

HUVEC HÜCRE HATTINDA ALKOL İLE İNDÜKLENEN İNFLAMASYON VE APOPTOZA KARŞI RESVERATROLÜN KORUYUCU ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF RESVERATROL AGAINST ALCOHOL-INDUCED INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN HUVEC CELL LINE

Göksun DEMİREL^{1*}  , Anıl YİRÜN¹  , Berfu Şura GÜNEŞ¹  ,
Selen SELVİ¹  , Pınar ERKEKOĞLU^{2,3}  

¹Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi, Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Alkol çok sayıda sitokin, kemokin ve reaktif oksijen türlerini içeren inflamatuvar bir kaskad yoluyla doku ve organ hasarına yol açan toksik bir maddedir. Kronik inflamasyonun çeşitli hastalıklarda merkezi bir rol oynadığı kabul edildiğinden, son yıllarda yapılan çalışmalar anti-inflamatuvar ve immünomodülatör özelliklere sahip polifenoller açısından zengin gıdalara odaklanmıştır. Bu çalışmanın amacı, oldukça yaygın şekilde araştırılan bir polifenol olan resveratrolün, alkol ile indüklenen insan umbilikal ven endotel (HUVEC) hücre hatları üzerinde koruyucu ve terapötik etkilerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, kontrol grubu, alkol maruziyeti grubu, resveratrol grubu, alkol ve resveratrol birlikte uygulanan grup olmak üzere 4 farklı deney grubu oluşturulmuştur. Uygulanacak dozlar, sitotoksosite deneylerinden elde edilen sonuçlara göre alkol için inhibitör konsantrasyon 30 (IC30) dozu (%4,4) ve resveratrol için toksisite göstermeyen en yüksek doz (20 µM) olarak belirlenmiştir. İnsan umbilikal ven endotel (HUVEC) hücre hattı üzerinde çalışılmıştır. Çalışmada incelenmiş olan İnterlökin 18 (IL-18), C reaktif protein (CRP), Kaspaz-3 aktivitesi parametreleri ELISA kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

Sonuç ve Tartışma: Resveratrol takviyesinin alkole karşı, inflamatuvar sitokinlerden interlökin 18 (IL-18)'i önemli ölçüde azaltarak inflamasyona karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (%20.31, $p<0.05$). Ek olarak, resveratrol C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde önemli bir azalma sağlamıştır (%17.41, $p<0.05$). Ayrıca HUVEC hücre hattında alkolün kaspaz-3 aktivitesini anlamlı olarak artırdığı, resveratrol uygulanmasının ise bu artışı anlamlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (%12.75 $p<0.05$). Resveratrolün alkolün neden olduğu oksidatif stresi azaltarak CRP seviyelerini azalttığı ve kaspaz-3 inhibisyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Resveratrolün insan sağlığı üzerine herhangi bir olumsuz etki göstermediği ve oksidatif strese karşı koruyucu özelliklere sahip olduğu görüldüğünden ilaç tedavilerine ek bir nutrasötik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alkol, CRP, IL18, kaspaz 3, resveratrol

ABSTRACT

Objective: Alcohol is a toxic substance that leads to tissue and organ damage through an inflammatory

* Sorumlu yazar: Göksun Demirel

E-mail: gdemirel@cu.edu.tr

Geliş tarihi: 09.01.2025 Kabul tarihi: 10.06.2025 Yayınlanma tarihi: 19.01.2026

Atıf bilgisi: Demirel, G., Yürün, A., Güneş, B.Ş., Selvi, S., Erkekoğlu, P. (2026). HUVEC hücre hattında alkol ile indüklenen inflamasyon ve apoptoza karşı resveratrolün koruyucu etkilerinin belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 50(1), 28-37.

cascade involving numerous cytokines, chemokines, and reactive oxygen species. Given that chronic inflammation is recognized as a central factor in various diseases, recent studies have focused on foods rich in polyphenols with anti-inflammatory and immunomodulatory properties. This study aims to investigate the protective and therapeutic effects of resveratrol, a widely studied polyphenol, on alcohol-induced human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) lines.

