

Resveratrol ve kemik üzerine etkileri

Ayşe Özcan Küçük¹

¹ Mersin Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin

Öz

Resveratrol (RSVL) çeşitli bitkilerden elde edilen doğal bir polifenolik bileşiktir. RSVL'nin, anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-kanserojen, anti-viral, anti-diyabetik, anti-aging, kardiyoprotektif, nöroprotektif ve östrojenik etki gibi çeşitli yararlı etkileri bildirilmiştir. RSVL'nin klinik kullanımı ile ortaya çıkan çeşitli yararlı etkilerine ilaveten bu bileşiğin kemik metabolizması üzerine etkileri de bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı RSVL'nin kemik üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

Anahtar Sözcükler: Resveratrol, kemik metabolizması, kemik kaybı, osteoblast, osteoklast

Resveratrol and its effects on bone

Abstract

Resveratrol (3, 4', 5, trihydroxystilbene) is a natural polyphenolic compound that produced by various plants. Different beneficial effects of resveratrol have been reported including anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-viral, anti-diabetic, anti-aging, cardio-protective, neuro-protective and estrogenic effects. In addition to the various beneficial effects associated with the clinical use of RSVL, the effects of this compound on bone metabolism have also been reported. The aim of this review to evaluate the effects of RSVL on bone.

Keywords: Resveratrol, bone metabolism, bone loss, osteoblast, osteoclast

Giriş

Kemik iyileşmesinin azaldığı çeşitli hastalıklarda kemik dokusunda oluşan rezorpsiyonu azaltmak ve kemik iyileşmesini öngörebilmek için kemik metabolizmasının kontrolü önemli bir faktör teşkil etmektedir.¹⁻³ Bu yüzden kemik rezorpsiyonunu kontrol eden ve kemik depozisyonunu (formasyonunu) artıran bifosfonat, paratiroid hormon gibi birçok lokal ve sistemik ajan test edilmektedir.^{4,5}

Ancak bu ajanların pek çok yan etkisi bulunmaktadır. Bu yüzden yan etkileri daha az ve benzer yarar sağlayan alternatif ilaçlar, çalışmaların hedefi haline gelmiştir ve bitkilerden hazırlanan antioksidan bileşik ve ürünlerin kullanımı artmıştır.^{6,7} Bu bileşikler arasında siyah üzüm kabuğunda (50-100 µg/gr) bulunan resveratrol (RSVL, 3, 4', 5 trihidroksistilben), çeşitli klinik ve farmakolojik çalışmalar ışığında önemli hale gelmiştir.

Başvuru Tarihi:19.04.2017

Kabul Tarihi :08.09.2017

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Ayşe Özcan Küçük¹ Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Mersin

Tel: 0324 361 00 37/5603

E-posta: ayseozcan89@hotmail.com

RSVL polifenol yapısında doğal bir antioksidan maddedir. Trans- ve cis- olmak üzere iki izoformu mevcuttur ve trans-resveratrolün biyolojik olarak daha aktif olduğu bilinmektedir.⁸ RSVL, ilk olarak Takaoka tarafından 1939 yılında *Veratrum grandiflorum* bitkisinin köklerinden, daha sonra da 1963 yılında *Polygonum cuspidatum*'un köklerinden izole edilmiştir.⁹ RSVL, 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacıların RSVL'ün kırmızı şarabın içinde bulunduğu ve Fransız paradoksundan (French Paradox) sorumlu olduğunu iddia etmeleriyle dikkati çekmiştir.¹⁰ Fransız popülasyonunda yağlı diyet ve sigara tüketiminin yüksek olmasına rağmen kardiyak hastalıkların az görülmesi şarap tüketiminin fazla olmasına bağlanmış ve bu tablo "Fransız Paradoksu" olarak isimlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda da bu paradoks etkeninin RSVL olabileceği ileri sürülmüştür.^{11,12}

