preserves cerebrovascular density and cognitive function in aging mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 1, 4. [CrossRef]

89. Quincozes-Santos, A., Gottfried, C. (2011). Resveratrol modulates astroglial functions: neuroprotective hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 72-78. [CrossRef]

90. Robb, E.L., Stuart, J.A. (2010). *trans*-Resveratrol as a neuroprotectant. *Molecules*, 15(3), 1196-1212. [CrossRef]

91. Khan, R.S., Fonseca-Kelly, Z., Callinan, C., Zuo, L., Sachdeva, M.M., Shindler, K.S. (2012). SIRT1 activating compounds reduce oxidative stress and prevent cell death in neuronal cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 6, 63. [CrossRef]

92. Bournival, J., Quessy, P., Martinoli, M.G. (2009). Protective effects of resveratrol and quercetin against MPP+-induced oxidative stress act by modulating markers of apoptotic death in dopaminergic neurons. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 29(8), 1169-1180. [CrossRef]

93. Bowers, J.L., Tyulmenkov, V.V., Jernigan, S.C., Klinge, C.M. (2000). Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors α and β. *Endocrinology*, 141(10), 3657-3667. [CrossRef]

94. Serrero, G., Lu, R. (2001). Effect of resveratrol on the expression of autocrine growth modulators in human breast cancer cells. *Antioxidants and Redox Signaling*, 3(6), 969-979. [CrossRef]

95. Henry, L.A., Witt, D.M. (2002). Resveratrol: phytoestrogen effects on reproductive physiology and behavior in female rats. *Hormones and Behavior*, 41(2), 220-228. [CrossRef]

96. Howitz, K.T., Bitterman, K.J., Cohen, H.Y., Lamming, D.W., Lavu, S., Wood, J.G., Zipkin, R.E., Chung, P., Kisielewski, A., Zhang, L.L., Scherer, B.B., Sinclair, D.A. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. *Nature*, 425(6954), 191-196. [CrossRef]

97. Morselli, E., Maiuri, M.C., Markaki, M., Megalou, E., Pasparaki, A., Palikaras, K., Criollo, A., Galluzzi, L., Malik, S.A., Vitale, I., Michaud, M., Madeo, F., Tavernarakis, N., Kroemer, G. (2010). Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy. *Cell Death & Disease*, 1(1),e10. [CrossRef]

98. Wood, J.G., Rogina, B., Lavu, S., Howitz, K., Helfand, S.L., Tatar, M., Sinclair, D. (2004). Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 430(7000), 686-689. [CrossRef]

99. Das, D.K., Mukherjee, S., Ray, D. (2010). Erratum to: resveratrol and red wine, healthy heart and longevity. *Heart Failure Reviews*, 15, 467-477. [CrossRef]

100. Rascón, B., Hubbard, B.P., Sinclair, D.A., Amdam, G.V. (2012). The lifespan extension effects of resveratrol are conserved in the honey bee and may be driven by a mechanism related to caloric restriction. *Aging (Albany NY)*, 4(7), 499-508. [CrossRef]

101. Hernández-Hernández, E.M., Serrano-García, C., Antonio Vázquez-Roque, R., Díaz, A., Monroy, E., Rodríguez-Moreno, A., Florán, B., Flores, G. (2016). Chronic administration of resveratrol prevents morphological changes in prefrontal cortex and hippocampus of aged rats. *Synapse*, 70(5), 206-217. [CrossRef]

102. Yu, C., Shin, Y.G., Kosmeder, J.W., Pezzuto, J.M., van Breemen, R.B. (2003). Liquid chromatography/tandem mass spectrometric determination of inhibition of human cytochrome P450 isozymes by resveratrol and resveratrol-3-sulfate. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 17(4), 307-313. [CrossRef]

103. Kanduja, K.L., Hardwaj, A., Kaushik, G. (2004). Resveratrol inhibits N-nitrosodiethylamine-induced ornithine decarboxylase and cyclooxygenase in mice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 50(1), 61-65. [CrossRef]

104. Soldati, P.P., Polonini, H.C., Paes, C.Q., Restrepob, J.A., Creczynksi-Pasa, T.B., Chaves, M.G., Brandao, M.A.F., Pittella, F., Raposo, N.R. (2018). Controlled release of resveratrol from lipid nanoparticles improves antioxidant effect. *IFAC-PapersOnLine*, 51(27), 16-21. [CrossRef]

105. Nunes, R., Baião, A., Monteiro, D., das Neves, J., Sarmento, B. (2020). Zein nanoparticles as low-cost, safe, and effective carriers to improve the oral bioavailability of resveratrol. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(3), 826-837. [CrossRef]