Material and Method: *In our study, 4 different experimental groups were formed as control group, alcohol exposure group, resveratrol group, alcohol and resveratrol co-administered group. The doses to be applied were determined as the inhibitory concentration 30 (IC30) dose (4.4%) for alcohol and the highest non-toxic dose (20 µM) for resveratrol according to the results obtained from cytotoxicity experiments. The study was conducted on human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) lines. The parameters examined, including Interleukin 18 (IL-18), C-reactive protein (CRP), and caspase-3 activity, were measured using ELISA kits.*

Result and Discussion: *Resveratrol supplementation has been shown to provide protection against inflammation by significantly reducing the levels of the inflammatory cytokine interleukin 18 (IL-18) in response to alcohol (%20.31, $p<0.05$). Additionally, resveratrol significantly reduced C-reactive protein (CRP) levels (%17.41, $p<0.05$). It was also demonstrated that alcohol significantly increased caspase-3 activity in HUVEC cell lines, while resveratrol administration effectively inhibited this increase (%12.75 $p<0.05$). It is suggested that resveratrol reduces CRP levels and mediates caspase-3 inhibition by alleviating alcohol-induced oxidative stress. Given that resveratrol has not shown any adverse effects on human health and possesses protective properties against oxidative stress, it is considered that it could be used as a nutraceutical supplement in conjunction with pharmaceutical treatments.*

Keywords: *Alcohol, caspase-3, CRP, IL-18, resveratrol*

GİRİŞ

Doğal şekilde oluşan polifenolik bir bileşik olan resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben) üzüm, çilek, yer fıstığı ve diğer bitki kaynaklarının yanı sıra kırmızı şarapta da önemli miktarlarda bulunan bir stilbendir [1]. Resveratrol, ilk olarak 1997 yılında bildirilen anti-kanser potansiyeli nedeniyle çok popüler hale gelmiştir [2]. O zamandan beri iltihaplanma, tümörögenез ve kardiyoprotektif etkilere aracılık etmedeki umut verici rolü nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Kardiyovasküler rahatsızlıklara karşı etkili iyileştirici maddeler olarak üzüm, Fransız Paradoksu'nun önemli bir parçası olarak görülmektedir. Benzer şekilde, araştırmacılar yüksek dozda resveratrolün memeli ömrünü önemli ölçüde uzattığını bildirmişlerdir [3].

Obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklar, öncelikle kalori açısından zengin diyetlere, fiziksel aktivite eksikliğine ve alkol kullanımına dayalı bir yaşam tarzı nedeniyle günümüzde salgın boyutlarına ulaşmaktadır [4]. Dünya genelinde obezite görülme sıklığı son yıllarda büyük ölçüde artmıştır. Bu riskin büyük bir kısmı, obezitenin insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişiminde birincil faktör olmasından kaynaklanmaktadır ve bunların tümü kardiyovasküler hastalık riskinde artış yaratmaktadır [5]. Ayrıca obezite, yağlı karaciğer hastalığı; yüksek plazma trigliserit konsantrasyonları ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol konsantrasyonları ile karakterize dislipidemi; ateroskleroz; hipertansiyon; demans dahil dejeneratif bozukluklar ve bazı kanserler gibi bir dizi ek sağlık sorunu ile ilişkilidir [6-8]. Bu metabolik dengesizliklerin hepsi kronik düşük dereceli inflamasyon ile karakterize olup metabolik sendrom gelişimine yol açmaktadır [5-9].

Kronik alkol kullanımı ile indüklendiği bilinen kardiyovasküler işlev bozuklukları metabolik sendromla bağlantılı olsa da kan damarlarının veya kalbin, kalp dokusuna ve dolayısıyla tüm vücuda sürekli kan akışının ve besin maddelerinin engellenmesine yol açan bir patolojik durumunu kapsamaktadır [10]. Büyük ölçüde önlenemez olmalarına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında en yaygın ölüm nedeni olarak bilinmektedir ve küresel tüm ölümlerin neredeyse üçte birinden sorumludurlar [11]. Ayrıca, 2030 yılında dünya çapında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin sayısının 23.6 milyona ulaşması beklenmektedir [12]. Özellikle yaşam tarzına bağlı oluşan inflamasyon, kardiyovasküler sistemi etkileyen birçok bozukluğun merkezi bir itici gücü olarak da belirlenmiştir [10]. Resveratrol ile ilgili biriken kanıtlar anti-inflamatuar aktivitesinin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu mekanizmasının farmakolojik potansiyelini doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

Çalışmamız kapsamında resveratrolün HUVEC hücre hatlarında alkol ile indüklenen antiinflamatuar ve apoptotik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasallar, Reaktifler ve Kitler

3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür (MTT), alkol, resveratrol ve dimetil sülfoksit (DMSO) Sigma-Aldrich (Mannheim, Almanya) firmasından satın alınmıştır. Dulbecco'nun Modified Eagle Medium F12 w/L-glutamin w/25 mM HEPES (DMEM-F12), penisilin/streptomisin ve fetal sığır serumu (FBS) Biowest (Riverside, 97 MO) firmasından satın alınmıştır. İnterlökin 18 (IL-18) deney kiti, C reaktif protein (CRP) deney kiti ve kaspaz 3 deney kiti Elabscience (Houston, TX) firmasından satın alınmıştır.