RSVL, stres, yaralanma, aşırı güneş ışığı, ultraviyole radyasyon, enfeksiyon ve mantar saldırılarına karşı çeşitli bitkilerin tarafından üretilen bir fitoaleksindir ve üzüm kabuğu, dut meyvesi, yer fıstığı ve *Polygonum cuspidatum* gibi çeşitli bitkilerden elde edilmektedir. Fitoaleksinin denilen maddeler patojenik mikroorganizmalara karşı bitkiler tarafından korunma amaçlı üretilen kimyasal maddelerdir.¹³

Daha önce yapılan çalışmalar RSVL'nin, anti-oksidan etkisi, anti-inflamatuar etkisi, anti-kanserojen etkisi, anti-viral etkisi, anti-artritik etkisi, anti-diyabetik etkisi, östrojenik aktivitesi ve antiaging etkisi gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinin olduğunu göstermiştir.^{14,15}

Son zamanlarda, RSVL'nin klinik kullanımı ile ortaya çıkan çeşitli yararlı etkilerine ilaveten bu bileşiğin kemik metabolizması üzerine etkileri de bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁷ *In vitro* olarak, RSVL tedavisi osteoblastogenezisi stimüle ederken, osteoklastogenezisi de inhibe etmektedir.¹⁸ RSVL, osteoprotektif ve kondroprotektif etkilere sahip genlerin ekspresyonunu arttırmak için *in vitro* kemik ve kırıkta hücrelerindeki östrojen reseptörlerine seçici olarak bağlanmaktadır.¹⁹⁻²¹

In vitro çalışmalarda RSVL'nin osteogenezisi destekleyen genlerin ekspresyonunu arttırarak^{19,20} osteoblastların proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir.^{22,23} Diğer bir çalışmada RSVL'nin kemik rezorpsiyonunu başta osteoklastogenezisi düzenleyen genlerin süpresyonu yoluyla baskıladığı gösterilmiştir.²⁴ Durbin ve ark.²⁵ tarafından Brown Norway cinsi erkek ratlarda yapılan bir çalışmada RSVL desteğinin kemik üzerine koruyucu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak Liu ve ark.²⁶ tarafından yapılan bir çalışmada ise *Polygonum cuspidatum* bitkisinden elde edilen RSVL'nin ovarektomi yapılmış dişi rat epifizlerindeki kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu model daha çok hormona bağlı osteoporoz ile ilişkilidir. Ayrıca bu model östrojen yetersizliğine bağlı kemik kayıplarında RSVL'nin koruyucu etkisinin olduğuna dair somut bir kanıt sağlamaktadır.

***In vitro* çalışmalar:** RSVL'nin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceleyen ilk çalışma Mizutani ve ark.²² tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada RSVL'nin *in vitro* olarak osteoblastik MC3T3-E1 hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir. Aynı zamanda RSVL'nin MC3T3-E1 hücrelerinin proli hidroksilaz ve alkalen fosfataz aktivitesini artırdığı ve osteoklast formasyonunun endojen destekleyicisi olan prostaglandin-E2'nin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Alkalen fosfataz osteoblastik aktivitenin yaygın olarak tanınan biyokimyasal belirteçidir ve bu enzimin kemik mineralizasyonunda da rol oynadığına inanılmaktadır. Aynı araştırmacılar RSVL'nin kök hücrelerden osteoklastlara farklılaşmayı inhibe ettiğini belirtmiştir. Sonuç olarak RSVL'nin *in vitro* osteoblastik hücre kültüründe kemik oluşumu üzerine stimüle edici bir etkiye sahip olduğu ve osteoporozun tedavisi ve önlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Boissy ve ark.²⁷ kemik hücreleri ve myelom üzerine RSVL'nin etkilerini araştırmıştır. Yapılan *in vitro* çalışmada bu doğal bileşiğin osteoblast farklılaşmasını arttırdığı, osteoklast farklılaşmasını ise

inhibe ettiği bulunmuştur. Son olarak, bu bileşiğin, insan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde osteokalsin ve osteopontin gibi osteoblast belirteçlerini doz-bağımlı olarak arttırdığı bildirilmiştir.

RSVL'nin güçlü osteojenik kapasitesi ile ilgili bilimsel raporlar mevcuttur.^{28,29} Backesjo ve ark.²⁹ tarafından yapılan in vitro çalışmada RSVL'nin yeni kemik oluşumu ile sonuçlanacak şekilde osteoblast farklılaşmasını arttırdığı ve adiposit formasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca bu bulguların osteoporoz için yeni tedavi rejimleri bulma konusunda yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Yine Singh ve ark.²⁸ tarafından yapılan başka bir in vitro çalışmada RSVL'nin sigara ile ilişkili alveol kemik kayıplarında ve periodontal hastalıklarda gelecek vaat eden terapötik ve koruyucu bir ajan olabileceği vurgulanmıştır.

Dai ve ark.³⁰ insan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre kültüründe RSVL'nin osteoblastik maturasyon ve proliferasyon üzerine in vitro etkilerini araştırmıştır. Kültürlere farklı dozlarda RSVL konsantrasyonları (10^{-8} - 10^{-4} M) uygulanmıştır. Bu çalışmada RSVL'nin (10^{-8} - 10^{-5} M) zaman ve doza bağlı olarak hücre proliferasyonunu ve osteoblast farklılaşmasını stimüle ettiği gözlenmiştir. Aynı zamanda RSVL kaynaklı stimülasyonların östrojen reseptör (ER) sinyalizasyonu ile bağlantılı olabileceği ve ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 (ERK1/2) aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Aynı çalışmada RSVL ile indüklenen ER sinyalizasyonu ve ERK1/2 aktivitesinin RUNX2/CBFA1 gibi osteojenik genlerin ekspresyonunu da arttırdığı gözlenmiştir.

RSVL, osteoblast diferansiyasyonunu düzenleyen adenosin monofosfat-aktive edici protein kinazı (AMPK) aktive etmektedir. Ayrıca RANKL'in negatif bir regülatörü olarak hareket ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir.³¹ RSVL'nin osteoblastogenezi ve kemik formasyonunu artıran Wnt sinyalizasyonunun arttırdığı Zhou ve ark.³² tarafından gösterilmiştir. Ayrıca insan kemik iliğinden kaynaklı mezenşimal kök hücrelerine RSVL uygulanması, Sirt1

aktivasyonu yoluyla Runx2 gen ekspresyonunu arttırarak mezenşimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını sağlamaktadır.¹⁹

İn vitro çalışmalardan elde edilen bulguları gözden geçiren Mobasheri ve Shakibaei¹⁸ RSVL'nin osteoklastogenezi inhibe ederken osteoblast formasyonunu stimüle ederek kemik kütlelerini arttırdığı sonucuna varmıştır. Bu nedenle, RSVL, osteoblast aracılığıyla kemik formasyonunu stimüle ederek veya osteoklast aracılığıyla kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki eden mevcut farmakolojik tedavilere göre avantajlara sahip olabilir.

Ornstrup ve ark.³³ tarafından RSVL'nin insan kemik iliğinden kaynaklı mezenşimal kök hücrelerin diferansiyasyonu ve proliferasyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar RSVL ile uzun süreli stimülasyonun yetişkin donörlerden elde edilen insan kemik iliğinden kaynaklı mezenşimal kök hücrelerin osteoblastik potansiyelini etkilediğini göstermiştir. Aynı çalışmada, RSVL, sırasıyla %17 ve %32 oranında P1NP ve osteoprotegerin proteinlerinde anlamlı olmayan artışlarla birlikte alkalen fosfat da üç kat artış ile diferansiyasyonu uyarmıştır. Son olarak, RSVL, enflamasyondan bağımsız olarak, olgunlaşmamış osteoblastların daha olgun osteoblastlara diferansiyasyonunu arttırdığı ve proliferasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir.