Hücre Kültürü ve Kullanılan Besiyeri

İnsan umbilical ven endotel (HUVEC) hücre hattı ATCC firmasından satın alınmıştır. Hücreler, %10 FBS ve %1 penisilin/streptomisin ile desteklenmiş DMEM-F12 besiyeri kullanılarak 37°C ve %5 CO₂'li inkübatörde 75 cm²'lik hücre kültürü plakalarında büyütülmüştür. Çalışma için 9. pasajdaki hücreler kullanılmıştır.

HUVEC Hücrelerinin Canlılığı ve Proliferasyonu

Sitotoksik alkol konsantrasyonunu ve sitotoksik olmayan resveratrol konsantrasyonlarını belirlemek için MTT hücre canlılığı deneyi yapılmıştır. Deney, HUVEC hücrelerinin 96 kuyulu mikropalakalara ekilmesini ve 24 saat boyunca inkübe edilmesi ile başlamıştır. Kültür ortamı daha sonra değişen konsantrasyonlarda Alkol (%0.2, % 0.4, %0.6, %0.8, %1, %2, %4) ve Resveratrol (2.5,5,10,20,40,80,160µM) eklenerek mikropalakalar 24 saat daha inkübe edilmiştir. Daha sonra, hücrelerin üzerindeki çözeltiler mikropalakalardan uzaklaştırılmış ve 0.5 mg/ml MTT eklenmiştir. Mikropalakalar 4 saat boyunca 37°C'de inkübe edildikten sonra 150 µl DMSO eklenerek örneklerin optik yoğunluğu (OD) 570 nm'de bir spektrofotometre (Allsheng AMR-100) kullanılarak ölçülmüştür. Deneyler farklı günlerde altı kez tekrarlanmış ve ortalama sonuçlar kontrol grubuna göre yüzde olarak ifade edilmiştir. Alkolün inhibitör konsantrasyon 30 (IC30) değeri MTT test sonuçlarından elde edilmiştir. Resveratrol için, hücre canlılığında kayba neden olmayan ve kontrole kıyasla %100 hücresel büyüme sağlayan en yüksek konsantrasyon (20 µM) deneyler için seçilmiştir.

Çalışma Gruplarının Hazırlanışı

Yapılan MTT deneyi sonuçları referans alınarak aşağıdaki deney gruplarının oluşturulmasına karar verilmiştir:

- 1.Kontrol Grubu (K): Bu gruptaki hücelere sadece besiyeri uygulanmıştır.
- 2.Alkol grubu (A): Bu gruptaki hücelere 24 saat boyunca %4.4 Alkol içeren besiyeri uygulanmıştır.
- 3.Resveratrol grubu (R): Bu gruptaki hücelere 24 saat boyunca 20 µg/mL resveratrol içeren besiyeri uygulanmıştır.
- 4.Alkol + Resveratrol grubu (RA): Bu gruptaki hücelere 24 saat boyunca %4.4 alkol ve 20 µg/mL resveratrol içeren besiyeri uygulanmıştır.

İnterlökin 18 (IL-18) Düzeylerinin Ölçümü

Yöntem Sandviç ELISA prensibine göre çalışmaktadır (katalog numarası: E-EL-H0253). Elabscience firmasından satın alınan kit içinde bulunan 96 kuyucuklu mikropalaka, insan IL-18'e ya özgü bir antikorla kaplanmıştır. Firmanın direktiflerine uygun şekilde hazırlanan standart ve numune çözeltileri kuyucuklara konularak IL18'in spesifik antikorlarla bağlanması sağlanmıştır. Mikropalakalar içinde antikorla bağlanmayan maddeler uzaklaştırılmış, daha sonra IL-18 için spesifik biyotin-konjuge antikor kuyucukların tamamına eklenmiştir. Ardından kuyucuklara HRP konjugatı eklenip inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası yıkamayı takiben substrat reaktif eklenerek mavi renk oluşumu sağlanmıştır. Durdurma çözeltisi eklenerek enzim-substrat reaksiyonu sonlandırılmış ve oluşan sarı

renkli bileşiğin absorbanası 450 nm'de ölçülmüştür.

C Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin Ölçümü

Örneklerin CRP seviyeleri Sandviç ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür (katalog numarası: E-EL-H0043). Kit CRP özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler ve standartlar plaka kuyularına eklenmiştir. Daha sonra her bir kuyucuğa HRP konjugatı eklenmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu bir durdurma çözeltisi eklenerek durdurulmuş ve numunelerin OD değerleri 450 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar standart eğriler kullanılarak hesaplanmış ve CRP seviyeleri ifade edilmiştir.