Ayrıca Song ve ark.²³ fare kemik iliğinden gelişen mezenşimal kök hücre kültürünün osteoblastik farklılaşma ve proliferasyonu üzerine RSVL ve siklosporinin (CsA) in vitro etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada RSVL'nin nitrik oksit/siklik guanozin mono fosfat (NO/cGMP) sinyal yolu ile osteoblast farklılaşmasını ve proliferasyonunu arttırdığı bulunmuştur. CsA'nın, fare kemik iliğinden gelişen mezenşimal kök hücrelerin osteoblastik farklılaşması ve proliferasyonu üzerine inhibitör etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca CsA'nın neden olduğu inhibitör etkiye karşı RSVL'nin koruyucu etkisinin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular RSVL'nin CsA kaynaklı osteoporozu önleyebileceğini düşündürmektedir

Hayvan çalışmaları: İn vitro çalışmalardan elde edilen ilk öncü bulgular, RSVL'nin ovarektomi²⁶ veya immobilizasyon³⁴ gibi nedenlerden dolayı oluşan kemik kaybını engellediği farklı patolojiye sahip osteoporozlu hayvan modellerinde kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra, yaşa bağlı kemik kaybı gelişen normal farelerde, uzun dönem RSVL uygulamasının, kemik mineral yoğunluğunda yaşa bağlı olarak gelişen bozulmayı önlediği bildirilmiştir.¹⁷

İN vitro olarak RSVL'nin östrojenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Östrojen eksikliğinin neden olduğu kemik kaybı ile ilgili terapötik ajan olarak RSVL'yi araştıran ve ovarektomi uygulanmış sıçan modeli kullanan beş prelinik çalışma yayınlamıştır.^{26,35-38}

Liu ve ark.²⁶ tarafından ovarektomize sıçan modelinde RSVL'nin kemik kaybı üzerine etkilerini araştırılmıştır. Bu çalışmada Wistar sıçanlar dört gruba ayrılmış ve RSVL, 0.7mg/kg olmak üzere gavaj yolu ile 12 hafta boyunca verilmiştir. Kemik yoğunluğunun ve kalsiyum içeriğinin, ovarektomi ile beraber RSVL uygulanan grupta sadece ovarektomi yapılan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular RSVL'nin kemik yoğunluğunu artırdığını ve kemik kalsiyum içeriğinin azalmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca bu bulgular RSVL'nin östrojen eksikliği sonucu oluşan kemik kaybına karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Lin ve ark.³⁵ ovarektomi uygulanan sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında RSVL'nin kemik densitesi üzerine etkilerini araştırmıştır. Farklı dozlarda RSVL (5, 15, 45mg/kg) 90 gün boyunca uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ovarektomize sıçanlarda günlük RSVL alımının kemik turnoverını indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 45 mg/kg RSVL uygulanan grubun diğer gruplara göre kemik rezorpsiyonunu baskılamada daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, kemik oluşumunun iki belirteci olan, osteokalsin ve serum alkale fosfataz, 45 mg/kg RSVL uygulanan sıçanlarda en yüksek olarak bulunmuştur.

Mizutani ve ark.³⁹ tarafından yapılan çalışmada sekiz hafta boyunca uygulanan 5mg/kg RSVL dozunun femur dayanıklılık kaybını azalttığı bildirilmiştir.

Sehmisch ve ark.³⁷ tarafından ovarektomi uygulanmış sıçanlarda yapılan çalışmada 50mg/kg RSVL'nin kemik yoğunluğu üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

Zhao ve ark.³⁸ 12 hafta boyunca ovarektomi uygulanmış sıçanlara günlük 20, 40 ve 80mg/kg RSVL uygulamıştır. 40 ve 80mg/kg RSVL dozlarının femur boynunda kemik mineral densite kaybını ve trabeküler bozulmayı azalttığı bulunmuştur. 80mg/kg RSVL dozu (117.2 ± 9.5mm), östrojen replasman tedavisi (ERT; 100.4 ± 10.2mm) ile karşılaştırılabilecek şekilde femur trabekül boşluklarında azalma sağlamıştır.