Kaspaz 3 (CASP3) Aktivitesinin Ölçümü

Kaspaz 3 aktivitesi, üreticinin talimatları izlenerek ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür (katalog numarası: E-EL-H6282). Kısaca, örnekler hücre lizatlarının lizis tamponunda homojenize edilmesiyle hazırlanmış ve protein konsantrasyonu bir BCA protein tahlil kiti kullanılarak belirlenmiştir. Kaspaz 3 spesifik bir antikorla kaplanmış olan ELISA mikropalakasına eşit miktarda protein eklenmiştir. Yıkamadan sonra, biyotinlenmiş bir ikincil antikor eklenmiş ve daha sonra streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı eklenmiştir. Reaksiyon bir enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılmış ve 450 nm'de ölçülmüştür.

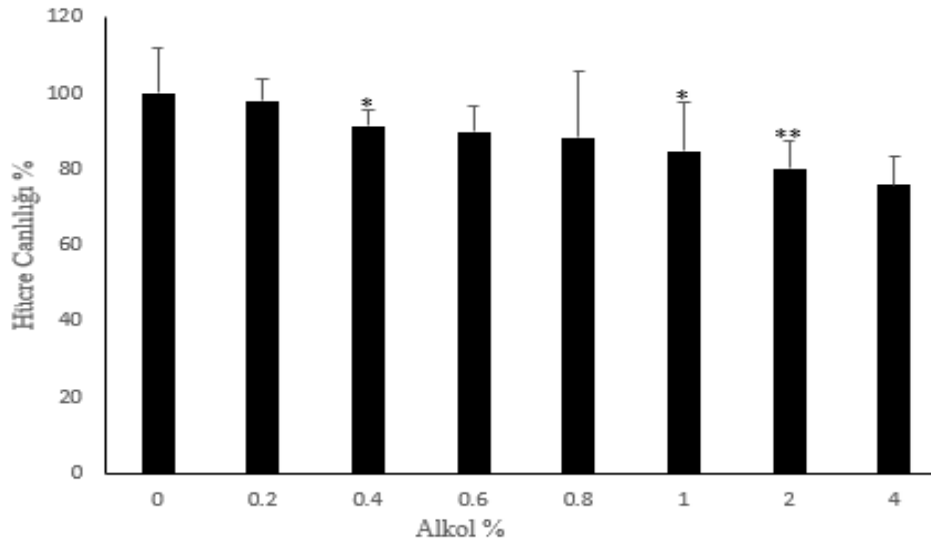
İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş ve ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Hücre Canlılığı

HUVEC hücreleri %0.2 ile %4 konsantrasyon aralığında alkol ve 2.5 μ M ile 160 μ M aralığında resveratrole 24 saat maruz bırakılarak MTT yöntemiyle hücre canlılığı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hücre canlılığı kontrol grubu hücrelerine göre % canlılık olarak hesaplanmıştır. Deneyler sonucunda alkol için hücre canlılığında %30 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC30) %4.4 olarak belirlenmiştir (Şekil 1 ve Tablo 1).



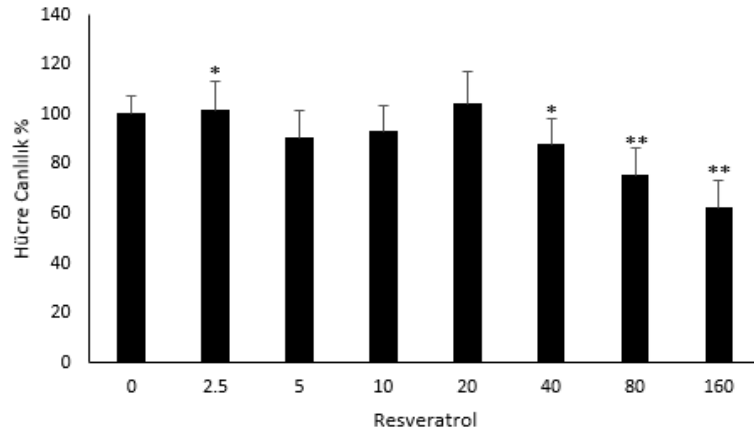
Şekil 1. Farklı alkol yüzde konsantrasyonlarında hücre canlılığı (* $P < 0.001$ kontrol ve her bir uygulama dozu arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. * $P < 0.05$)

Tablo 1. Alkol için inhibitör konsantrasyonlar

	IC30	IC20
Alkol	%4.4	%2.65

Alkol için hücre canlılığında %30 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC30) %4.4 olarak, %20 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC20) ise %2.65 olarak belirlenmiştir.

HUVEC hücre canlılığı Şekil 2’de gösterildiği gibi artan resveratrol dozları ile azalmıştır. Resveratrol için sitotoksisteye neden olmayan en yüksek doz 20µM olarak belirlenmiştir. Bu *doz in vitro* deneyler boyunca kullanılmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Farklı resveratrol konsantrasyonlarında hücre canlılığı (*P < 0.001 kontrol ve her bir uygulama dozu arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. *P < 0.05)

Morrow ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada alkol uygulamasının HUVEC hücre hattında endotelial anjiyojenik aktiviteyi uyardığını göstermişlerdir. HUVEC hücre hattında 1-100 mM, alkol 24 saat uygulanmış ve deneyler için uygun doz 25 mM olarak seçilmiştir. Çalışma kapsamında HUVEC hücre hattında alkol varlığında mRNA ve protein düzeyinde bu hücrelerde Angiopoietin Tie2 reseptörünün ekspresyonunun uyarıldığını göstermişlerdir [13].

Sheng-Hu ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada HUVEC hücre hattını farklı konsantrasyonlarda alkol ile muamele etmişler (50 mmol/l, 100 mmol/l ve 200 mmol/l), MDA aktivitesi SOD ve NO değişikliklerini incelemişlerdir. Çalışmada yüksek etanol konsantrasyonları hücre aktivitesini inhibe ettiğini, MDA seviyesini arttırdığını ve SOD aktivitesini düşürdüğünü göstermişlerdir [14].

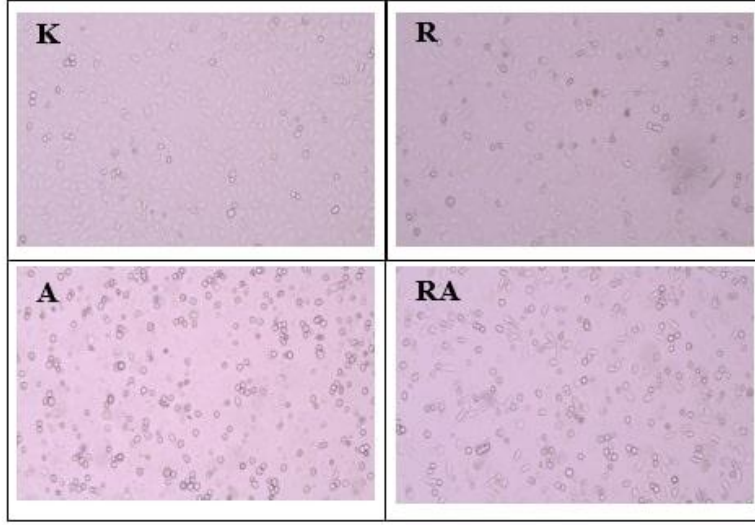
HUVEC hücre hattında yüksek glukoz maruziyetinin etkisinin araştırılması üzerine yapılan bir çalışmada koruyucu olarak resveratrol kullanılmıştır. Resveratrolün (0.01, 0.1, 2.0 µM) doza bağlı bir şekilde yüksek glikozun neden olduğu hücre canlılığını azaltan etkenlere karşı koruma sağladığı gösterilmiştir [15].

Çalışmamız kapsamında resveratrolün Huvec hücre hattında alkolün yarattığı inflamasyona karşı koruyuculuğu incelenmiş ve daha önceki çalışmalarda kullanılan dozlara benzer dozlar MTT testi kapsamında sırasıyla denenerak optimize edilmiştir.

Hücre Gruplarında Sitomorfoloji

Hücrelerin 24 saatlik alkol ve resveratrol uygulaması sonucu elde edilen inverted mikroskop (10X) görüntüleri Şekil 3’de gösterilmiştir. Resveratrol uygulanan HUVEC hücre hatları morfolojik olarak kontrol grubuna benzerlik göstermektedir. Alkol uygulanan HUVEC hücre hatları morfolojisinde ölen hücreler dikkat çekmektedir. Alkol ve resveratrolün birlikte uygulandığı kombine gruptaki hücreler

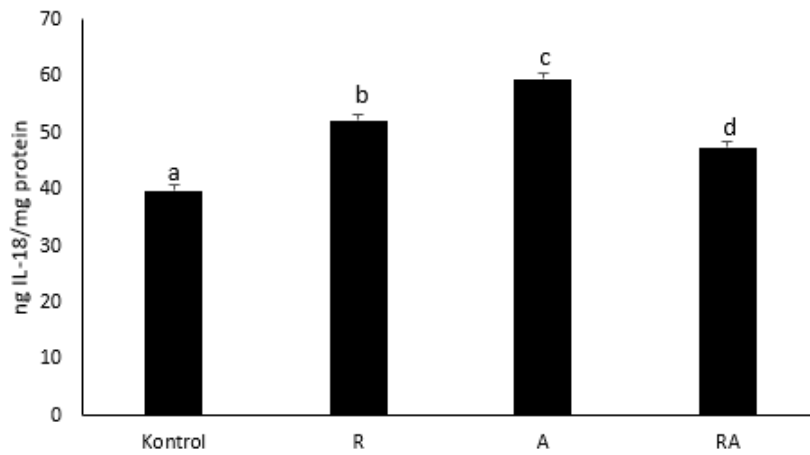
ise kontrol grubuna morfolojik olarak benzerlik göstermekte, tek başına alkol uygulanan gruba göre morfolojik olarak daha özgün ve sayıca daha çok hasarsız hücre görülmektedir.