RSVL'nin kemik yaraları üzerine etkilerini değerlendiren ilk çalışma ise Casarin ve ark.⁶ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada RSVL uygulamasının kalvaryal defekt ve titanyum implant çevresindeki kemik iyileşmesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. 30 adet Wistar sıçan kontrol ve RSVL grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Deneklerin kalvaryumlarına 5mm çapında kritik boyutlu defekt açılmış ve yine tibialarına titanyum implant (4mm boyunda, 2.2mm çapında) yerleştirilmiştir. RSVL 30 gün boyunca 10mg/kg dozunda gavaj yoluyla uygulanmıştır. Histomorfometrik analiz ile kalvaryal defektlerde iyileşmiş ve kalan defekt alanları belirlenmiştir. İmplantlar ise ters tork kuvveti ile çıkarılmış ve ters tork kuvvet değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca kemik morfogenetik protein (BMP)-2, BMP-7, osteopontin, kemik sialoprotein, osteoprotegerin, reseptör aktivatör NF-κB ligandı (RANKL) için gen ekspresyon analizi de yapılmıştır. Çalışma bulgularında iyileşmeden kalan defektlerin RSVL grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Ters tork değerlerinin RSVL grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gen ekspresyon analizinde ise RSVL'nin sistemik alımının BMP-2, BMP-7 ve osteopontin ekspresyonunu anlamlı derecede arttırdığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma ile

RSVL uygulamasının kritik boyutlu defekt onarımını ve titanyum implantların biyomekanik retansiyonunu artırdığı, ayrıca BMP-2, BMP-7 ve osteopontin ekspresyon seviyelerini etkilediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar bu maddenin kronik kullanımının, kemik iyileşme süreçlerinde ve dişsiz bireylerin dental implantlar ile rehabilitasyonunda faydalı bir tedavi edici ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Uysal ve ark.⁴⁰ rapid maksiller ekspansiyon yapılmış sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, RSVL'yi lokal olarak midpalatal sutura uygulamışlar ve sonrasında midpalatal suturda kemik formasyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada RSVL midpalatal sutura tek doz 10µmol/kg RSVL enjekte edilmiştir. Suturdaki kemik oluşumu histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Yeni oluşan kemik alanı, yeni oluşan kemik yüzdesi, osteoblast sayısı ve Feret çapı (bir alanda en uzun mesafe) gibi ölçümlerin kontrol grubu ile kıyaslandığında deney grubunda önemli ölçüde daha büyük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, rapid maksiller ekspansiyon yapılmış sıçanlarda lokal RSVL uygulamasının kemik oluşumunu stimüle ettiği ve retansiyon periyodunu kısalttığı gözlenmiştir. Bu prensiple RSVL'ün kemik fraktürlerinin tedavi edilmesinde ve distraksiyon osteogenezinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Sigara dumanı ve RSVL'nin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin histomorfometrik olarak değerlendirildiği bir çalışmada sprague-dawley cinsi ratlar dört hafta boyunca her gün altı sigaraya eşdeğer sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Bu periyodun ardından 28. günde deneklerin femurlarına trefin frez yardımıyla monokortikal defektler açılmıştır. RSVL defektin açıldığı günden başlanarak postoperatif 28. güne kadar, 20mg/kg dozunda uygulanmıştır. Bu çalışmada osteoblast, osteoklast sayısı ve yeni kemik alanı histomorfometrik olarak incelenmiştir. RSVL ve kontrol gruplarında yeni kemik oluşum alanları, sigara ve sigara+RSVL gruplarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Yazarlar sigaranın kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin

olduğunu ve RSVL uygulamasının da bu olumsuz etkileri azalttığını bildirmiştir.⁴¹

Klinik çalışmalar: RSVL ve kemik üzerine insan verileri çok azdır.

Poulsen ve ark.¹⁴ obez erkeklerde dört haftalık RSVL tedavisinden sonra kemik alkalin fosfataz seviyesinde anlamlı bir artış olduğunu bildirmiştir.