Şekil 3. Deney gruplarında hücrelerin mikroskop görüntüleri (K: Kontrol Grubu, R: Resveratrol uygulanan grup, A: Alkol uygulanan grup, RA: Alkol + Resveratrol uygulanan grup)

İnterlökin 18 Düzeyleri

Çalışma gruplarında ölçülen IL-18 düzeyleri Şekil 4’te verilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla R, A ve RA gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu gözlenmiştir. Alkol ile kontrol grubu arasında %49.61’lik bir fark olduğu görülmüştür. Alkol uygulaması HUVEC hücre hattında kontrole göre IL-18 düzeyinde anlamlı bir artışa yol açmıştır ($p<0.05$). Alkol grubu ile RA grubu kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalış görülmüştür (%20.31, $p<0.05$). Resveratrolün alkol ile birlikte uygulanması sonucu oluşan bu azalış IL-18 düzeyinin resveratrole bağlı olarak azaldığını göstermektedir.

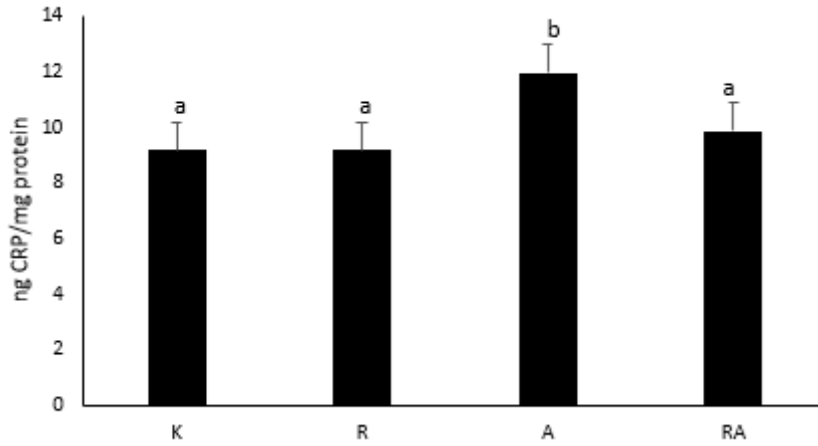


Şekil 4. İnterlökin 18 düzeyleri. Tüm değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. ^{a, b, c, d} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde farklıdır ($p<0.05$)

Gyongyosi ve arkadaşlarının 2019 yılında farelerde yaptıkları bir çalışmada hem akut hem kronik alkol tüketiminden sonra alkolün ER stresini, pro-inflamatuar genlerin upregülasyonunu, inflamazom aktivasyonunu ve IL-18 üretimini indüklediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde alkolün IL-18 düzeyini indüklediği gösterilmektedir [16].

C Reaktif Protein (CRP) Düzeyleri

Çalışma gruplarında ölçülen CRP düzeyleri Şekil 5’te gösterilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla sadece A, grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu gözlenmiştir. Alkol ile kontrol grubu arasında %30,43’lük bir fark olduğu görülmüştür. Alkol uygulaması HUVEC hücre hattında kontrole göre CRP düzeyinde anlamlı bir artışa yol açmıştır ($p<0.05$). Alkol grubu ile RA grubu kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalış görülmüştür (%17,41, $p<0.05$). Resveratrolün alkol ile birlikte uygulanması sonucu oluşan bu azalış CRP düzeyinin resveratrole bağlı olarak azaldığını göstermektedir.

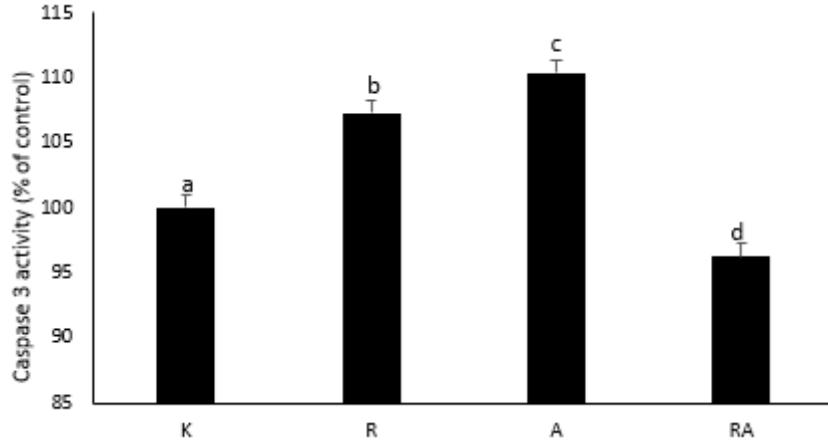


Şekil 5. CRP düzeyleri. Tüm değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. ^{a, ve b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde farklıdır ($p<0.05$)

Resveratrolün ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu etkileri son zamanlarda araştırmacılar için ilgi konusu haline gelmiştir [17,18]. Birçok çalışma, resveratrolün iltihapla ilişkili hastalıklarda iltihap durumunu iyileştirebileceğini önermektedir [19-22]. Resveratrolün kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda anti-inflamatuar etkilerinin incelendiği bir çalışmada Resveratrol takviyesi sonrasında kardiyovasküler hastalıklı hastalarda CRP ve TNF- α düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir [23]. Çalışmamızda, ilgili verileri destekleyici şekilde resveratrol kullanımı sonucu HUVEC hücre hattında CRP düzeylerinin düştüğü görülmektedir. Bu düşüş, önceki çalışmalara benzer şekilde kardiyovasküler hastalıklarda resveratrolün antiinflamatuar etkisini ve koruyucu olarak kullanımının önemini göstermektedir.

Kaspaz 3 Aktivitesi

Deney gruplarında tespit edilen Kaspaz 3 aktivitesi sonuçları Şekil 6’da gösterilmektedir. Kontrol grubuna kıyasla kaspaz 3 aktivitesi Alkol ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (%10,35, $p<0.05$). Alkol ve RA grubu kıyaslandığında ise RA grubunun kaspaz 3 aktivitesinin RA grubunda Alkol grubuna göre %12,75 azaldığı gösterilmiştir ($p<0.05$).



Şekil 6. Kaspaz 3 aktivitesi. Tüm değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. ^{a, ve b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde farklıdır (p<0.05)

Önceki bir çalışmada resveratrolün mitokondri kaynaklı oksidatif hasarı inhibe ederek HUVEC hücre hattında apoptozu önlediğini göstermiştir [24]. Bununla birlikte deney hayvanları kullanılarak gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmada alkolün kaspaz 3 aktivitesi western blot yöntemi ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak akut alkol uygulamasının kaspaz-3 aktivasyon yolu üzerinden hepatik apoptozu neden olduğu gösterilmiştir [25]. Çalışmamızda ise alkol maruziyeti ile yükselen kaspaz 3 aktivitesinin resveratrol uygulamasıyla anlamlı şekilde düşüş gösterdiği diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlara benzer şekilde apoptozun resveratrol tedavisi ile önlenebileceği düşünülmektedir.

İnsanlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda, resveratrolün 150 mg/gün ile 500 mg/gün arasında değişen dozlarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir [26]. Bu dozlar, çalışmamızda kullandığımız hücre kültürü dozlarına *in vitro-in vivo* dönüşüm faktörleri uygulandıktan sonra elde edilen tahminlerle uyumludur. Resveratrolün alkol kaynaklı hücre hasara karşı koruyucu etkisini, antioksidan ve anti-inflamatuar mekanizmalar üzerinden gösterdiği düşünülmektedir [27]. Bu mekanizmalar, çalışmamızda gözlemlediğimiz resveratrolün koruyucu etkilerini desteklemektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: G.D., A.Y., P.E.; Tasarım: G.D., A.Y., P.E.; Denetim: G.D., A.Y., P.E.; Kaynaklar: G.D., A.Y., P.E.; Malzemeler: G.D.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.D.; Analiz ve/veya Yorumlama: G.D., A.Y., B.Ş.G., S.S., P.E.; Literatür Taraması: G.D., A.Y., B.Ş.G., S.S.; Makalenin Yazılması: G.D., A.Y., B.Ş.G., S.S.; Kritik İnceleme: P.E.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

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

ETİK KURUL ONAYI

Yazarlar bu çalışma için etik kurul onayının zorunlu olmadığını beyan etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Biesalski, H.K. (2007). Polyphenols and inflammation: Basic interactions. *Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care*, 10(6), 724-728. [\[CrossRef\]](#)
2. Jang, M., Cai, L., Udeani, G.O., et al. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275(5297), 218-220. [\[CrossRef\]](#)