Ornstrup ve ark.⁴² tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik bir deney ile RSVL tedavisinin kemik üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada kemik belirteçlerinde ve kemik mineral dansitesinde meydana gelen değişiklikler değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen orta yaşlı, metabolik sendromlu 74 obez erkek rastgele üç gruba ayrılmıştır ve her bir gruba sırasıyla 500 mg transresveratrol, 75mg transresveratrol ve plasebo solüsyon 16 hafta boyunca günde iki kez olacak şekilde uygulanmıştır. Bu çalışma bulguları ile, yüksek doz RSVL tedavisinden 4 hafta sonra kemik-spesifik alkalin fosfatazda %15 artış olduğu ve başlangıçtaki kemik-spesifik alkalin fosfataz artışının çalışmanın 16 haftasında devam ettiğini saptanmıştır. Sonuç olarak, yüksek doz RSVL uygulamasının mineralizasyon ve formasyonu stimüle ederek kemiği olumlu yönde etkilediği ve bu sonuçları kuvvetlendirmek için de osteoporozlu hastalarda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Resveratrolün toksisitesi: RSVL ile ilgili yapılan Faz I çalışmalarında, RSVL'nin sağlıklı kişilerde genellikle güvenli olduğu gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁶ RSVL ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında herhangi bir yan etki bildirilmemiş ya da ortaya çıkan yan etkilerin RSVL alımı ile ilişkisinin olmadığı düşünülmüştür.⁴⁷⁻⁵⁴ Bu çalışmalar, RSVL'nin uygulanma dozunun 1gr'dan düşük ya da uygulanma süresinin kısa olduğu çalışmalardır.⁵⁵ Brown ve ark.⁴⁶ RSVL'nin bir ay boyunca ancak günlük dozun>0.5gr olarak uygulandığı durumlarda ilk ve nadir yan etkilerin ortaya çıktığını bildirmiştir. Patel ve ark.⁵⁴ tarafından yapılan çalışmada RSVL dozunun 0.5 ve 1gr olarak

uygulanmasına rağmen sadece sekiz gün uygulandığı için herhangi bir yan etki ortaya çıkmamıştır.

En yüksek dozlarda rapor edilen yan etkiler ise abdominal bozukluklardır. En az 0.5gr dozunda RSVL alan yedi ayrı çalışmadaki toplam 136 hastanın 25'inde diyare ortaya çıkmıştır. Abdominal ağrı, mide bulantısı ve abdominal bölgede şişkinlik (sırasıyla sekiz, yedi ve beş olguda) bildirilmiştir.^{45, 46, 54, 56-59} Artmış bilirubin ise RSVL'nin 1gr alımı sonrasında ortaya çıkmıştır.⁴³ Bu bulgulara dayanarak RSVL'nin günlük dozunun 1gr aşmaması gerektiği bildirilmiştir.⁴⁶ Tüm bu yan etkilere rağmen RSVL iyi tolere edilmiştir ve yan etkiler oluştuğunda herhangi bir sekel bırakmadan spontan olarak çözülmüştür.⁵⁵

Sonuç

Kemik metabolizmasını kontrol eden, yan etkileri daha az olan ve bitkilerden elde edilen doğal ilaçların kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Doğal bir antioksidan olan RSVL de çoklu biyoaktivitesi ve düşük toksisitesi nedeniyle, osteoporoz için etkin ve güvenli bir terapötik ajan olma vaadini sunmaktadır. RSVL'nin birden fazla mekanizma ile hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerine etkili olması, farklı etiyoloji ve patolojiye bağlı kemik kayıplarını önleyebileceğini düşündürmektedir. Ancak insan klinik deneylerinin olmaması nedeniyle, RSVL'nin kemik üzerindeki terapötik rolünün kanıtları in vitro çalışmalara ve hayvan modellerine dayanmaktadır.⁶⁰

Kaynaklar

1. Ribeiro FV, Ce'sar-Neto JB, Nociti Jr FH, at al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. *J Periodontol* 2006;77(10):1731-1735.
2. Zupnik J, Kim SW, Ravens D, Karimbux N, Guze K. Factors associated with dental implant survival: a 4-year retrospective analysis. *J Periodontol* 2011;82(10):1390-1395.

3. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:133-43.
4. Kuroshima S, Kovacic BL, Kozloff KM, McCauley LK, Yamashita J. Intra-oral PTH administration promotes tooth extraction socket healing. *J Dent Res* 2013;92(6):553-559.
5. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(8):1844-1853.
6. Casarin RC, at al. Resveratrol improves bone repair by modulation of bone morphogenetic proteins and osteopontin gene expression in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(7):900-906.
7. Al-Obaidi MM, Al-Bayaty FH, Al Batran R, Hassandarvish P, Rouhollahi E. Protective effect of ellagic acid on healing alveolar bone after tooth extraction in rat. A histological and immunohistochemical study. *Arch Oral Biol* 2014;59:987-999.
8. Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J Control Release* 2012;158(2):182-193.
9. Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Studies on the components of Ko-jokon (*Polygonum cuspidatum* SIEB. et ZUCC.). *Yakugaku Zasshi* 1963;83:988-990.
10. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Viticult* 1992;43:49-52.
11. Liu BL, Zhang X, Zhang W, Zhen HN. New enlightenment of French Paradox:

- resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2007;6(12):1833-1836.
12. La M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: The time lag explanation. *Br Med J* 1999;318(7196):1471-1476.
 13. Singh KC, Kumar A, LaVoie AL, Di Pipette DJ, Singh US. Diabetic complications in pregnancy: is resveratrol a solution? *Exp Biol Med* 2013;238(5):482-490.
 14. Yang T, Li S, Zhang X, Pang X, Lin Q, Cao J. Resveratrol, sirtuins, and viruses. *Rev Med Virol* 2015;25(6):431-445.
 15. Han G, Xia J, Gao J, Inagaki Y, Tang W, Kokudo N. Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug Discov Ther* 2015;9(1):1-12.
 16. Poulsen MM, Ornstrup MJ, Harsløf T, et al. Short-term resveratrol supplementation stimulates serum levels of bone-specific alkaline phosphatase in obese non-diabetic men. *Journal of Functional Foods* 2014;6:305-310.
 17. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008;8(2):157-168.
 18. Mobasheri A, Shakibaei M. Osteogenic effects of resveratrol in vitro: potential for the prevention and treatment of osteoporosis. *Ann NY Acad Sci* 2013;1290:59-66.
 19. Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *J Bone Miner Res* 2001;26(10):2552-2563.
 20. Shakibaei M, Shayan P, Busch F, et al. Resveratrol mediated modulation of Sirt-1/Runx2 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: potential role of Runx2 deacetylation. *PLoS One*. 2012;7(4):e35712.
 21. Kim HJ, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of resveratrol on normal and osteoarthritic chondrocyte metabolism. *Bone Joint Res* 2014;3(3):51-59.
 22. Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, Yamori Y. Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;253(3):859-863.
 23. Song LH, Pan W, Yu YH, Quarles LD, Zhou HH, Xiao ZS. Resveratrol prevents CsA inhibition of proliferation and osteoblastic differentiation of Mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells through an ER/NO/cGMP pathway. *Toxicol In Vitro* 2006;20(6):915-922.
 24. He X, Andersson G, Lindgren U, Li Y. Resveratrol prevents RANKL-induced osteoclast differentiation of murine osteoclast progenitor RAW 264.7 cells through inhibition of ROS production. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;401(3):356-362.
 25. Durbin SM, Jackson JR, Ryan MJ, Gigliotti JC, Alway SE, Tou JC. Resveratrol supplementation influences bone properties in the tibia of hindlimb-suspended mature Fisher 344 × Brown Norway male rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37(6):1179-1188.
 26. Liu ZP, Li WX, Yu B, et al. Effects of trans-resveratrol from *Polygonum cuspidatum* on bone loss using the ovariectomised rat model. *J Med Food* 2005;8(1):14-19.
 27. Boissy P, Andersen TL, Abdallah BM, Kassem M, Plesner T, Delaissé JM. Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation,