3. Baur, J.A., Sinclair, D.A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: The *in vivo* evidence. *Nature Reviews. Drug discovery*, 5(6), 493-506. [\[CrossRef\]](#)
4. Timmers, S., Hesselink, M.K., Schrauwen, P. (2013). Therapeutic potential of resveratrol in obesity and type 2 diabetes: New avenues for health benefits? *Annals of the New York Academy of Science*, 1290, 83-89. [\[CrossRef\]](#)
5. Reaven, G.M. (2011). The metabolic syndrome: Time to get off the merry-go-round? *Journal of Internal Medicine*, 269(2), 127-136. [\[CrossRef\]](#)
6. Hotamisligil, G.S. (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867. [\[CrossRef\]](#)
7. Semenkovich, C.F. (2006). Insulin resistance and atherosclerosis. *Journal of Clinic Investigation*, 116(7), 1813-1822. [\[CrossRef\]](#)
8. Hotamisligil, G.S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177-185. [\[CrossRef\]](#)
9. Gebreegziabih, G., Belachew, T., Tamiru, D. (2025). Effect of therapeutic lifestyle change on metabolic syndrome in adults: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 15(1), 44718. [\[CrossRef\]](#)
10. Zhang, C., Syed, T.W., Liu, R., et al. (2017). Role of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and inflammation in cardiovascular disease. *Frontiers Cardiovascular Medicine*, 4, 29. [\[CrossRef\]](#)
11. Fiatal, S., Adany, R. (2017). Application of single-nucleotide polymorphism-related risk estimates in identification of increased genetic susceptibility to cardiovascular diseases: A literature review. *Frontiers in Public Health*, 5, 358. [\[CrossRef\]](#)
12. Bonnefont-Rousselot, D. (2016). Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 8(5), 250. [\[CrossRef\]](#)
13. Morrow, D., Cullen, J.P., Cahill, P.A., et al. (2008). Ethanol stimulates endothelial cell angiogenic activity via a notch- and angiopoietin-1-dependent pathway. *Cardiovascular Research*, 79(2), 313-321. [\[CrossRef\]](#)
14. Sheng-Hu, H., Jing, Z., Sheng-Hu, H. (2012) Effect of human umbilical vein endothelial cells injury induced by ethanol and its mechanism. *Heart*, 98(Suppl 2), E196.
15. Liu, X., Tian, J., Bai, Q., et al. (2016). The effect and action mechanism of resveratrol on the vascular endothelial cell by high glucose treatment. *Saudi Journal of Biological Science*, 23(1), 16-21. [\[CrossRef\]](#)
16. Gyongyosi, B., Cho, Y., Lowe, P., et al. (2019). Alcohol-induced IL-17A production in paneth cells amplifies endoplasmic reticulum stress, apoptosis, and inflammasome-IL-18 activation in the proximal small intestine in mice. *Mucosal Immunology*, 12(4), 930-944. [\[CrossRef\]](#)
17. Banez, M.J., Geluz, M.I., Chandra, A., et al. (2020). A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutrition Research*, 78, 11-26. [\[CrossRef\]](#)
18. Chen, L., Sun, X., Wang, Z., et al. (2024). Resveratrol protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by attenuating ferroptosis through modulating the MAPK signaling pathway. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 482, 116794. [\[CrossRef\]](#)
19. Tabrizi, R., Tamtaji, O.R., Lankarani, K.B., et al. (2018). The effects of resveratrol supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food and Function*, 9(12), 6116-6128. [\[CrossRef\]](#)
20. Faghihzadeh, F., Adibi, P., Rafiei, R., et al. (2014). Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition Research*, 34(10), 837-843. [\[CrossRef\]](#)
21. Pourhanifeh, M.H., Shafabakhsh, R., Reiter, R.J., et al. (2019). The effect of resveratrol on neurodegenerative disorders: Possible protective actions against autophagy, apoptosis, inflammation and oxidative stress. *Current Pharmaceutical Design*, 25(19), 2178-2191. [\[CrossRef\]](#)
22. Omraninava, M., Razi, B., Aslani, S., et al. (2021). Effect of resveratrol on inflammatory cytokines: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pharmacology*, 908, 174380. [\[CrossRef\]](#)
23. Magyar, K., Halmosi, R., Palfi, A., et al. (2012). Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 50(3), 179-187. [\[CrossRef\]](#)

24. Liu, Y., Chen, X., Li, J. (2017). Resveratrol protects against oxidized low-density lipoprotein-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis via inhibition of mitochondrial-derived oxidative stress. *Molecular Medicine Reports*, 15, 2457-2464. [\[CrossRef\]](#)
25. Zhou, Z., Sun, X., Kang, Y.J. (2001). Ethanol-induced apoptosis in mouse liver: Fas- and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *The American Journal of Pathology*, 159(1), 329-338. [\[CrossRef\]](#)
26. Brown, K., Theofanous, D., Britton, R.G., et al. (2024). Resveratrol for the management of human health: how far have we come? A Systematic review of resveratrol clinical trials to highlight gaps and opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 747. [\[CrossRef\]](#)
27. Kasdallah-Grissa, A., Mornagui, B., Aouani, E., et al. (2006). Protective effect of resveratrol on ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Alcohol and Alcoholism*, 41(3), 236-239. [\[CrossRef\]](#)