- and promotes osteoblast differentiation. *Cancer Res* 2005;65(21):9943-9952.
28. Singh SU, Casper RF, Fritz PC, et al. Inhibition of dioxin effects on bone formation in vitro by a newly described aryl hydrocarbon receptor antagonist, resveratrol. *J Endocrinol* 2000;167(1):183-193.
 29. Backesjo CM, Li Y, Lindgren U, Haldosen LA. Activation of Sirt1 decreases adipocyte formation during osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 2006;21(7):993-1002.
 30. Dai Z, Li Y, Quarles LD, et al. Resveratrol enhances proliferation and osteoblastic differentiation in human mesenchymal stem cells via ER-dependent ERK1/2 activation. *Phytomedicine* 2007;14(12):806-814.
 31. Lee YS, Kim YS, Lee SY, et al. AMP kinase acts as a negative regulator of RANKL in the differentiation of osteoclasts. *Bone* 2010;47(5):926-937.
 32. Zhou H, Shang L, Li X, et al. Resveratrol augments the canonical Wnt signaling pathway in promoting osteoblastic differentiation of multipotent mesenchymal cells. *Exp Cell Res* 2009;315(17):2953-2962.
 33. Ornstrup MJ, Harsløf T, Sørensen L, Stenkjær L, Langdahl BL, Pedersen SB. Resveratrol increases osteoblast differentiation in vitro independently of inflammation. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(2):155-163.
 34. Momken I, Stevens L, Bergouignan A, et al. Resveratrol prevents the wasting disorders of mechanical unloading by acting as a physical exercise mimetic in the rat. *FASEB J* 2011;25(10):3646-3660.
 35. Lin Q, Huang YM, Xiao BX, Ren GF. Effects of resveratrol on bone mineral density in ovariectomized rats. *Int J Biomed Sci* 2005;1(1):76-81.
 36. Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, Yamori Y. Protective effect of resveratrol on oxidative damage in male and female stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28(1-2):55-59.
 37. Sehmisch S, Hammer F, Christoffel J, et al. Comparison of the phytohormones genistein, resveratrol and 8-prenylnaringenin as agents for preventing osteoporosis. *Planta Med* 2008;74(8):794-801.
 38. Zhao H, Li X, Li N, et al. Long-term resveratrol treatment prevents ovariectomy induced osteopenia in rat without hyperplastic effects on the uterus. *Br J Nutr* 2014;111(5):836-846.
 39. Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, Yamori Y. Resveratrol attenuates ovariectomy-induced hypertension and bone loss in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2000;46(2):78-83.
 40. Uysal T, Gorgulu S, Yagci A, Karslioglu Y, Gunhan O, Sagdic D. Effect of resveratrol on bone formation in the expanded inter-pre-maxillary suture: early bone changes. *Orthod Craniofac Res* 2011;14(2):80-87.
 41. Kolkesen Şahin Ö, Çina Aksoy M, Avunduk MC. Effects of resveratrol and cigarette smoking on bone healing: histomorphometric evaluation. *Turk J Med Sci* 2016;46(4):1203-1208.
 42. Ornstrup MJ, Harsløf T, Kjaer TN, Langdahl BL, Pedersen SB. Resveratrol increases bone mineral density and bone alkaline phosphatase in obese men: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4720-4729
 43. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic

- study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(6):1246-1252.
44. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcao A, at al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:7-15.
45. Chow HH, Garland LL, Hsu CH, at al. Resveratrol modulates drug- and carcinogen metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res* 2010;3(9):1168-1175.
46. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, at al. 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(22):9003-9011.
47. Zhu W, Qin W, Zhang K, at al. Transresveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer* 2012;64(3):393-400.
48. Nunes T, Almeida L, Rocha JF, at al. Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol* 2009;49(12):1477-1482.
49. Nguyen AV, Martinez M, Stamos MJ, at al. 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.
50. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, at al. 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):810-821.
51. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, at al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2012;110(3):356-363.
52. Yoshino J, Conte C, Fontana L, at al. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance. *Cell Metab* 2012;16(5):658-664.
53. Timmers S, Konings E, Bilet L, at al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011;14(5):612-622.
54. Patel KR, Brown VA, Jones DJ, at al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res* 2010;70(19):7392-7399.
55. Cottart, CH, V Nivet-Antoine, Beaudoux JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol Nutr Food Res* 2014;58(1):7-21.
56. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, at al. High-Dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes* 2013;62(4):1186-1195.
57. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, at al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases- safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res* 2011;4(9):1419-1425.

58. la Porte C, Voduc N, Zhang G, et al. 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):449-454.
59. Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, et al. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67(12):1307-1312.
60. Tou JC. Resveratrol supplementation affects bone acquisition and osteoporosis: Pre-clinical evidence toward translational diet therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(6):1186-1194.